

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202291815** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2022.10.27

(22) Дата подачи заявки
2020.12.11

(51) Int. Cl. *C07D 401/10* (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)
A61P 5/38 (2006.01)

(54) **ГЕМ-ДИЗАМЕЩЕННЫЕ ПИПЕРИДИНОВЫЕ АНТАГОНИСТЫ
МЕЛАНКОРТИНОВОГО РЕЦЕПТОРА 2 ПОДТИПА (MC2R) И ИХ ПРИМЕНЕНИЯ**

(31) 62/949,854

(32) 2019.12.18

(33) US

(86) PCT/US2020/064493

(87) WO 2021/126693 2021.06.24

(71) Заявитель:

**КРИНЕТИКС ФАРМАСЬЮТИКАЛС,
ИНК. (US)**

(72) Изобретатель:

**Хань Сангдон, Ким Сунь Хэ, Чжу
Юньфэй (US)**

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) В настоящем документе описаны соединения, которые представляют собой модуляторы меланокортинового рецептора 2 подтипа (MC2R), способы получения указанных соединений, фармацевтические композиции и лекарственные средства, содержащие указанные соединения, способы применения указанных соединений при лечении состояний, заболеваний или нарушений, при которых модулирование активности MC2R будет оказывать положительный эффект.

A1

202291815

202291815

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-575755EA/032

ГЕМ-ДИЗАМЕЩЕННЫЕ ПИПЕРИДИНОВЫЕ АНТАГОНИСТЫ МЕЛАНКОРТИНОВОГО РЕЦЕПТОРА 2 ПОДТИПА (MC2R) И ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

Ссылка на родственную заявку

По данной заявке испрашивается приоритет в соответствии с предварительной заявкой на выдачу патента США № 62/949,854, поданной 18 декабря 2019 года, которая включена во всей своей полноте в настоящий документ посредством ссылки.

Область техники, к которой относится настоящее изобретение

В настоящем документе описаны соединения, которые модулируют активность одного или нескольких меланокортиновых рецепторов, способы получения указанных соединений, фармацевтические композиции и лекарственные средства, содержащие указанные соединения, и способы применения указанных соединений для лечения состояний, заболеваний или нарушений, при которых модулирование активности меланокортинового рецептора 2 подтипа (MC2R) будет оказывать положительный эффект.

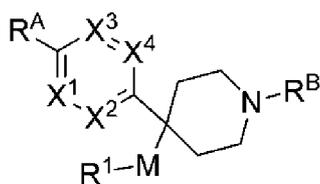
Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

Меланокортиновые рецепторы формируют семейство рецепторов, сопряженных с G-белком (GPCR) (MC1R, MC2R, MC3R, MC4R и MC5R), которые селективно активируются различными меланокортиновыми пептидами аденокортикотропного гормона (АКТГ) и меланокортиновыми пептидами α -, β - и γ -меланоцитостимулирующего гормона (α -MSH, β -MSH и γ -MSH), которые получают протеолитически из проопиомеланокортинового гормона или POMC. АКТГ представляет собой состоящий из 39 аминокислот пептид, который является первичным регулятором синтеза и секреции глюкокортикоидов надпочечников и обладает аффинностью только к MC2R. Будучи основным действующим лицом гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (НРА) системы, АКТГ секретируется гипофизом в ответ на стрессогенные стимулы и воздействует на надпочечники, стимулируя синтез и секрецию кортизола. Модулирование MC2R представляет интерес при лечении состояний, заболеваний или нарушений, при которых модулирование активности меланокортинового рецептора будет оказывать положительный эффект.

Краткое раскрытие настоящего изобретения

Описанные в настоящем документе соединения представляют собой соединения-модуляторы меланокортинового рецептора. Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе соединения модулируют один или несколько подтипов белков меланокортинового рецептора. Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе соединения модулируют два или более подтипов белков меланокортинового рецептора. Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе соединения модулируют MC2R.

Согласно одному аспекту в настоящем документе описано соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или его сольват:



формула (I)

где:

R^A представляет собой незамещенный или замещенный гетероарил или незамещенный или замещенный арил, где если R^A является замещенным, то R^A замещен 1, 2, 3 или 4 группами, выбранными из R^a , R^b и R^c ;

R^a , R^b и R^c независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, $-OR^4$, $-CN$, $-N(R^4)_2$, $-C(=O)R^7$, незамещенного или замещенного C_1-C_6 алкила, незамещенного или замещенного C_1-C_6 фторалкила, незамещенного или замещенного C_1-C_6 гетероалкила, незамещенного или замещенного C_3-C_6 циклоалкила, незамещенного или замещенного C_2-C_7 гетероциклоалкила, незамещенного или замещенного фенила, и незамещенного или замещенного гетероарила, где любой заместитель R^a , R^b и R^c замещен одной или несколькими группами R^6 ;

или один R^a и один R^b , в случае присутствия на смежных атомах R^A , объединены вместе с промежуточными атомами, соединяющими R^a с R^b , с формированием 5-6-членного моноциклического карбоцикла или 5-6-членного моноциклического гетероцикла, где карбоцикл или гетероцикл является незамещенным или замещенными одной или несколькими группами R^6 ;

где если R^a , R^b или R^c присоединен к атому N гетероарила, то он представляет собой водород, $-C(=O)R^7$, незамещенный или замещенный C_1-C_6 алкил, незамещенный или замещенный C_1-C_6 фторалкил, незамещенный или замещенный C_1-C_6 гетероалкил, незамещенный или замещенный C_3-C_6 циклоалкил, или незамещенный или замещенный C_2-C_7 гетероциклоалкил;

R^B представляет собой незамещенный или замещенный арил или незамещенный или замещенный гетероарил, где если R^B является замещенным, то R^B замещен 1, 2, 3 или 4 группами, выбранными из R^d , R^e и R^f ;

R^d , R^e и R^f независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, $-OR^4$, $-CN$, $-N(R^4)_2$, $-C(=O)R^7$, $-C(=O)N(R^4)_2$, незамещенного или замещенного C_1-C_6 алкила, незамещенного или замещенного C_1-C_6 фторалкила, незамещенного или замещенного C_1-C_6 гетероалкила, незамещенного или замещенного C_3-C_6 циклоалкила, незамещенного или замещенного C_2-C_7 гетероциклоалкила, незамещенного или замещенного фенила, и незамещенного или замещенного гетероарила, где любой заместитель R^d , R^e и R^f замещен одной или несколькими группами R^6 ;

где если R^d , R^e или R^f присоединен к атому N гетероарила, то он представляет собой водород, $-C(=O)R^7$, незамещенный или замещенный C_1-C_6 алкил, незамещенный или

замещенный C₁-C₆ фторалкил, незамещенный или замещенный C₁-C₆ гетероалкил, незамещенный или замещенный C₃-C₆ циклоалкил, или незамещенный или замещенный C₂-C₇ гетероциклоалкил;

X¹ представляет собой CR¹¹ или N;

X² представляет собой CR¹² или N;

X³ представляет собой CR¹³ или N;

X⁴ представляет собой CR¹⁴ или N;

каждый из R¹¹, R¹², R¹³ и R¹⁴ независимо представляет собой водород, галоген, незамещенный или замещенный C₁-C₆ алкил, незамещенный или замещенный C₁-C₆ фторалкил, незамещенный или замещенный C₁-C₆ гетероалкил, незамещенный или замещенный C₃-C₆циклоалкил, -CN, -OR⁴, -SR⁴, -CO₂R⁴, -C(=O)N(R⁴)₂ или -N(R⁴)₂;

M представляет собой -(C=O)-, -NR³-, -O-, -S-, -SO₂-, *-NR³-(C=O)-, *(C=O)-NR³-, *-O-(C=O)NR³-, *-NR³-(C=O)O-, -NR³-(C=O)NR³-, *-NR³(SO₂)-, *-SO₂NR³- или 5-членный гетероцикл, где * указывает на место присоединения к R¹;

R¹ представляет собой незамещенный или замещенный C₁-C₆ алкил, незамещенный или замещенный C₁-C₆ фторалкил, незамещенный или замещенный C₁-C₆ гетероалкил, незамещенный или замещенный C₃-C₆ циклоалкил, незамещенный или замещенный C₂-C₇ гетероциклоалкил, незамещенный или замещенный -(C₁-C₆ алкил)-(C₃-C₆ циклоалкил), или незамещенный или замещенный -(C₁-C₆ алкил)-(C₂-C₇ гетероциклоалкил), где любой заместитель R¹ замещен одним или несколькими галогенами, незамещенными или замещенными C₁-C₆ алкилами, незамещенными или замещенными моноциклическими гетероциклами, -N(R⁴)₂, -OR⁵, -CN, -CO₂R⁵, -C(=O)N(R⁴)₂, -SR⁵, -S(=O)R⁷, -S(=O)₂R⁷, -NR⁴C(=O)R⁵, -NR⁴SO₂R⁷, -SO₂R⁷ или -SO₂N(R⁴)₂;

каждый R³ независимо представляет собой водород, незамещенный или замещенный C₁-C₆ алкил, незамещенный или замещенный C₃-C₆ циклоалкил, или незамещенный или замещенный C₂-C₇ гетероциклоалкил;

каждый R⁴ независимо выбран из группы, состоящей из водорода, незамещенного или замещенного C₁-C₆ алкила, незамещенного или замещенного C₃-C₆ циклоалкила, незамещенного или замещенного C₁-C₆фторалкила, незамещенного или замещенного арила, и незамещенного или замещенного гетероарила;

или два R⁴ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, формируют незамещенный или замещенный 3-6-членный моноциклический гетероцикл;

каждый R⁵ независимо выбран из группы, состоящей из водорода, замещенного C₁-C₆ алкила, незамещенного или замещенного C₃-C₆ циклоалкила, незамещенного или замещенного C₁-C₆фторалкила, незамещенного или замещенного арила, и незамещенного или замещенного гетероарила;

каждый R⁶ независимо представляет собой водород, галоген, незамещенный или замещенный C₁-C₄алкил, незамещенный или замещенный C₁-C₄алкокси, незамещенный или замещенный C₁-C₄фторалкил, незамещенный или замещенный C₁-C₄фторалкокси, незамещенный или замещенный моноциклический карбоцикл, незамещенный или

замещенный моноциклический гетероцикл, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{CO}_2\text{R}^5$, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^5$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^4)\text{OR}^5$, $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{C}(\text{R}^5)_2\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{NR}^4\text{C}(=\text{O})\text{R}^5$, $-\text{CH}_2\text{NR}^4\text{C}(=\text{O})\text{R}^5$, $-\text{NR}^4\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^5)_2$, $-\text{NR}^4\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $\text{C}(\text{R}^5)=\text{N}(\text{R}^4)-\text{OR}^5$, $-\text{SR}^5$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^7$, $-\text{SO}_2\text{R}^7$ или $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$; и

каждый R^7 независимо выбран из группы, состоящей из замещенного $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, незамещенного или замещенного $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкила, незамещенного или замещенного $\text{C}_1\text{-C}_6$ фторалкила, незамещенного или замещенного фенила, и незамещенного или замещенного гетероарила.

В настоящем документе также описана фармацевтическая композиция, содержащая описанное в настоящем документе соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическую композицию составляют для введения млекопитающему посредством внутривенного введения, подкожного введения, перорального введения, ингаляции, интраназального введения, дермального введения или офтальмологического введения. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическую композицию составляют для введения млекопитающему посредством перорального введения. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция представлена в форме таблетки, пилюли, капсулы, жидкости, суспензии, геля, дисперсии, раствора, эмульсии, мази или лосьона. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция представлена в форме таблетки, пилюли или капсулы.

Согласно любому из вышеупомянутых аспектов существуют 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 посредством ингаляции; и/или (e) вводят посредством интраназального введения; и/или (f) вводят млекопитающему посредством инъекции; и/или (g) вводят млекопитающему местно; и/или (h) вводят посредством офтальмологического введения; и/или (i) вводят млекопитающему ректально; и/или (j) вводят млекопитающему способом, отличным от системного или местного.

Согласно любому из вышеупомянутых аспектов существуют дополнительные варианты осуществления, включающие в себя однократные введения эффективного количества соединения, включая дополнительные варианты осуществления, в которых соединение вводят млекопитающему один раз в сутки, или соединение вводят млекопитающему несколько раз в течение промежутка времени, равного одним суткам. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение вводят по схеме с непрерывным дозированным введением. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение вводят по схеме с непрерывным дозированным введением в течение суток.

Согласно любому из вариантов осуществления, раскрытых в настоящем документе, млекопитающее представляет собой человека.

Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотренные настоящим документом соединения вводят человеку перорально.

Предусмотрены готовые изделия, которые включают в себя упаковочный материал, соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, находящиеся внутри упаковочного материала, и ярлык, который содержит информацию о том, что соединение или композицию, или фармацевтически приемлемую соль, таутомеры, фармацевтически приемлемый N-оксид, фармацевтически приемлемый метаболит, фармацевтически приемлемое пролекарство или фармацевтически приемлемый сольват соединения используют для модулирования одного или нескольких подтипов белков меланокортиновых рецепторов или для лечения, предупреждения или облегчения одного или нескольких симптомов заболевания или состояния, при котором модулирование одного или нескольких подтипов белков меланокортиновых рецепторов будет оказывать положительный эффект.

Другие задачи, отличительные признаки и преимущества соединений, способов и композиций, описанных в настоящем документе, станут очевидными из последующего подробного раскрытия. Тем не менее следует понимать, что подробное раскрытие и конкретные примеры, хотя и указывающие на конкретные варианты осуществления, приведены исключительно в качестве иллюстрации, поскольку различные изменения и модификации, подпадающие под сущность и объем настоящего раскрытия, станут очевидны специалистам в данной области техники из подробного раскрытия.

Подробное раскрытие настоящего изобретения

Адренкортикотропный гормон (АСТН) представляет собой состоящий из 39 аминокислот пептид, синтезируемый кортикотропными клетками аденогипофиза путем протеолитического расщепления проопиомеланокортинового гормона (ПОМС). АСТН представляет собой первичный регулятор синтеза и секреции глюкокортикоидов надпочечников (GC; кортизола у людей и большинства других видов; кортикостерона у грызунов). Будучи основным действующим лицом гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (НРА) оси, АСТН секретируется гипофизом в ответ на стрессогенные стимулы и воздействует на надпочечники со стимуляцией синтеза и секреции кортизола. Такая стимуляция опосредуется высоко-специфичным рецептором, сопряженным с G-белком (GPCR), который экспрессируется почти исключительно в коре надпочечников. Указанным рецептором является меланокортиновый рецептор 2 подтипа (MC2R), который наряду с АСТН является частью большей меланокортиновой системы.

Меланокортиновая система включает в себя семейство из пяти рецепторов GPCR (MC1R, MC2R, MC3R, MC4R и MC5R); их естественные агонисты, меланокортиновые пептиды α -, β - и γ -меланоцит-стимулирующего гормона (α -MSH, β -MSH и γ -MSH) и АСТН; и эндогенные меланокортиновые антагонисты белок агути и агути-подобный белок (AGRP). Меланокортиновые рецепторы (MCR) обладают разной селективностью к эндогенным пептидам-агонистам и антагонистам и экспрессируются в различных тканях, в

которых они выполняют различные независимые физиологические функции (Gantz, I. and T.M. Fong, *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 284: E468-E474, 2003).

Существует возможность селективно модулировать любой из MCR или их комбинации. Согласно некоторым вариантам осуществления селективное модулирование любого из MCR относительно других MCR или их комбинаций пригодно для разнообразных клинических применений. Согласно некоторым вариантам осуществления селективное модулирование любого из MCR относительно других MCR или их комбинаций уменьшает нежелательные побочные эффекты при разнообразных клинических применениях. Согласно одному аспекту описанные в настоящем документе соединения являются антагонистами MC2R. Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе соединения являются селективными антагонистами MC2R относительно других MCR.

MC2R представляет собой высокоселективный рецептор АСТН. Хотя АСТН может активировать все пять MCR, при физиологических уровнях чувствительность других рецепторов недостаточно высока для активации, и АСТН селективно активирует MC2R. Важно, что другие встречающиеся в природе агонисты α -MSH, β -MSH и γ -MSH не обладают аффинностью к MC2R (Gantz, I. and T.M. Fong, *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 284: E468-E474, 2003). Основная функция MC2R заключается в стимуляции клеток пучковой зоны коры надпочечника для синтеза и секреции кортизола. Для успешной секреции на поверхность клетки и функционирования MC2R необходим GPCR-акцессорный белок MRAP (белок меланокортинового рецептора 2 подтипа). MRAP представляет собой небольшой белок с одним трансмембранным доменом, который формирует антипараллельный гомодимер в стабильном комплексе с MC2R и который необходим как для экспрессии MC2R на поверхности клетки, так и для его способности связывать АСТН. MRAP может связываться с любым из MCR и влиять на их активность, но существенен он лишь для активности MC2R. Связывание АСТН с комплексом MC2R/MRAP на клетках коры надпочечников активирует G_s с повышением внутриклеточных уровней cAMP, что в свою очередь стимулирует синтез и секрецию кортизола путем регуляции множественных этапов в стероидогенном пути.

Синдром Кушинга представляет собой редкое нарушение, характеризующееся хроническим воздействием избытка глюкокортикоидов. Клинические симптомы синдрома Кушинга включают в себя рост жировых тел (в области ключиц, задней поверхности шеи, лица и туловища), чрезмерное потоотделение, дилатацию капилляров, истончение кожи, мышечную слабость, гирсутизм, депрессию/тревожность, гипертензию, остеопороз, резистентность к инсулину, гипергликемию, болезни сердца и ряд других метаболических нарушений, приводящих к высокой морбидности. В случае неадекватного контроля при тяжелых формах синдром Кушинга связан с высокой смертностью. Хотя избыток глюкокортикоидов иногда может быть АСТН-независимым, например, при чрезмерной автономной секреции кортизола из аденомы надпочечника с гиперфункцией, при карциноме или при передозировке стероидами, приблизительно 60-80% всех случаев

составляют АСТН-зависимый синдром Кушинга, известный как болезнь Кушинга. Болезнь Кушинга вызвана микроаденомами кортикотропных клеток гипофиза, которые секретируют избыток АСТН. Кортикотропные аденомы представляют собой небольшие, как правило медленно растущие, доброкачественные опухоли, которые обычно привлекают клиническое внимание скорее из-за эффектов избытка глюкокортикоидов, чем вследствие физических эффектов распространения опухоли. Терапия первой линии при болезни Кушинга представляет собой хирургическое вмешательство и включает в себя удаление либо АСТН-секретирующей опухоли в гипофизе, либо самих надпочечников. Поскольку хирургическое вмешательство часто является безуспешным, имеющим противопоказания или запоздалым, для таких пациентов становится необходимой лекарственная терапия. Современные способы лечения включают в себя ингибиторы ферментов синтеза стероидов, которые могут предупреждать продукцию кортизола и улучшать симптомы, но данные способы лечения также индуцируют у хозяина нежелательные побочные эффекты в связи с накоплением других стероидных продуктов. Согласно одному аспекту антагонист МС2R используют для лечения синдрома Кушинга. Согласно некоторым вариантам осуществления антагонист МС2R используют для лечения болезни Кушинга. Согласно некоторым вариантам осуществления избыток глюкокортикоидов является АСТН-независимым. Согласно некоторым вариантам осуществления избыток глюкокортикоидов является АСТН-зависимым.

Эктопический АСТН-синдром или эктопический синдром Кушинга или болезнь Кушинга по существу представляют собой то же самое, что и болезнь Кушинга, за исключением того, что исходная экспрессирующая АСТН опухоль находится вне гипофиза. Согласно некоторым вариантам осуществления такие опухоли представляют собой небольшие карциноидные опухоли, которые возникают повсеместно в легких или желудочно-кишечном тракте. Согласно некоторым вариантам осуществления антагонист МС2R используют для лечения эктопического АСТН-синдрома.

Врожденная гиперплазия надпочечников (САН) характеризуется снижением или отсутствием синтеза кортизола и избытком АСТН и кортикотропин-высвобождающего гормона. САН может являться результатом целого ряда генетических дефектов в пути биосинтеза стероидов надпочечников. Согласно некоторым вариантам осуществления САН может возникать вследствие мутации в 21 β -гидроксилазе. Отсутствие кортизола снимает отрицательную обратную связь с гипофизом, что приводит к избыточной секреции АСТН. Возникающая в результате чрезмерная стимуляция надпочечников вызывает избыточную продукцию предшественников стероидов, что также имеет отрицательные последствия (например, гиперандрогения). Введение заместительных глюкокортикоидов обычно не приводит к адекватной супрессии АСТН, не вызывая также симптомы, подобные симптомам при болезни Кушинга. Согласно некоторым вариантам осуществления антагонист МС2R применяют для лечения САН.

В дополнение к болезни Кушинга, эктопическому АСТН-синдрому и САН, было высказано предположение, что для антагониста МС2R могло бы найтись применение при

лечении АСТН-зависимых опухолей надпочечника, функциональной гиперандрогении надпочечников (ФАН), стрессовых нарушений, психиатрических нарушений, диабета 2 типа и септического шока. Согласно некоторым вариантам осуществления антагонист MC2R применяют для лечения АСТН-зависимых опухолей надпочечника. Согласно некоторым вариантам осуществления антагонист MC2R применяют для лечения функциональной гиперандрогении надпочечников. Согласно некоторым вариантам осуществления антагонист MC2R применяют для лечения стрессовых нарушений. Согласно некоторым вариантам осуществления антагонист MC2R применяют для лечения психиатрических нарушений. Согласно некоторым вариантам осуществления антагонист MC2R применяют для лечения диабета 2 типа. Согласно некоторым вариантам осуществления антагонист MC2R применяют для лечения септического шока.

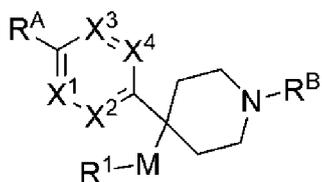
Согласно некоторым вариантам осуществления антагонист MC2R применяют для лечения септического шока.

Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе соединения подлежат введению млекопитающему, нуждающемуся в лечении антагонистом MC2R.

Соединения

Соединения формулы (I), включая их фармацевтически приемлемые соли, пролекарства, активные метаболиты и фармацевтически приемлемые сольваты, являются модуляторами меланокортиновых рецепторов. Согласно некоторым вариантам осуществления, соединения формулы (I), включая их фармацевтически приемлемые соли, пролекарства, активные метаболиты и фармацевтически приемлемые сольваты, являются модуляторами MC2R. Согласно некоторым вариантам осуществления модуляторы MC2R являются антагонистами MC2R.

Согласно одному аспекту настоящим документом предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или его сольват:



формула (I)

где:

R^A представляет собой незамещенный или замещенный гетероарил или незамещенный или замещенный арил, где если R^A является замещенным, то R^A замещен 1, 2, 3 или 4 группами, выбранными из R^a, R^b и R^c;

R^a, R^b и R^c независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, -OR⁴, -CN, -N(R⁴)₂, -C(=O)R⁷, незамещенного или замещенного C₁-C₆ алкила, незамещенного или замещенного C₁-C₆ фторалкила, незамещенного или замещенного C₁-C₆ гетероалкила, незамещенного или замещенного C₃-C₆ циклоалкила, незамещенного или замещенного C₂-C₇ гетероциклоалкила, незамещенного или замещенного фенила, и незамещенного или

замещенного гетероарила, где любой заместитель R^a , R^b и R^c замещен одной или несколькими группами R^6 ;

или один R^a и один R^b , в случае присутствия на смежных атомах R^A , объединены вместе с промежуточными атомами, соединяющими R^a с R^b , с формированием 5-6-членного моноциклического карбоцикла или 5-6-членного моноциклического гетероцикла, где карбоцикл или гетероцикл является незамещенным или замещенными одной или несколькими группами R^6 ;

где если R^a , R^b или R^c присоединен к атому N гетероарила, то он представляет собой водород, $-C(=O)R^7$, незамещенный или замещенный C_1-C_6 алкил, незамещенный или замещенный C_1-C_6 фторалкил, незамещенный или замещенный C_1-C_6 гетероалкил, незамещенный или замещенный C_3-C_6 циклоалкил, или незамещенный или замещенный C_2-C_7 гетероциклоалкил;

R^B представляет собой незамещенный или замещенный арил или незамещенный или замещенный гетероарил, где если R^B является замещенным, то R^B замещен 1, 2, 3 или 4 группами, выбранными из R^d , R^e и R^f ;

R^d , R^e и R^f независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, $-OR^4$, $-CN$, $-N(R^4)_2$, $-C(=O)R^7$, $-C(=O)N(R^4)_2$, незамещенного или замещенного C_1-C_6 алкила, незамещенного или замещенного C_1-C_6 фторалкила, незамещенного или замещенного C_1-C_6 гетероалкила, незамещенного или замещенного C_3-C_6 циклоалкила, незамещенного или замещенного C_2-C_7 гетероциклоалкила, незамещенного или замещенного фенила, и незамещенного или замещенного гетероарила, где любой заместитель R^d , R^e и R^f замещен одной или несколькими группами R^6 ;

где если R^d , R^e или R^f присоединен к атому N гетероарила, то он представляет собой водород, $-C(=O)R^7$, незамещенный или замещенный C_1-C_6 алкил, незамещенный или замещенный C_1-C_6 фторалкил, незамещенный или замещенный C_1-C_6 гетероалкил, незамещенный или замещенный C_3-C_6 циклоалкил, или незамещенный или замещенный C_2-C_7 гетероциклоалкил;

X^1 представляет собой CR^{11} или N;

X^2 представляет собой CR^{12} или N;

X^3 представляет собой CR^{13} или N;

X^4 представляет собой CR^{14} или N;

каждый из R^{11} , R^{12} , R^{13} и R^{14} независимо представляет собой водород, галоген, незамещенный или замещенный C_1-C_6 алкил, незамещенный или замещенный C_1-C_6 фторалкил, незамещенный или замещенный C_1-C_6 гетероалкил, незамещенный или замещенный C_3-C_6 циклоалкил, $-CN$, $-OR^4$, $-SR^4$, $-CO_2R^4$, $-C(=O)N(R^4)_2$ или $-N(R^4)_2$;

M представляет собой $-(C=O)-$, $-NR^3-$, $-O-$, $-S-$, $-SO_2-$, $*-NR^3-(C=O)-$, $*(C=O)-NR^3-$, $*-O-(C=O)NR^3-$, $*-NR^3-(C=O)O-$, $-NR^3-(C=O)NR^3-$, $*-NR^3(SO_2)-$, $*-SO_2NR^3-$ или 5-членный гетероцикл, где * указывает на место присоединения к R^1 ;

R^1 представляет собой незамещенный или замещенный C_1-C_6 алкил, незамещенный или замещенный C_1-C_6 фторалкил, незамещенный или замещенный C_1-C_6 гетероалкил,

незамещенный или замещенный C₃-C₆ циклоалкил, незамещенный или замещенный C₂-C₇ гетероциклоалкил, незамещенный или замещенный -(C₁-C₆ алкил)-(C₃-C₆ циклоалкил), или незамещенный или замещенный -(C₁-C₆ алкил)-(C₂-C₇ гетероциклоалкил), где любой заместитель R¹ замещен одним или несколькими галогенами, незамещенными или замещенными C₁-C₆ алкилами, незамещенными или замещенными моноциклическими гетероциклами, -N(R⁴)₂, -OR⁵, -CN, -CO₂R⁵, -C(=O)N(R⁴)₂, -SR⁵, -S(=O)R⁷, -S(=O)₂R⁷, -NR⁴C(=O)R⁵, -NR⁴SO₂R⁷, -SO₂R⁷ или -SO₂N(R⁴)₂;

каждый R³ независимо представляет собой водород, незамещенный или замещенный C₁-C₆ алкил, незамещенный или замещенный C₃-C₆ циклоалкил, или незамещенный или замещенный C₂-C₇ гетероциклоалкил;

каждый R⁴ независимо выбран из группы, состоящей из водорода, незамещенного или замещенного C₁-C₆ алкила, незамещенного или замещенного C₃-C₆ циклоалкила, незамещенного или замещенного C₁-C₆фторалкила, незамещенного или замещенного арила, и незамещенного или замещенного гетероарила;

или два R⁴ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, формируют незамещенный или замещенный 3-6-членный моноциклический гетероцикл;

каждый R⁵ независимо выбран из группы, состоящей из водорода, замещенного C₁-C₆ алкила, незамещенного или замещенного C₃-C₆ циклоалкила, незамещенного или замещенного C₁-C₆фторалкила, незамещенного или замещенного арила, и незамещенного или замещенного гетероарила;

каждый R⁶ независимо представляет собой водород, галоген, незамещенный или замещенный C₁-C₄алкил, незамещенный или замещенный C₁-C₄алкокси, незамещенный или замещенный C₁-C₄фторалкил, незамещенный или замещенный C₁-C₄фторалкокси, незамещенный или замещенный моноциклический карбоцикл, незамещенный или замещенный моноциклический гетероцикл, -CN, -OH, -CO₂R⁵, -CH₂CO₂R⁵, -C(=O)N(R⁴)₂, -C(=O)N(R⁴)OR⁵, -CH₂C(=O)N(R⁴)₂, -N(R⁴)₂, -CH₂N(R⁴)₂, -C(R⁵)₂N(R⁴)₂, -NR⁴C(=O)R⁵, -CH₂NR⁴C(=O)R⁵, -NR⁴C(=O)N(R⁵)₂, -NR⁴C(=O)N(R⁴)₂, C(R⁵)=N(R⁴)-OR⁵, -SR⁵, -S(=O)R⁷, -SO₂R⁷ или -SO₂N(R⁴)₂; и

каждый R⁷ независимо выбран из группы, состоящей из замещенного C₁-C₆ алкила, незамещенного или замещенного C₃-C₆ циклоалкила, незамещенного или замещенного C₁-C₆фторалкила, незамещенного или замещенного фенила, и незамещенного или замещенного гетероарила.

Согласно некоторым вариантам осуществления M представляет собой -C(=O)-, -NR³-, -O-, -S-, -SO₂-, *-NR³-(C=O)-, *(C=O)-NR³-, *-NR³SO₂- или 5-членный гетероцикл, где * указывает на место присоединения к R¹. Согласно некоторым вариантам осуществления M представляет собой -C(=O)-, -NR³-, -O-, -S-, -SO₂-, *(C=O)-NR³-, *-NR³-(C=O)-, *-NR³SO₂- или 5-членный гетероарил, где * указывает на место присоединения к R¹.

Согласно некоторым вариантам осуществления М представляет собой -O-, *-NR³-C(=O)-, -S-, -SO₂-, *-NR³SO₂- или 5-членный гетероарил, где * указывает на место присоединения к R¹.

Согласно некоторым вариантам осуществления М представляет собой 5-членный гетероцикл. Согласно некоторым вариантам осуществления М представляет собой 5-членный гетероарил. Согласно некоторым вариантам осуществления М представляет собой фуранил, тиенил, пирролил, оксазолил, тиазолил, имидазолил, пиразолил, триазолил, изоксазолил, изотиазолил, оксадиазолил или тиадиазолил. Согласно некоторым вариантам осуществления М представляет собой оксазолил, имидазолил или триазолил.

Согласно некоторым вариантам осуществления М представляет собой -NR³-, -O-, *-NR³-C(=O)-, *-(C=O)-NR³-, *-O-(C=O)NR³-, *-NR³-C(=O)O- или -NR³-C(=O)NR³-, где * указывает на место присоединения к R¹. Согласно некоторым вариантам осуществления М представляет собой *-NR³-C(=O)-, *-(C=O)-NR³-, *-O-(C=O)NR³-, *-NR³-C(=O)O- или -NR³-C(=O)NR³-, где * указывает на место присоединения к R¹. Согласно некоторым вариантам осуществления М представляет собой *-NR³-C(=O)- или *-(C=O)-NR³-, где * указывает на место присоединения к R¹.

Согласно некоторым вариантам осуществления М представляет собой *-(C=O)-NR³-, где * указывает на место присоединения к R¹. Согласно некоторым вариантам осуществления М представляет собой *-NR³-C(=O)-, где * указывает на место присоединения к R¹.

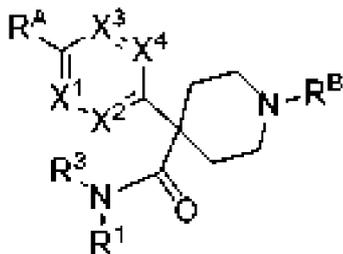
Согласно некоторым вариантам осуществления каждый R³ независимо представляет собой водород или незамещенный или замещенный C₁-C₆ алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления каждый R³ независимо представляет собой водород или C₁-C₆ алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления каждый R³ независимо представляет собой водород, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃ или -CH(CH₃)₂. Согласно некоторым вариантам осуществления каждый R³ независимо представляет собой водород или -CH₃. Согласно некоторым вариантам осуществления каждый R³ представляет собой -CH₃. Согласно некоторым вариантам осуществления каждый R³ представляет собой водород.

Согласно некоторым вариантам осуществления М представляет собой -NR³-, -O-, *-NR³-C(=O)-, *-(C=O)-NR³-, *-O-(C=O)NR³-, *-NR³-C(=O)O- или -NR³-C(=O)NR³-, где * указывает на место присоединения к R¹; и каждый R³ независимо представляет собой водород, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃ или -CH(CH₃)₂. Согласно некоторым вариантам осуществления М представляет собой *-NR³-C(=O)- или *-(C=O)-NR³-, где * указывает на место присоединения к R¹; и R³ представляет собой водород.

Согласно некоторым вариантам осуществления М содержит атом N, и атом N в составе М присоединен к R¹, где R¹ также содержит атом N. Согласно некоторым вариантам осуществления атом N в составе М присоединен к атому N в составе R¹ посредством одного атома углерода, двух атомов углерода, трех атомов углерода или четырех атомов углерода. Согласно некоторым вариантам осуществления атом N в составе М соединен с атомом N в составе R¹ посредством спейсера из двух атомов углерода. Согласно некоторым вариантам

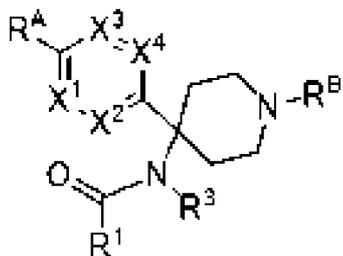
осуществления атом N в составе R¹ является частью незамещенной или замещенной алифатической алкильной цепи. Согласно некоторым вариантам осуществления атом N в составе R¹ является частью незамещенного или замещенного циклического кольца. Согласно некоторым вариантам осуществления N-содержащее циклическое кольцо в составе R¹ представляет собой незамещенный или замещенный моноциклический C₂-C₇ гетероциклоалкил или незамещенный или замещенный бициклический C₂-C₇ гетероциклоалкил.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение характеризуется структурой формулы (IIa) или ее фармацевтически приемлемой солью или его сольватом:



формула (IIa).

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение характеризуется структурой формулы (IIb) или ее фармацевтически приемлемой солью или его сольватом:



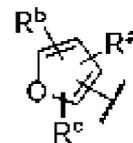
формула (IIb).

Согласно некоторым вариантам осуществления R^A представляет собой незамещенный или замещенный моноциклический 6-членный гетероарил, незамещенный или замещенный фенил, или незамещенный или замещенный моноциклический 5-членный гетероарил, где если R^A является замещенным, то R^A замещен 1, 2, 3 или 4 группами, выбранными из R^a, R^b и R^c. Согласно некоторым вариантам осуществления R^A представляет собой незамещенный или замещенный моноциклический 6-членный гетероарил, незамещенный или замещенный фенил, или незамещенный или замещенный моноциклический 5-членный гетероарил, где если R^A является замещенным, то R^A замещен 1, 2 или 3 группами, выбранными из R^a, R^b и R^c. Согласно некоторым вариантам осуществления R^A представляет собой незамещенный или замещенный моноциклический 6-членный гетероарил, незамещенный или замещенный фенил, или незамещенный или замещенный моноциклический 5-членный гетероарил, где если R^A является замещенным, то R^A замещен 1 или 2 группами, выбранными из R^a, R^b и R^c. Согласно некоторым вариантам осуществления R^A представляет собой незамещенный или замещенный моноциклический 6-членный гетероарил, незамещенный или замещенный фенил, или

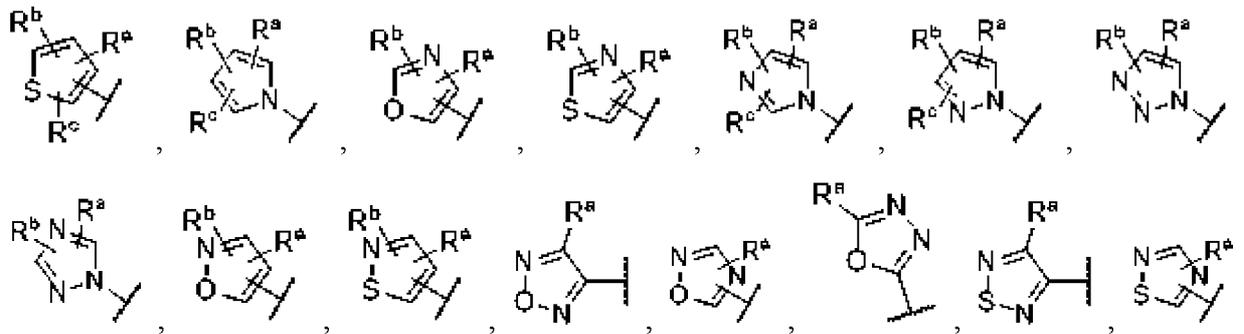
Согласно некоторым вариантам осуществления R^A представляет собой незамещенный или замещенный пирролил, незамещенный или замещенный фуранил, незамещенный или замещенный тиенил, незамещенный или замещенный оксазолил, незамещенный или замещенный тиазолил, незамещенный или замещенный имидазолил, незамещенный или замещенный пиразолил, незамещенный или замещенный триазолил, незамещенный или замещенный тетразолил, незамещенный или замещенный изоксазолил, незамещенный или замещенный изотиазолил, незамещенный или замещенный оксадиазолил, или незамещенный или замещенный тиадиазолил, где если R^A является замещенным, то R^A замещен 1, 2 или 3 группами, выбранными из R^a , R^b и R^c . Согласно некоторым вариантам осуществления если R^A является замещенным, то R^A замещен 1 или 2 группами, выбранными из R^a , R^b и R^c . Согласно некоторым вариантам осуществления если R^A является замещенным, то R^A замещен 1 группой R^a , R^b или R^c .

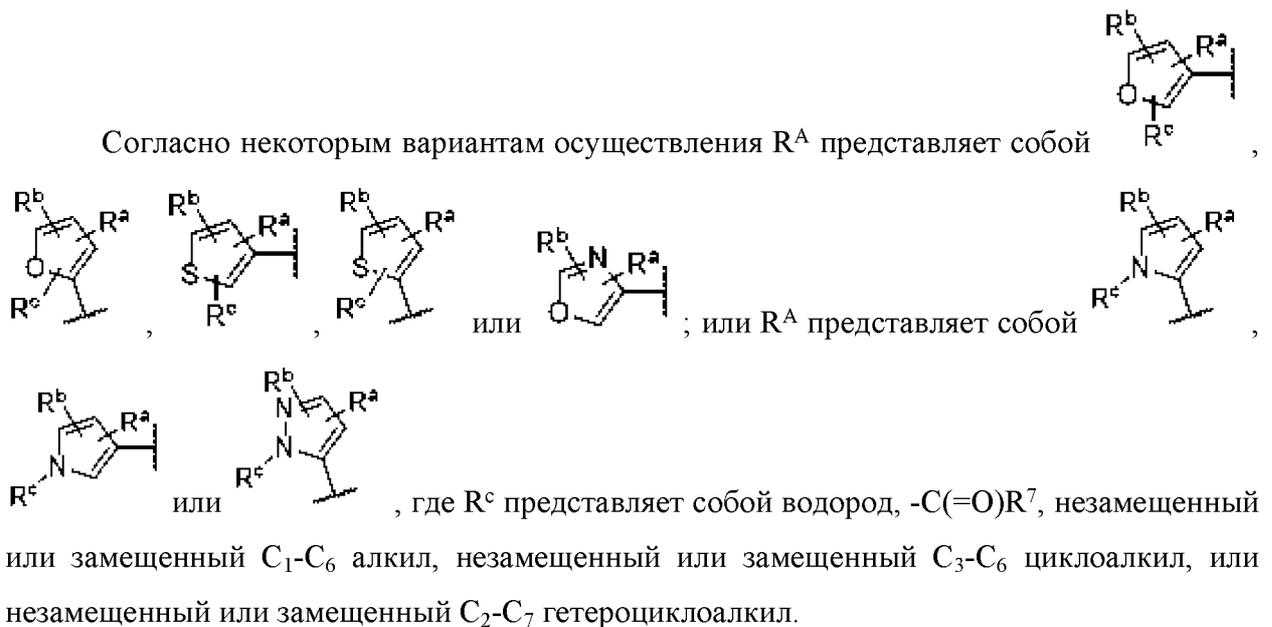
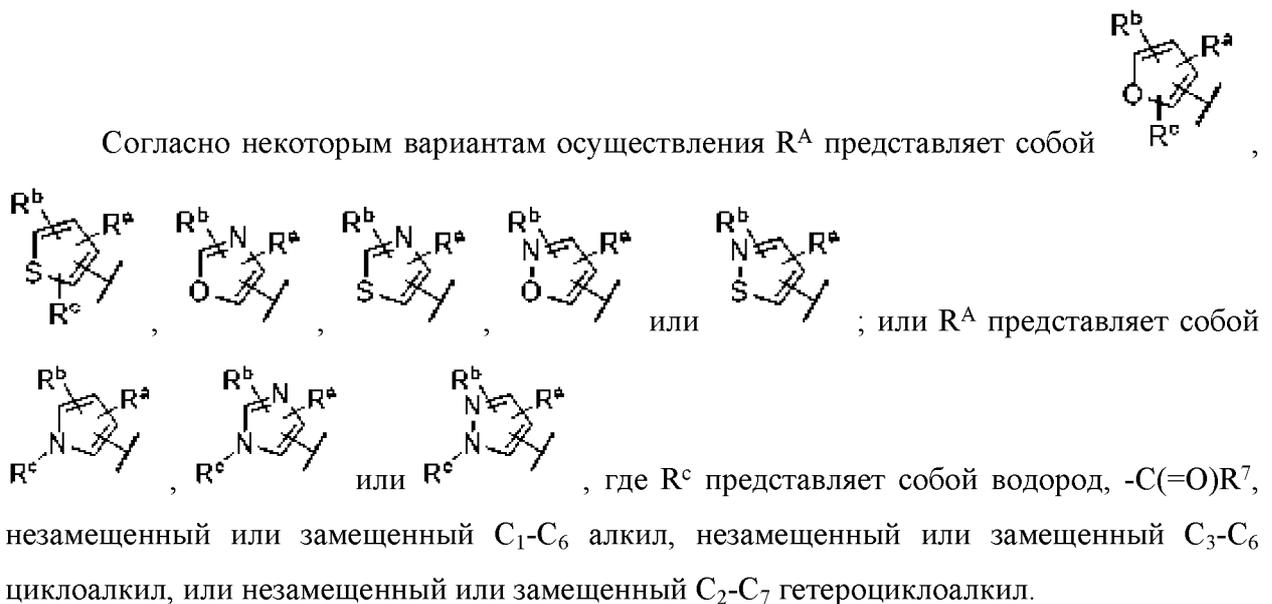
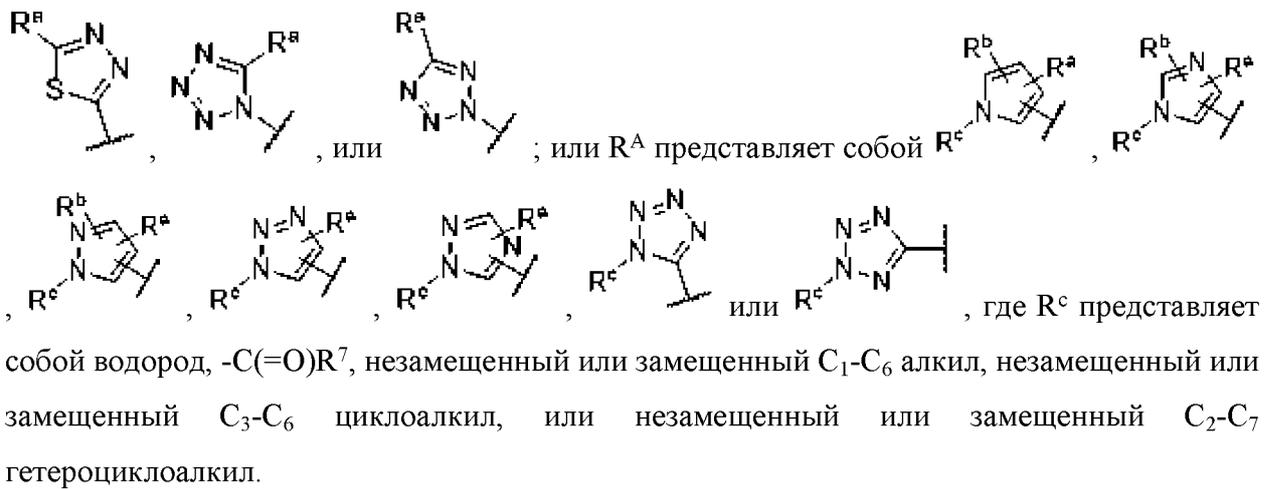
Согласно некоторым вариантам осуществления R^A представляет собой незамещенный или замещенный пирролил, незамещенный или замещенный фуранил, незамещенный или замещенный тиенил, незамещенный или замещенный пиразолил, незамещенный или замещенный изоксазолил, где если R^A является замещенным, то R^A замещен 1, 2 или 3 группами, выбранными из R^a , R^b и R^c . Согласно некоторым вариантам осуществления если R^A является замещенным, то R^A замещен 1 или 2 группами, выбранными из R^a , R^b и R^c . Согласно некоторым вариантам осуществления если R^A является замещенным, то R^A замещен 1 группой R^a , R^b или R^c .

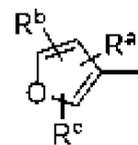
Согласно некоторым вариантам осуществления R^A представляет собой незамещенный или замещенный пирролил, незамещенный или замещенный фуранил, или незамещенный или замещенный тиенил, где если R^A является замещенным, то R^A замещен 1, 2 или 3 группами, выбранными из R^a , R^b и R^c . Согласно некоторым вариантам осуществления если R^A является замещенным, то R^A замещен 1 или 2 группами, выбранными из R^a , R^b и R^c . Согласно некоторым вариантам осуществления если R^A является замещенным, то R^A замещен 1 группой R^a , R^b или R^c .



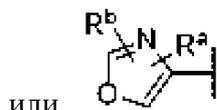
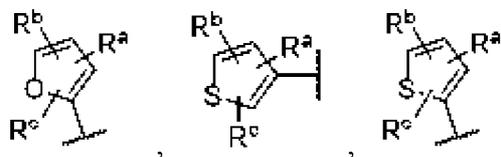
Согласно некоторым вариантам осуществления R^A представляет собой



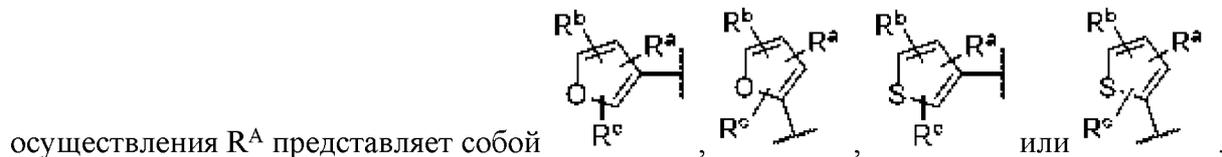




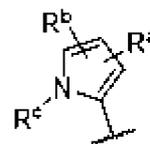
Согласно некоторым вариантам осуществления R^A представляет собой



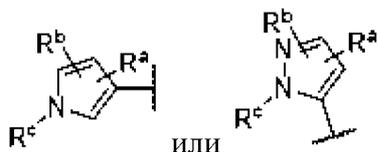
Согласно некоторым вариантам



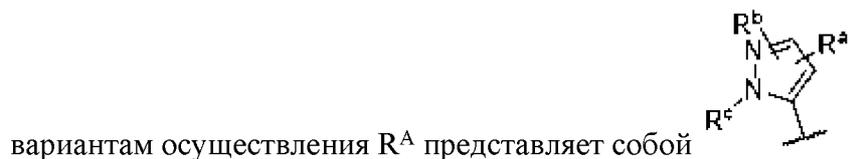
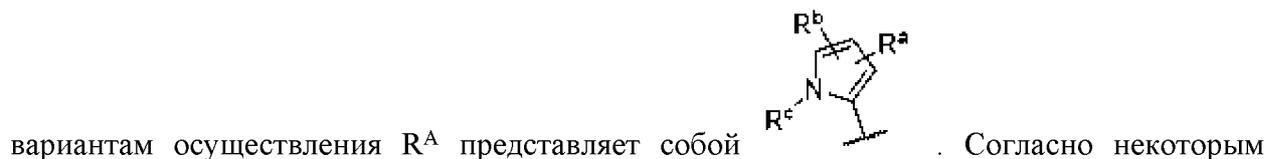
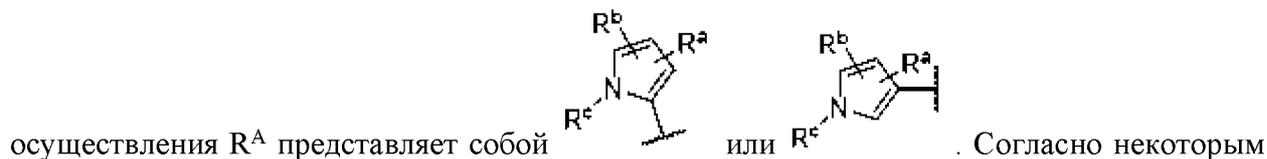
осуществления R^A представляет собой

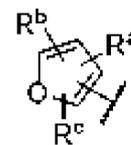


Согласно некоторым вариантам осуществления R^A представляет собой



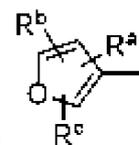
, где R^c представляет собой водород, $-C(=O)R^7$, незамещенный или замещенный C_1-C_6 алкил, незамещенный или замещенный C_3-C_6 циклоалкил, или незамещенный или замещенный C_2-C_7 гетероциклоалкил. Согласно некоторым вариантам





Согласно некоторым вариантам осуществления R^A представляет собой

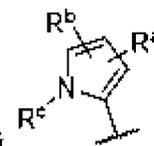
или ; или R^A представляет собой , где R^c представляет собой водород, $-C(=O)R^7$, незамещенный или замещенный C_1-C_6 алкил, незамещенный или замещенный C_3-C_6 циклоалкил, или незамещенный или замещенный C_2-C_7 гетероциклоалкил.



Согласно некоторым вариантам осуществления R^A представляет собой

, или ; или R^A представляет собой или

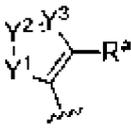
, где R^c представляет собой водород, $-C(=O)R^7$, незамещенный или замещенный C_1-C_6 алкил, незамещенный или замещенный C_3-C_6 циклоалкил, или незамещенный или замещенный C_2-C_7 гетероциклоалкил.

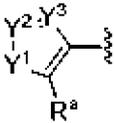


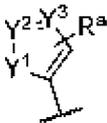
Согласно некоторым вариантам осуществления R^A представляет собой

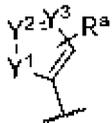
где R^c представляет собой водород, $-C(=O)R^7$, незамещенный или замещенный C_1-C_6 алкил, незамещенный или замещенный C_3-C_6 циклоалкил, или незамещенный или замещенный C_2-C_7 гетероциклоалкил. Согласно некоторым вариантам осуществления R^c представляет собой водород, незамещенный или замещенный C_1-C_6 алкил, незамещенный или замещенный C_3-C_6 циклоалкил, или незамещенный или замещенный C_2-C_7 гетероциклоалкил. Согласно некоторым вариантам осуществления R^c представляет собой водород или незамещенный или замещенный C_1-C_6 алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления R^c представляет собой водород или C_1-C_6 алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления R^c представляет собой водород, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ или $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$. Согласно некоторым вариантам осуществления R^c представляет собой водород, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$ или -

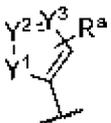
незамещенный или замещенный C₃-C₆ циклоалкил, или незамещенный или замещенный C₂-C₇ гетероциклоалкил.

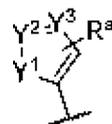
Согласно некоторым вариантам осуществления R^A представляет собой 

Согласно некоторым вариантам осуществления R^A представляет собой 

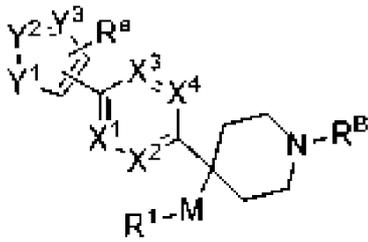
Согласно некоторым вариантам осуществления R^A представляет собой ; Y¹ представляет собой NR^c, O или S; Y² и Y³ независимо представляют собой CH, CR^a, CR^b или N; и R^c представляет собой водород, -C(=O)R⁷, незамещенный или замещенный C₁-C₆ алкил, незамещенный или замещенный C₃-C₆ циклоалкил, или незамещенный или замещенный C₂-C₇ гетероциклоалкил. Согласно некоторым вариантам осуществления R^A

представляет собой ; Y¹ представляет собой NR^c; Y² и Y³ независимо представляют собой CH, CR^a, CR^b или N; и R^c представляет собой водород, -C(=O)R⁷, незамещенный или замещенный C₁-C₆ алкил, незамещенный или замещенный C₃-C₆ циклоалкил, или незамещенный или замещенный C₂-C₇ гетероциклоалкил. Согласно некоторым вариантам

осуществления R^A представляет собой ; Y¹ представляет собой NR^c; Y² и Y³ независимо представляют собой CH, CR^a, или CR^b; и R^c представляет собой водород, -C(=O)R⁷, незамещенный или замещенный C₁-C₆ алкил, незамещенный или замещенный C₃-C₆ циклоалкил, или незамещенный или замещенный C₂-C₇ гетероциклоалкил. Согласно

некоторым вариантам осуществления R^A представляет собой ; Y¹ представляет собой NR^c; Y² и Y³ каждый из представляет собой CH; и R^c представляет собой водород, -C(=O)R⁷, незамещенный или замещенный C₁-C₆ алкил, незамещенный или замещенный C₃-C₆ циклоалкил, или незамещенный или замещенный C₂-C₇ гетероциклоалкил.

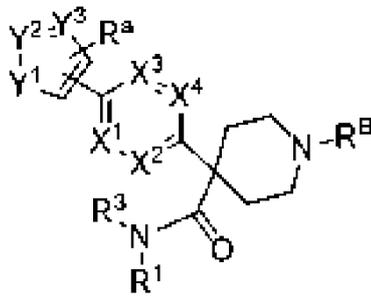
Согласно некоторым вариантам осуществления соединение характеризуется структурой формулы (III) или ее фармацевтически приемлемой солью или его сольватом:



формула (III)

где: Y^1 представляет собой NR^c , O или S; Y^2 и Y^3 независимо представляют собой CH, CR^a , CR^b или N; и R^c представляет собой водород, $-C(=O)R^7$, незамещенный или замещенный C_1 - C_6 алкил, незамещенный или замещенный C_3 - C_6 циклоалкил, или незамещенный или замещенный C_2 - C_7 гетероциклоалкил.

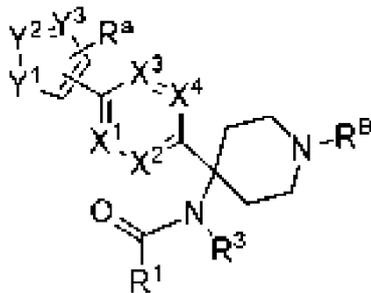
Согласно некоторым вариантам осуществления соединение характеризуется структурой формулы (IIIa) или ее фармацевтически приемлемой солью или его сольватом:



формула (IIIa)

где: Y^1 представляет собой NR^c , O или S; Y^2 и Y^3 независимо представляют собой CH, CR^a , CR^b или N; и R^c представляет собой водород, $-C(=O)R^7$, незамещенный или замещенный C_1 - C_6 алкил, незамещенный или замещенный C_3 - C_6 циклоалкил, или незамещенный или замещенный C_2 - C_7 гетероциклоалкил.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение характеризуется структурой формулы (IIIb) или ее фармацевтически приемлемой солью или его сольватом:



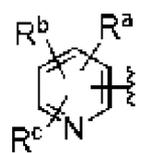
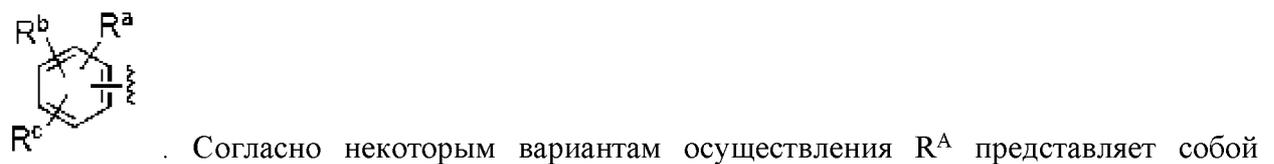
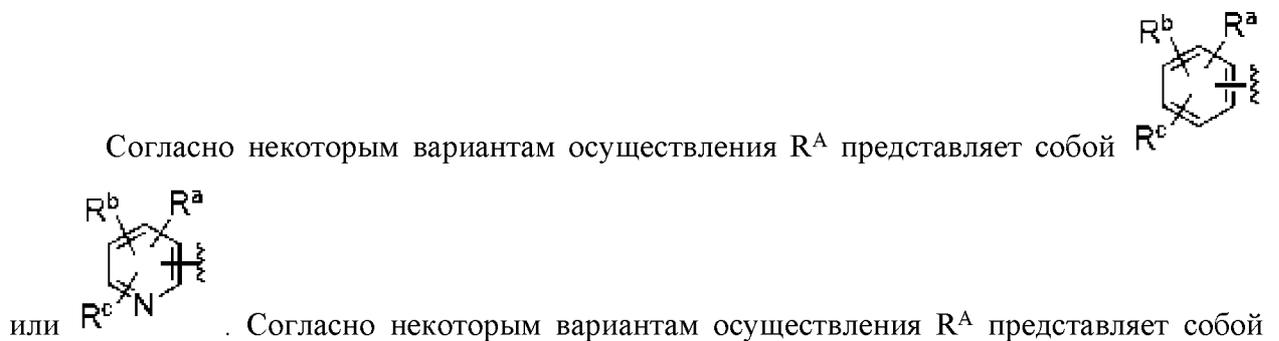
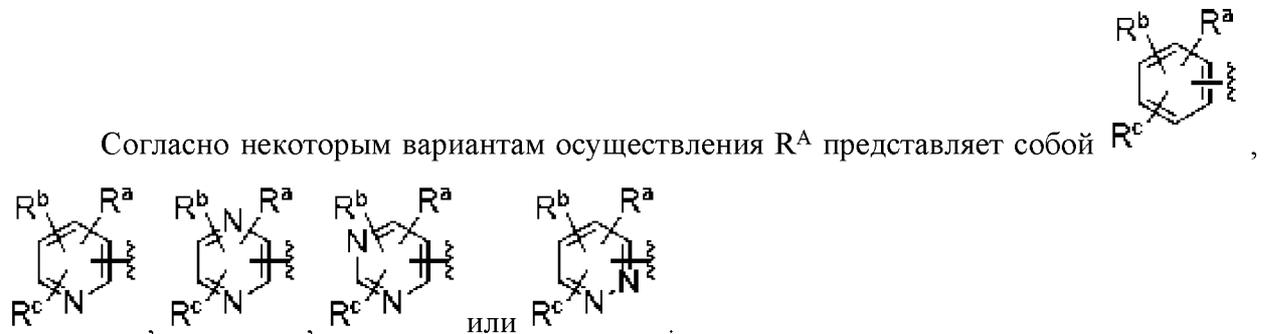
формула (IIIb)

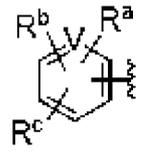
где: Y^1 представляет собой NR^c , O или S; Y^2 и Y^3 независимо представляют собой CH, CR^a , CR^b или N; и R^c представляет собой водород, $-C(=O)R^7$, незамещенный или замещенный C_1 - C_6 алкил, незамещенный или замещенный C_3 - C_6 циклоалкил, или незамещенный или замещенный C_2 - C_7 гетероциклоалкил.

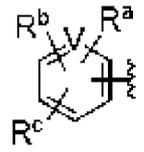
Согласно некоторым вариантам осуществления R^A представляет собой незамещенный или замещенный моноциклический 6-членный гетероарил или

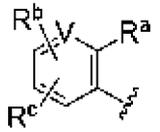
незамещенный или замещенный фенил, где если R^A является замещенным, то R^A замещен 1, 2, 3 или 4 группами, выбранными из R^a , R^b и R^c . Согласно некоторым вариантам осуществления R^A представляет собой незамещенный или замещенный пиридинил, незамещенный или замещенный пиримидинил, незамещенный или замещенный пиразинил, или незамещенный или замещенный пиридазинил, или незамещенный или замещенный фенил, где если R^A является замещенным, то R^A замещен 1, 2, 3 или 4 группами, выбранными из R^a , R^b и R^c . Согласно некоторым вариантам осуществления если R^A является замещенным, то R^A замещен 1 или 2 группами, выбранными из R^a , R^b и R^c .

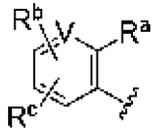
Согласно некоторым вариантам осуществления R^A представляет собой незамещенный или замещенный пиридинил или незамещенный или замещенный фенил, где если R^A является замещенным, то R^A замещен 1, 2, 3 или 4 группами, выбранными из R^a , R^b и R^c . Согласно некоторым вариантам осуществления если R^A является замещенным, то R^A замещен 1 или 2 группами, выбранными из R^a , R^b и R^c .



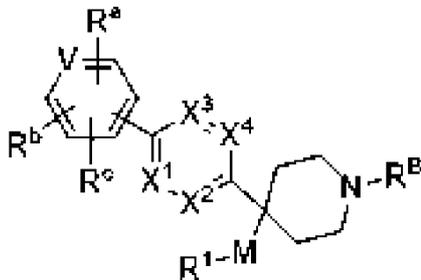


Согласно некоторым вариантам осуществления R^A представляет собой , где V представляет собой CH , CR^a , CR^b или N . Согласно некоторым вариантам осуществления V представляет собой CH или N .



Согласно некоторым вариантам осуществления R^A представляет собой , где V представляет собой CH , CR^a , CR^b или N . Согласно некоторым вариантам осуществления V представляет собой CH или N .

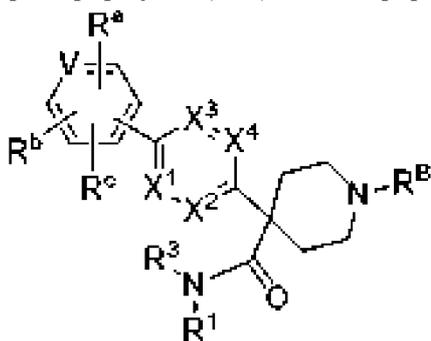
Согласно некоторым вариантам осуществления соединение характеризуется структурой формулы (IV) или ее фармацевтически приемлемой солью или его сольватом:



формула (IV)

где V представляет собой CH , CR^a , CR^b или N . Согласно некоторым вариантам осуществления V представляет собой CH или N .

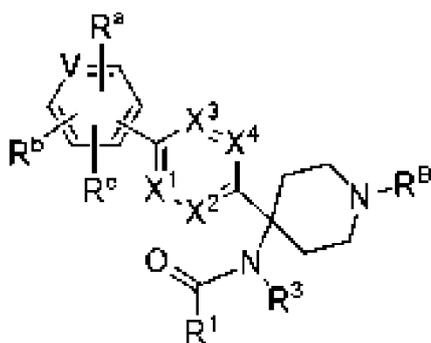
Согласно некоторым вариантам осуществления соединение характеризуется структурой формулы (IVa) или ее фармацевтически приемлемой солью или его сольватом:



формула (IVa)

где V представляет собой CH , CR^a , CR^b или N . Согласно некоторым вариантам осуществления V представляет собой CH или N .

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение характеризуется структурой формулы (IVb) или ее фармацевтически приемлемой солью или его сольватом:



формула (IVb)

где V представляет собой CH, CR^a, CR^b или N. Согласно некоторым вариантам осуществления V представляет собой CH или N.

Согласно некоторым вариантам осуществления R^A представляет собой незамещенный или замещенный бициклический 9-10-членный гетероарил, где если R^A является замещенным, то R^A замещен 1, 2, 3 или 4 группами, выбранными из R^a, R^b и R^c. R^A представляет собой незамещенный или замещенный бициклический 9-10-членный гетероарил, где если R^A является замещенным, то R^A замещен 1 или 2 группами, выбранными из R^a, R^b и R^c.

Согласно некоторым вариантам осуществления R^A представляет собой незамещенный или замещенный хинолинил, незамещенный или замещенный изохинолинил, незамещенный или замещенный циннолинил, незамещенный или замещенный фталазинил, незамещенный или замещенный хиназолинил, незамещенный или замещенный хиноксалинил, незамещенный или замещенный нафтиридинил, незамещенный или замещенный птеридинил, незамещенный или замещенный индолизинил, незамещенный или замещенный азаиндолизинил, незамещенный или замещенный индолил, незамещенный или замещенный азаиндолил, незамещенный или замещенный индазоллил, незамещенный или замещенный азаиндазоллил, незамещенный или замещенный бензимидазоллил, незамещенный или замещенный азабензимидазоллил, незамещенный или замещенный бензотриазоллил, незамещенный или замещенный азабензотриазоллил, незамещенный или замещенный бензоксазоллил, незамещенный или замещенный азабензоксазоллил, незамещенный или замещенный бензизоксазоллил, незамещенный или замещенный азабензизоксазоллил, незамещенный или замещенный бензофуранил, незамещенный или замещенный азабензофуранил, незамещенный или замещенный бензотиенил, незамещенный или замещенный азабензотиенил, незамещенный или замещенный бензотиазоллил, незамещенный или замещенный азабензотиазоллил, или незамещенный или замещенный пуринил, где если R^A является замещенным, то R^A замещен 1, 2, 3 или 4 группами, выбранными из R^a, R^b и R^c. Согласно некоторым вариантам осуществления если R^A является замещенным, то R^A замещен 1 или 2 группами, выбранными из R^a, R^b и R^c.

Согласно некоторым вариантам осуществления R^A представляет собой незамещенный или замещенный хинолинил, незамещенный или замещенный индолил,

незамещенный или замещенный индазол, или незамещенный или замещенный бензофуранил, где если R^A является замещенным, то R^A замещен 1, 2, 3 или 4 группами, выбранными из R^a , R^b и R^c . Согласно некоторым вариантам осуществления если R^A является замещенным, то R^A замещен 1 или 2 группами, выбранными из R^a , R^b и R^c .

Согласно некоторым вариантам осуществления R^A представляет собой незамещенный или замещенный индазол или незамещенный или замещенный бензофуранил, где если R^A является замещенным, то R^A замещен 1, 2, 3 или 4 группами, выбранными из R^a , R^b и R^c . Согласно некоторым вариантам осуществления если R^A является замещенным, то R^A замещен 1 или 2 группами, выбранными из R^a , R^b и R^c .

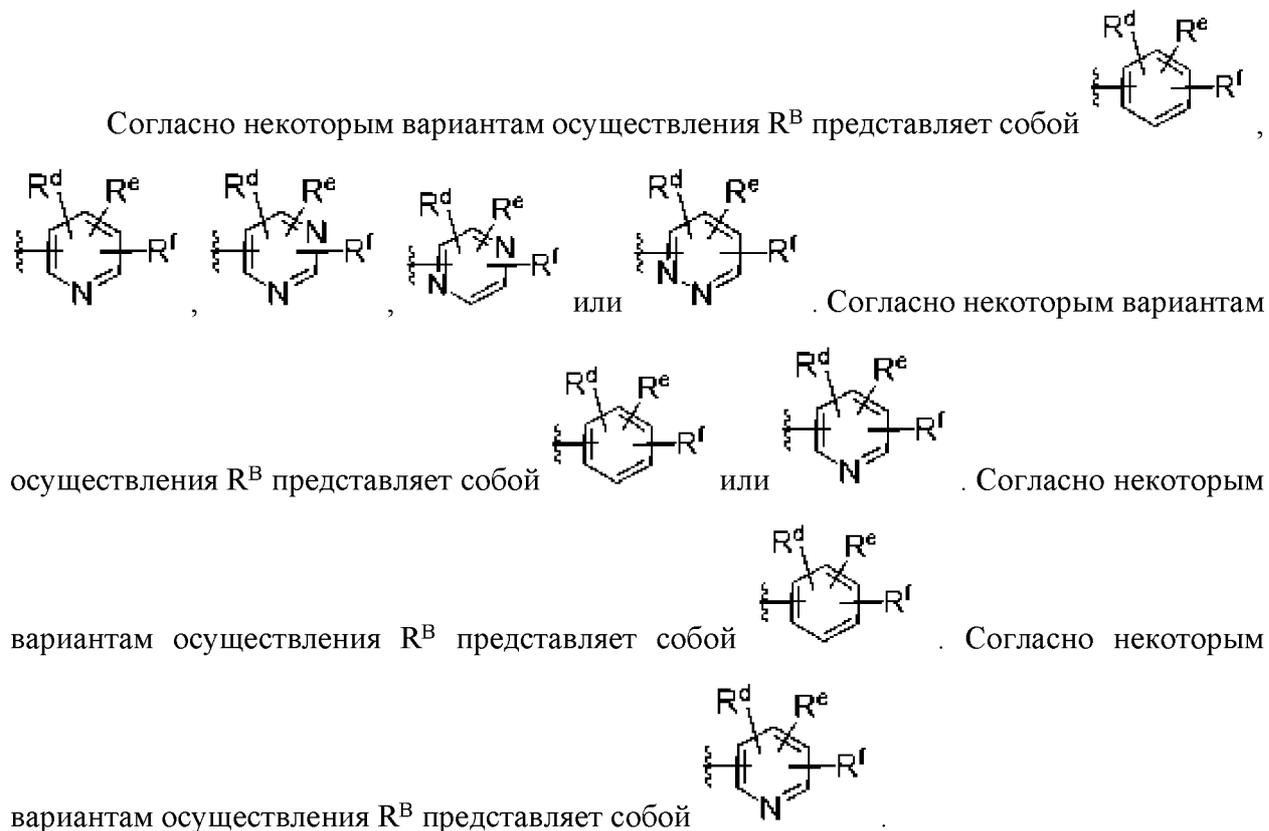
Согласно некоторым вариантам осуществления R^B представляет собой незамещенный или замещенный фенил, незамещенный или замещенный нафтил, незамещенный или замещенный моноциклический 6-членный гетероарил, незамещенный или замещенный моноциклический 5-членный гетероарил, или незамещенный или замещенный бициклический гетероарил, где если R^B является замещенным, то R^B замещен 1, 2, 3 или 4 группами, выбранными из R^d , R^e и R^f . Согласно некоторым вариантам осуществления если R^B является замещенным, то R^B замещен 1, 2 или 3 группами, выбранными из R^d , R^e и R^f .

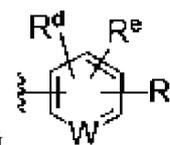
Согласно некоторым вариантам осуществления R^B представляет собой незамещенный или замещенный фенил, незамещенный или замещенный нафтил, незамещенный или замещенный фуранил, незамещенный или замещенный тиенил, незамещенный или замещенный пирролил, незамещенный или замещенный оксазол, незамещенный или замещенный тиазол, незамещенный или замещенный имидазол, незамещенный или замещенный пиразол, незамещенный или замещенный триазол, незамещенный или замещенный тетразол, незамещенный или замещенный изоксазол, незамещенный или замещенный изотиазол, незамещенный или замещенный оксадиазол, незамещенный или замещенный тиадиазол, незамещенный или замещенный пиридинил, незамещенный или замещенный пиримидинил, незамещенный или замещенный пирозинил, незамещенный или замещенный пиридазинил, незамещенный или замещенный триазинил, незамещенный или замещенный хинолинил, незамещенный или замещенный изохинолинил, незамещенный или замещенный циннолинил, незамещенный или замещенный фталазинил, незамещенный или замещенный хиназолинил, незамещенный или замещенный хиноксалинил, незамещенный или замещенный нафтиридинил, незамещенный или замещенный птеридинил, незамещенный или замещенный индолизинил, незамещенный или замещенный азаиндолизинил, незамещенный или замещенный индол, незамещенный или замещенный азаиндол, незамещенный или замещенный индазол, незамещенный или замещенный азаиндазол, незамещенный или замещенный бензимидазол, незамещенный или замещенный азабензимидазол, незамещенный или замещенный бензотриазол, незамещенный или замещенный азабензотриазол, незамещенный или замещенный бензоксазол, незамещенный или замещенный азабензоксазол, незамещенный или замещенный

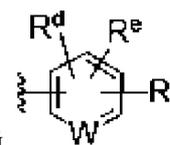
бензизоксазол, незамещенный или замещенный азабензизоксазол, незамещенный или замещенный бензофуран, незамещенный или замещенный азабензофуран, незамещенный или замещенный бензотиен, незамещенный или замещенный азабензотиен, незамещенный или замещенный бензотиазол, незамещенный или замещенный азабензотиазол, или незамещенный или замещенный пури, где если R^B является замещенным, то R^B замещен 1, 2, 3 или 4 группами, выбранными из R^d , R^e и R^f . Согласно некоторым вариантам осуществления если R^B является замещенным, то R^B замещен 1, 2 или 3 группами, выбранными из R^d , R^e и R^f .

Согласно некоторым вариантам осуществления R^B представляет собой незамещенный или замещенный фенил или незамещенный или замещенный моноциклический 6-членный гетероарил, где если R^B является замещенным, то R^B замещен 1, 2, 3 или 4 группами, выбранными из R^d , R^e и R^f . Согласно некоторым вариантам осуществления R^B представляет собой незамещенный или замещенный фенил, незамещенный или замещенный пиридин, незамещенный или замещенный пиримидин, незамещенный или замещенный пирозин, или незамещенный или замещенный пиридазин, где если R^B является замещенным, то R^B замещен 1, 2, 3 или 4 группами, выбранными из R^d , R^e и R^f . Согласно некоторым вариантам осуществления если R^B является замещенным, то R^B замещен 1, 2 или 3 группами, выбранными из R^d , R^e и R^f .

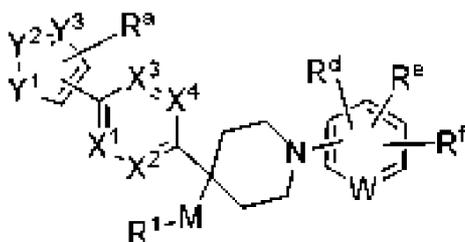
Согласно некоторым вариантам осуществления R^B представляет собой незамещенный или замещенный фенил, или незамещенный или замещенный пиридин, где если R^B является замещенным, то R^B замещен 1, 2, 3 или 4 группами, выбранными из R^d , R^e и R^f . Согласно некоторым вариантам осуществления если R^B является замещенным, то R^B замещен 1, 2 или 3 группами, выбранными из R^d , R^e и R^f .





Согласно некоторым вариантам осуществления R^B представляет собой , где W представляет собой CH , CR^d , CR^e или N . Согласно некоторым вариантам осуществления W представляет собой CH или N .

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение характеризуется структурой формулы (V) или ее фармацевтически приемлемой солью или его сольватом:



формула (V)

где:

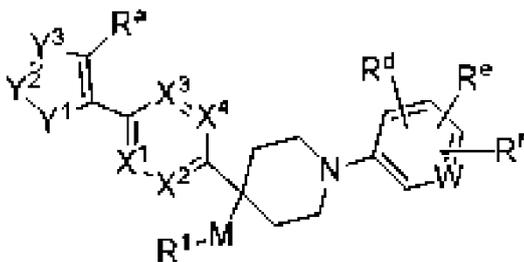
Y^1 представляет собой NR^c , O или S ;

Y^2 и Y^3 независимо представляют собой CH , CR^a , CR^b или N ;

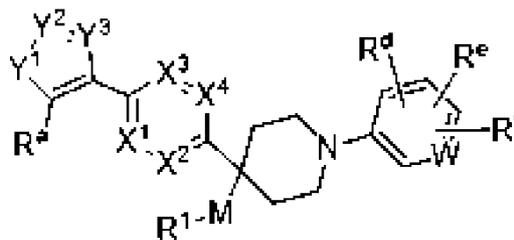
R^c представляет собой водород, $-C(=O)R^7$, незамещенный или замещенный C_1-C_6 алкил, незамещенный или замещенный C_3-C_6 циклоалкил, или незамещенный или замещенный C_2-C_7 гетероциклоалкил; и

W представляет собой CH , CR^d , CR^e или N .

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (V) характеризуется одной из следующих структур или их фармацевтически приемлемой солью или их сольватом:



или

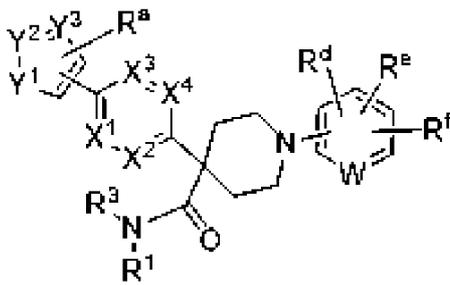


Согласно некоторым вариантам осуществления M представляет собой $^*-NR^3-(C=O)-$, где * указывает на место присоединения к R^1 .

Согласно некоторым вариантам осуществления W представляет собой CH или N .

Согласно некоторым вариантам осуществления Y^1 представляет собой NR^c ; и Y^2 и Y^3 независимо представляют собой CH , CR^a , CR^b или N . Согласно некоторым вариантам осуществления Y^1 представляет собой NR^c ; Y^2 и Y^3 независимо представляют собой CH , CR^a , или CR^b . Согласно некоторым вариантам осуществления Y^1 представляет собой NR^c ; каждый из Y^2 и Y^3 представляет собой CH .

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение характеризуется структурой формулы (Va) или ее фармацевтически приемлемой солью или его сольватом:



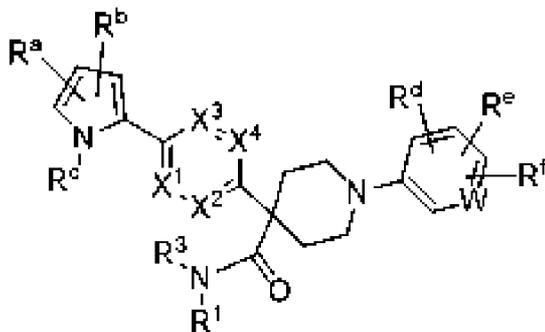
формула (Va)

где: Y^1 представляет собой NR^c , O или S; Y^2 и Y^3 независимо представляют собой CH, CR^a , CR^b или N; R^c представляет собой водород, $-C(=O)R^7$, незамещенный или замещенный C_1-C_6 алкил, незамещенный или замещенный C_3-C_6 циклоалкил, или незамещенный или замещенный C_2-C_7 гетероциклоалкил; и W представляет собой CH, CR^d , CR^e или N.

Согласно некоторым вариантам осуществления W представляет собой CH или N.

Согласно некоторым вариантам осуществления Y^1 представляет собой NR^c ; и Y^2 и Y^3 независимо представляют собой CH, CR^a , CR^b или N. Согласно некоторым вариантам осуществления Y^1 представляет собой NR^c ; Y^2 и Y^3 независимо представляют собой CH, CR^a , или CR^b . Согласно некоторым вариантам осуществления Y^1 представляет собой NR^c ; каждый из Y^2 и Y^3 представляет собой CH.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение характеризуется структурой формулы (Vb) или ее фармацевтически приемлемой солью или его сольватом:



формула (Vb)

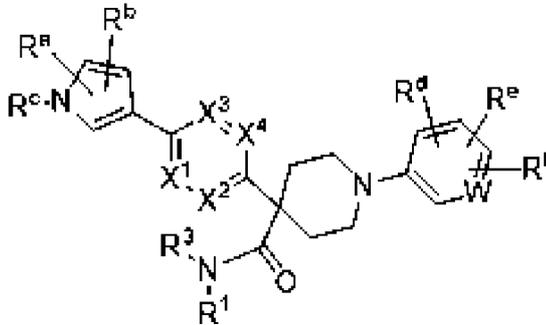
где: R^c представляет собой водород, $-C(=O)R^7$, незамещенный или замещенный C_1-C_6 алкил, незамещенный или замещенный C_3-C_6 циклоалкил, или незамещенный или замещенный C_2-C_7 гетероциклоалкил; и W представляет собой CH, CR^d , CR^e или N.

Согласно некоторым вариантам осуществления W представляет собой CH или N.

Согласно некоторым вариантам осуществления R^c представляет собой водород, незамещенный или замещенный C_1-C_6 алкил, незамещенный или замещенный C_3-C_6 циклоалкил, или незамещенный или замещенный C_2-C_7 гетероциклоалкил. Согласно некоторым вариантам осуществления R^c представляет собой водород или незамещенный или замещенный C_1-C_6 алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления R^c

представляет собой водород или C₁-C₆ алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления R^c представляет собой незамещенный или замещенный C₁-C₆ алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления R^c представляет собой C₁-C₆ алкил.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение характеризуется структурой формулы (Vc) или ее фармацевтически приемлемой солью или его сольватом:



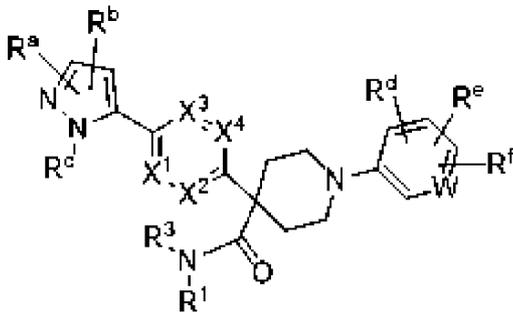
формула (Vc)

где: R^c представляет собой водород, -C(=O)R⁷, незамещенный или замещенный C₁-C₆ алкил, незамещенный или замещенный C₃-C₆ циклоалкил, или незамещенный или замещенный C₂-C₇ гетероциклоалкил; и W представляет собой CH, CR^d, CR^e или N.

Согласно некоторым вариантам осуществления W представляет собой CH или N.

Согласно некоторым вариантам осуществления R^c представляет собой водород, незамещенный или замещенный C₁-C₆ алкил, незамещенный или замещенный C₃-C₆ циклоалкил, или незамещенный или замещенный C₂-C₇ гетероциклоалкил. Согласно некоторым вариантам осуществления R^c представляет собой водород или незамещенный или замещенный C₁-C₆ алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления R^c представляет собой водород или C₁-C₆ алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления R^c представляет собой водород или C₁-C₆ алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления R^c представляет собой незамещенный или замещенный C₁-C₆ алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления R^c представляет собой C₁-C₆ алкил.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение характеризуется структурой формулы (Vd) или ее фармацевтически приемлемой солью или его сольватом:



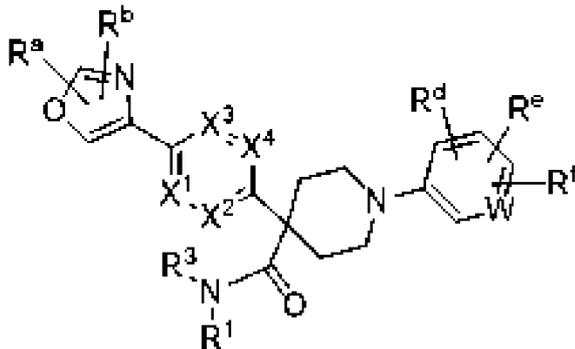
формула (Vd)

где: R^c представляет собой водород, -C(=O)R⁷, незамещенный или замещенный C₁-C₆ алкил, незамещенный или замещенный C₃-C₆ циклоалкил, или незамещенный или замещенный C₂-C₇ гетероциклоалкил; и W представляет собой CH, CR^d, CR^e или N.

Согласно некоторым вариантам осуществления W представляет собой CH или N.

Согласно некоторым вариантам осуществления R^c представляет собой водород, незамещенный или замещенный C_1-C_6 алкил, незамещенный или замещенный C_3-C_6 циклоалкил, или незамещенный или замещенный C_2-C_7 гетероциклоалкил. Согласно некоторым вариантам осуществления R^c представляет собой водород или незамещенный или замещенный C_1-C_6 алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления R^c представляет собой водород или C_1-C_6 алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления R^c представляет собой незамещенный или замещенный C_1-C_6 алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления R^c представляет собой C_1-C_6 алкил.

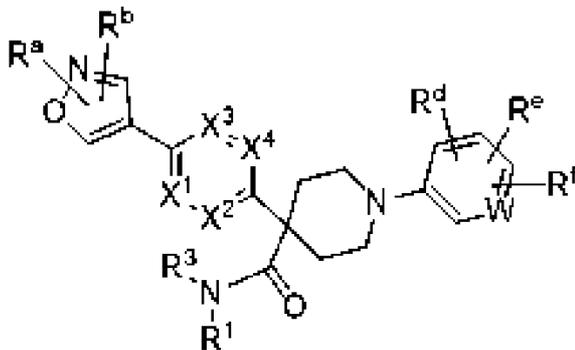
Согласно некоторым вариантам осуществления соединение характеризуется структурой формулы (Ve) или ее фармацевтически приемлемой солью или его сольватом:



формула (Ve)

где W представляет собой CH, CR^d, CR^e или N. Согласно некоторым вариантам осуществления W представляет собой CH или N.

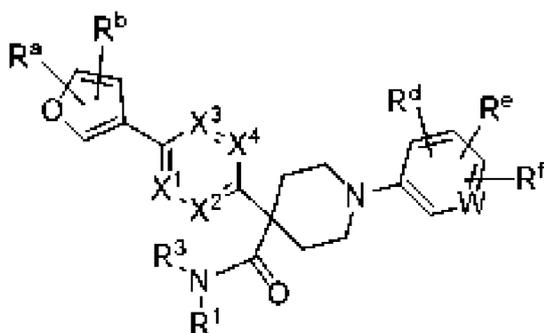
Согласно некоторым вариантам осуществления соединение характеризуется структурой формулы (Vf) или ее фармацевтически приемлемой солью или его сольватом:



формула (Vf)

где W представляет собой CH, CR^d, CR^e или N. Согласно некоторым вариантам осуществления W представляет собой CH или N.

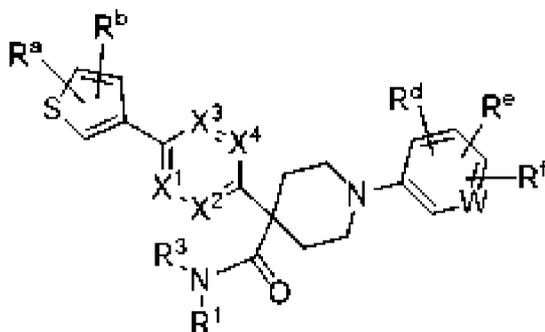
Согласно некоторым вариантам осуществления соединение характеризуется структурой формулы (Vg) или ее фармацевтически приемлемой солью или его сольватом:



формула (Vg)

где W представляет собой CH, CR^d, CR^e или N. Согласно некоторым вариантам осуществления W представляет собой CH или N.

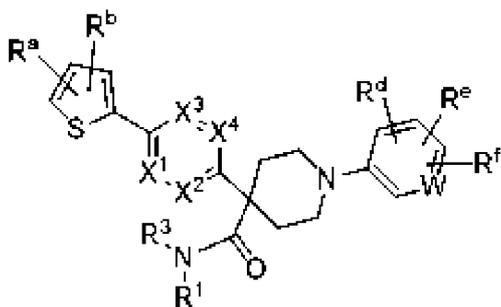
Согласно некоторым вариантам осуществления соединение характеризуется структурой формулы (Vh) или ее фармацевтически приемлемой солью или его сольватом:



формула (Vh)

где W представляет собой CH, CR^d, CR^e или N. Согласно некоторым вариантам осуществления W представляет собой CH или N.

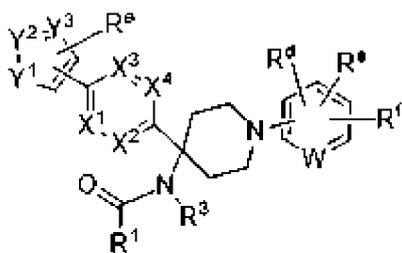
Согласно некоторым вариантам осуществления соединение характеризуется структурой формулы (Vi) или ее фармацевтически приемлемой солью или его сольватом:



формула (Vi)

где W представляет собой CH, CR^d, CR^e или N. Согласно некоторым вариантам осуществления W представляет собой CH или N.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение характеризуется структурой формулы (Vj) или ее фармацевтически приемлемой солью или его сольватом:



формула (Vj)

где:

Y^1 представляет собой NR^c , O или S;

Y^2 и Y^3 независимо представляют собой CH, CR^a , CR^b или N;

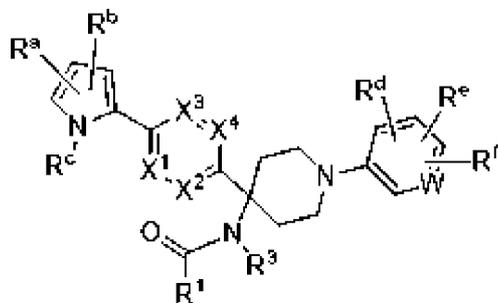
R^c представляет собой водород, $-C(=O)R^7$, незамещенный или замещенный C_1-C_6 алкил, незамещенный или замещенный C_3-C_6 циклоалкил, или незамещенный или замещенный C_2-C_7 гетероциклоалкил; и

W представляет собой CH, CR^d , CR^e или N.

Согласно некоторым вариантам осуществления W представляет собой CH или N.

Согласно некоторым вариантам осуществления Y^1 представляет собой NR^c ; и Y^2 и Y^3 независимо представляют собой CH, CR^a , CR^b или N. Согласно некоторым вариантам осуществления Y^1 представляет собой NR^c ; Y^2 и Y^3 независимо представляют собой CH, CR^a , или CR^b . Согласно некоторым вариантам осуществления Y^1 представляет собой NR^c ; каждый из Y^2 и Y^3 представляет собой CH.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение характеризуется структурой формулы (Vk) или ее фармацевтически приемлемой солью или его сольватом:



формула (Vk)

где:

R^c представляет собой водород, $-C(=O)R^7$, незамещенный или замещенный C_1-C_6 алкил, незамещенный или замещенный C_3-C_6 циклоалкил, или незамещенный или замещенный C_2-C_7 гетероциклоалкил; и

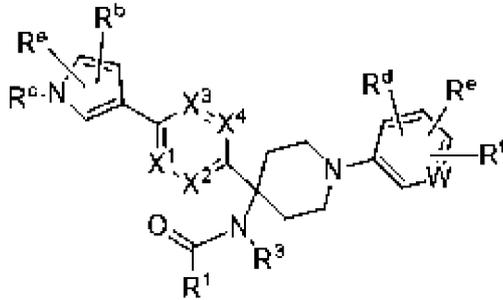
W представляет собой CH, CR^d , CR^e или N.

Согласно некоторым вариантам осуществления W представляет собой CH или N.

Согласно некоторым вариантам осуществления R^c представляет собой водород, незамещенный или замещенный C_1-C_6 алкил, незамещенный или замещенный C_3-C_6 циклоалкил, или незамещенный или замещенный C_2-C_7 гетероциклоалкил. Согласно некоторым вариантам осуществления R^c представляет собой водород или незамещенный

или замещенный C₁-C₆ алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления R^c представляет собой водород или C₁-C₆ алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления R^c представляет собой незамещенный или замещенный C₁-C₆ алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления R^c представляет собой C₁-C₆ алкил.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение характеризуется структурой формулы (VI) или ее фармацевтически приемлемой солью или его сольватом:



формула (VI)

где:

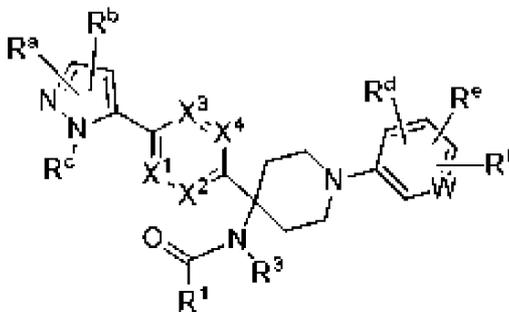
R^c представляет собой водород, -C(=O)R⁷, незамещенный или замещенный C₁-C₆ алкил, незамещенный или замещенный C₃-C₆ циклоалкил, или незамещенный или замещенный C₂-C₇ гетероциклоалкил; и

W представляет собой CH, CR^d, CR^e или N.

Согласно некоторым вариантам осуществления W представляет собой CH или N.

Согласно некоторым вариантам осуществления R^c представляет собой водород, незамещенный или замещенный C₁-C₆ алкил, незамещенный или замещенный C₃-C₆ циклоалкил, или незамещенный или замещенный C₂-C₇ гетероциклоалкил. Согласно некоторым вариантам осуществления R^c представляет собой водород или незамещенный или замещенный C₁-C₆ алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления R^c представляет собой водород или C₁-C₆ алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления R^c представляет собой незамещенный или замещенный C₁-C₆ алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления R^c представляет собой C₁-C₆ алкил.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение характеризуется структурой формулы (Vm) или ее фармацевтически приемлемой солью или его сольватом:



формула (Vm)

где:

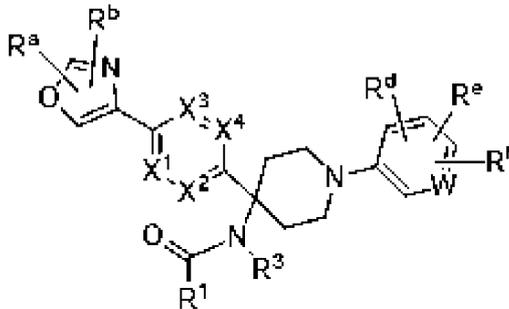
R^c представляет собой водород, $-C(=O)R^7$, незамещенный или замещенный C_1-C_6 алкил, незамещенный или замещенный C_3-C_6 циклоалкил, или незамещенный или замещенный C_2-C_7 гетероциклоалкил; и

W представляет собой CH , CR^d , CR^e или N .

Согласно некоторым вариантам осуществления W представляет собой CH или N .

Согласно некоторым вариантам осуществления R^c представляет собой водород, незамещенный или замещенный C_1-C_6 алкил, незамещенный или замещенный C_3-C_6 циклоалкил, или незамещенный или замещенный C_2-C_7 гетероциклоалкил. Согласно некоторым вариантам осуществления R^c представляет собой водород или незамещенный или замещенный C_1-C_6 алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления R^c представляет собой водород или C_1-C_6 алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления R^c представляет собой незамещенный или замещенный C_1-C_6 алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления R^c представляет собой C_1-C_6 алкил.

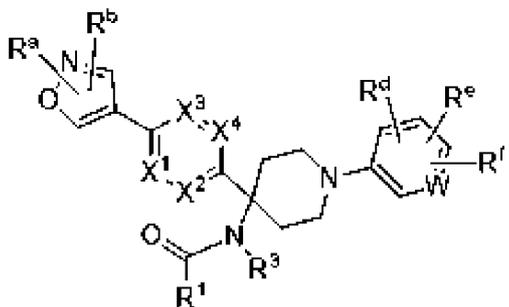
Согласно некоторым вариантам осуществления соединение характеризуется структурой формулы (Ve) или ее фармацевтически приемлемой солью или его сольватом:



формула (Vn)

где W представляет собой CH , CR^d , CR^e или N . Согласно некоторым вариантам осуществления W представляет собой CH или N .

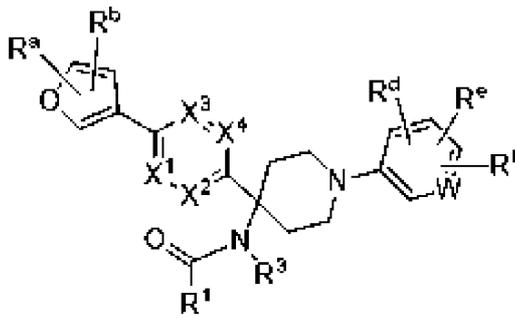
Согласно некоторым вариантам осуществления соединение характеризуется структурой формулы (Vf) или ее фармацевтически приемлемой солью или его сольватом:



формула (Vn)

где W представляет собой CH , CR^d , CR^e или N . Согласно некоторым вариантам осуществления W представляет собой CH или N .

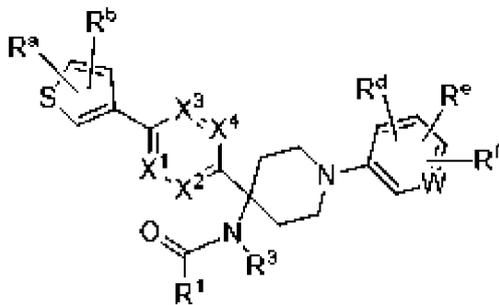
Согласно некоторым вариантам осуществления соединение характеризуется структурой формулы (Vg) или ее фармацевтически приемлемой солью или его сольватом:



формула (Vo)

где W представляет собой CH, CR^d, CR^e или N. Согласно некоторым вариантам осуществления W представляет собой CH или N.

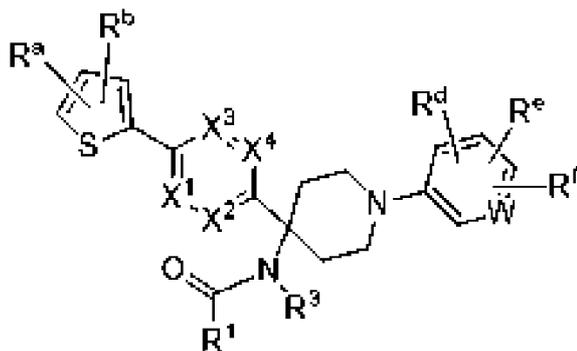
Согласно некоторым вариантам осуществления соединение характеризуется структурой формулы (Vh) или ее фармацевтически приемлемой солью или его сольватом:



формула (Vo)

где W представляет собой CH, CR^d, CR^e или N. Согласно некоторым вариантам осуществления W представляет собой CH или N.

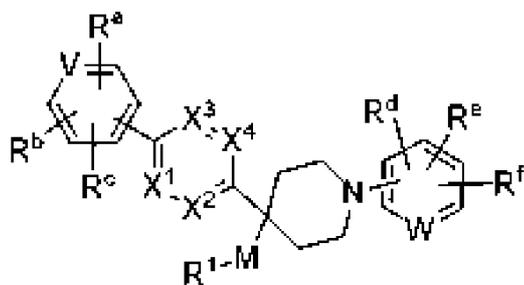
Согласно некоторым вариантам осуществления соединение характеризуется структурой формулы (Vp) или ее фармацевтически приемлемой солью или его сольватом:



формула (Vp)

где W представляет собой CH, CR^d, CR^e или N. Согласно некоторым вариантам осуществления W представляет собой CH или N.

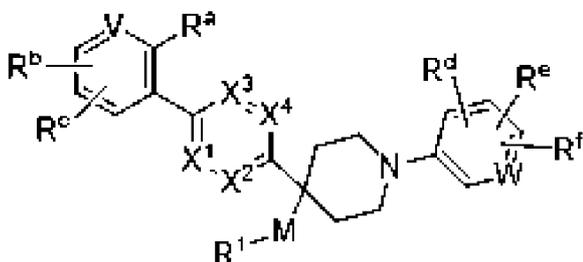
Согласно некоторым вариантам осуществления соединение характеризуется структурой формулы (VI) или ее фармацевтически приемлемой солью или его сольватом:



формула (VI)

где V представляет собой CH, CR^a, CR^b или N; и W представляет собой CH, CR^d, CR^e или N.

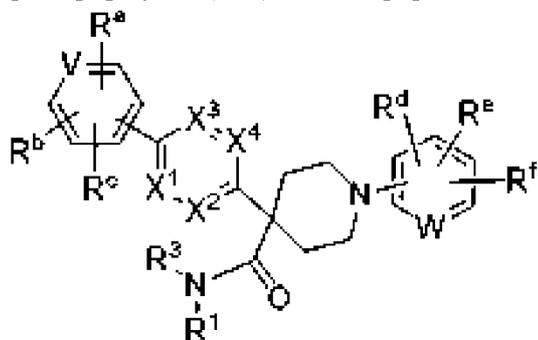
Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (VI) характеризуется следующей структурой или ее фармацевтически приемлемой солью или его сольватом:



Согласно некоторым вариантам осуществления M представляет собой *-NR³-(C=O)-, где * указывает на место присоединения к R¹. Согласно некоторым вариантам осуществления M представляет собой *(C=O)-NR³-, где * указывает на место присоединения к R¹.

Согласно некоторым вариантам осуществления V представляет собой CH или N. Согласно некоторым вариантам осуществления W представляет собой CH или N. Согласно некоторым вариантам осуществления V представляет собой CH или N; и W представляет собой CH или N.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение характеризуется структурой формулы (VIa) или ее фармацевтически приемлемой солью или его сольватом:

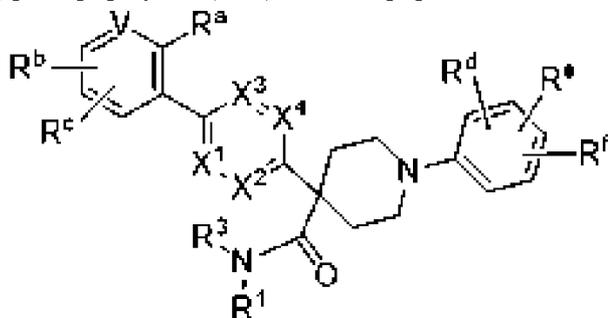


формула (VIa)

где V представляет собой CH, CR^a, CR^b или N; и W представляет собой CH, CR^d, CR^e или N.

Согласно некоторым вариантам осуществления V представляет собой CH или N. Согласно некоторым вариантам осуществления W представляет собой CH или N. Согласно некоторым вариантам осуществления V представляет собой CH или N; и W представляет собой CH или N.

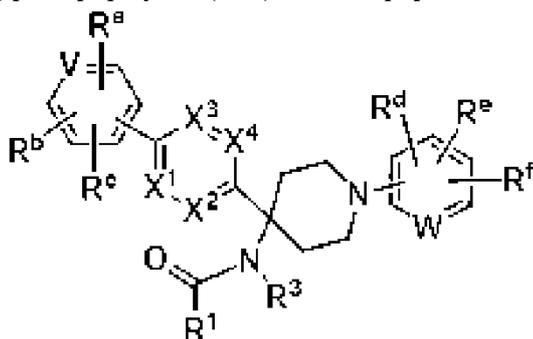
Согласно некоторым вариантам осуществления соединение характеризуется структурой формулы (VIb) или ее фармацевтически приемлемой солью или его сольватом:



формула (VIb)

где V представляет собой CH, CR^a, CR^b или N. Согласно некоторым вариантам осуществления V представляет собой CH или N.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение характеризуется структурой формулы (VIc) или ее фармацевтически приемлемой солью или его сольватом:

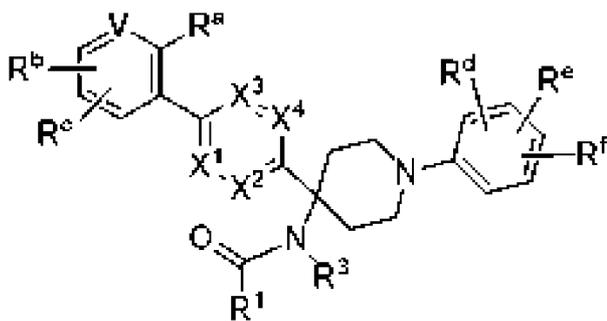


формула (VIc)

где V представляет собой CH, CR^a, CR^b или N; и W представляет собой CH, CR^d, CR^e или N.

Согласно некоторым вариантам осуществления V представляет собой CH или N. Согласно некоторым вариантам осуществления W представляет собой CH или N. Согласно некоторым вариантам осуществления V представляет собой CH или N; и W представляет собой CH или N.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение характеризуется структурой формулы (VIId) или ее фармацевтически приемлемой солью или его сольватом:

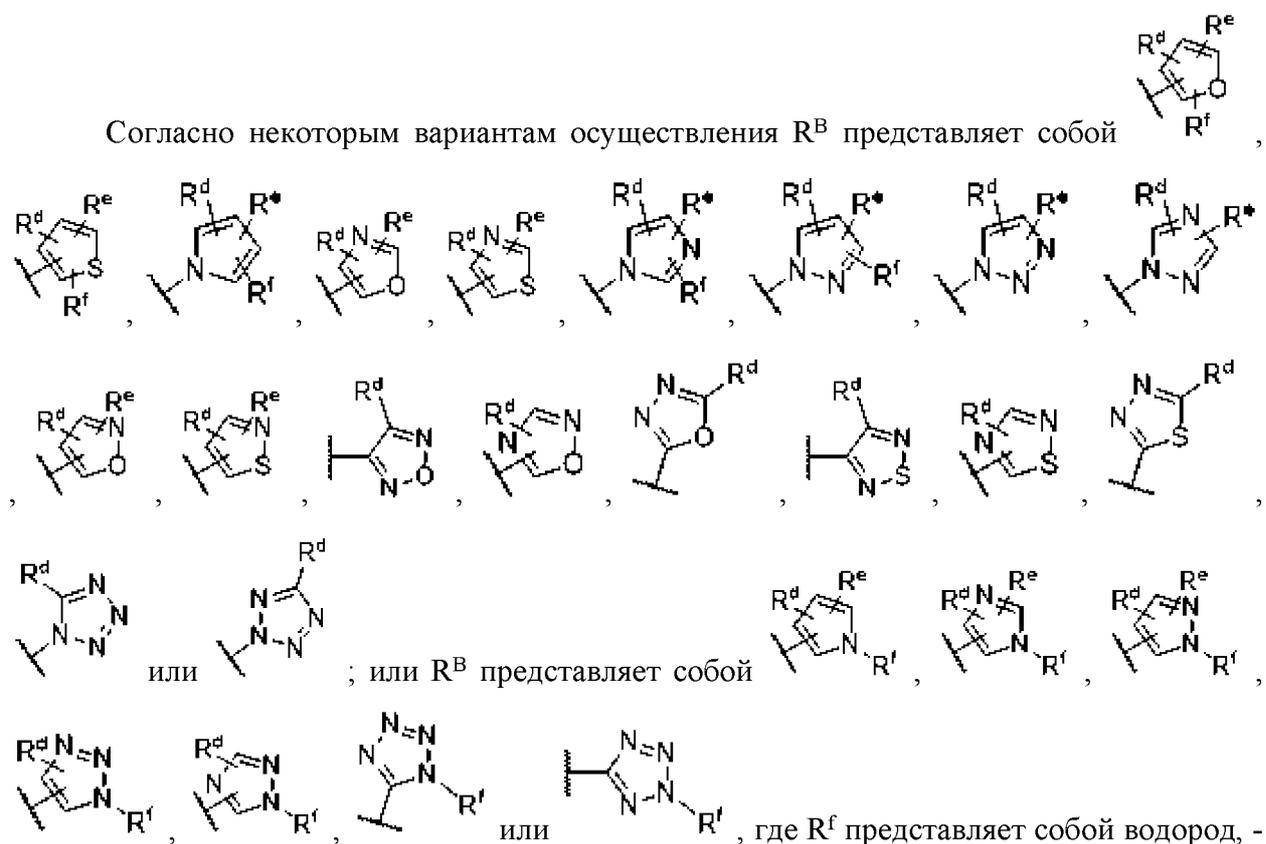


формула (VIId)

где V представляет собой CH, CR^a, CR^b или N. Согласно некоторым вариантам осуществления V представляет собой CH или N.

Согласно некоторым вариантам осуществления R^B представляет собой незамещенный или замещенный моноциклический 5-членный гетероарил, где если R^B является замещенным, то R^B замещен 1, 2 или 3 группами, выбранными из R^d, R^e и R^f.

Согласно некоторым вариантам осуществления R^B представляет собой незамещенный или замещенный моноциклический 5-членный гетероарил, где если R^B является замещенным, то R^B замещен 1, 2 или 3 группами, выбранными из R^d, R^e и R^f. Согласно некоторым вариантам осуществления R^B представляет собой незамещенный или замещенный моноциклический 5-членный гетероарил, где если R^B является замещенным, то R^B замещен 1 или 2 группами, выбранными из R^d, R^e и R^f. Согласно некоторым вариантам осуществления R^B представляет собой незамещенный или замещенный моноциклический 5-членный гетероарил, содержащий один гетероатом, выбранный из N, O и S, где если R^B является замещенным, то R^B замещен 1 или 2 группами, выбранными из R^d, R^e и R^f. Согласно некоторым вариантам осуществления R^B представляет собой незамещенный или замещенный моноциклический 5-членный гетероарил, содержащий один гетероатом, выбранный из N, O и S, где если R^B является замещенным, то R^B замещен 1 или 2 группами, выбранными из R^d, R^e и R^f. Согласно некоторым вариантам осуществления R^B представляет собой незамещенный или замещенный фуранил, незамещенный или замещенный тиенил, незамещенный или замещенный пирролил, незамещенный или замещенный оксазолил, незамещенный или замещенный тиазолил, незамещенный или замещенный имидазолил, незамещенный или замещенный пиразолил, незамещенный или замещенный триазолил, незамещенный или замещенный тетразолил, незамещенный или замещенный изоксазолил, незамещенный или замещенный изотиазолил, незамещенный или замещенный оксадиазолил, или незамещенный или замещенный тиадиазолил, где если R^B является замещенным, то R^B замещен 1, 2 или 3 группами, выбранными из R^d, R^e и R^f.



$C(=O)R^7$, незамещенный или замещенный C_1 - C_6 алкил, незамещенный или замещенный C_3 - C_6 циклоалкил, или незамещенный или замещенный C_2 - C_7 гетероциклоалкил.

Согласно некоторым вариантам осуществления R^1 представляет собой незамещенный или замещенный C_1 - C_6 алкил, незамещенный или замещенный C_1 - C_6 фторалкил, незамещенный или замещенный C_1 - C_6 гетероалкил, незамещенный или замещенный C_3 - C_6 циклоалкил, незамещенный или замещенный C_2 - C_7 гетероциклоалкил, незамещенный или замещенный $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(C_3-C_6 \text{ циклоалкил})$, или незамещенный или замещенный $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(C_2-C_7 \text{ гетероциклоалкил})$, где любой заместитель R^1 замещен одним или несколькими галогенами, незамещенными или замещенными C_1 - C_6 алкилами, незамещенными или замещенными моноциклическими гетероциклами, $-N(R^4)_2$, $-OR^5$, $-CN$, $-CO_2R^5$, $-C(=O)N(R^4)_2$, $-SR^5$, $-S(=O)R^7$, $-S(=O)_2R^7$, $-NR^4C(=O)R^5$, $-NR^4SO_2R^7$, $-SO_2R^7$ или $-SO_2N(R^4)_2$; где R^1 содержит основную аминогруппу.

Согласно некоторым вариантам осуществления R^1 представляет собой незамещенный или замещенный C_1 - C_6 алкил, незамещенный или замещенный C_1 - C_6 гетероалкил, содержащий 1 атом N, незамещенный или замещенный моноциклический 4-, 5- или 6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 атома N и 0 или 1 атом O или S, незамещенный или замещенный связанный мостиковой связью C_2 - C_7 гетероциклоалкил, содержащий 1-2 атома N, или незамещенный или замещенный $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(C_2-C_7 \text{ гетероциклоалкил})$, где любой заместитель R^1 замещен одним или несколькими галогенами, незамещенными или замещенными C_1 - C_6 алкилами, незамещенными или замещенными моноциклическими гетероциклами, $-N(R^4)_2$, $-OR^5$, $-CN$, $-CO_2R^5$, $-C(=O)N(R^4)_2$, $-SR^5$, $-S(=O)R^7$, $-S(=O)_2R^7$, $-NR^4C(=O)R^5$, $-NR^4SO_2R^7$, $-SO_2R^7$ или $-SO_2N(R^4)_2$.

Согласно некоторым вариантам осуществления R^1 представляет собой незамещенный или замещенный C_1-C_6 алкил, незамещенный или замещенный C_1-C_6 гетероалкил, содержащий 1 атом N, где любой заместитель R^1 замещен одним или несколькими галогенами, незамещенными или замещенными C_1-C_6 алкилами, незамещенными или замещенными моноциклическими гетероциклами, $-N(R^4)_2$, $-OR^5$, $-CN$, $-CO_2R^5$, $-C(=O)N(R^4)_2$, $-SR^5$, $-S(=O)R^7$, $-S(=O)_2R^7$, $-NR^4C(=O)R^5$, $-NR^4SO_2R^7$, $-SO_2R^7$ или $-SO_2N(R^4)_2$; или R^1 представляет собой незамещенный или замещенный моноциклический 4-, 5- или 6-членный гетероцикл, содержащий 1-4 атома N и 0 или 1 атом O или S; или R^1 представляет собой незамещенный или замещенный связанный мостиковой связью C_2-C_7 гетероциклоалкил, содержащий 1-2 атома N; или R^1 представляет собой незамещенный или замещенный $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(C_2-C_7 \text{ гетероциклоалкил})$, где гетероциклоалкил представляет собой незамещенный или замещенный моноциклический 4-, 5- или 6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 атома N и 0 или 1 атом O или S.

Согласно некоторым вариантам осуществления R^1 представляет собой незамещенный или замещенный C_1-C_6 гетероалкил, содержащий 1 атом N; или R^1 представляет собой незамещенный или замещенный моноциклический 4-, 5- или 6-членный гетероцикл, содержащий 1-4 атома N и 0 или 1 атом O или S; или R^1 представляет собой незамещенный или замещенный $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(C_2-C_7 \text{ гетероциклоалкил})$, где гетероциклоалкил представляет собой незамещенный или замещенный моноциклический 4-, 5- или 6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 атома N и 0 или 1 атом O или S.

Согласно некоторым вариантам осуществления R^1 представляет собой незамещенный или замещенный C_1-C_6 алкил, незамещенный или замещенный C_1-C_6 гетероалкил, содержащий 1 атом N, где любой заместитель R^1 замещен одним или несколькими галогенами, незамещенными или замещенными C_1-C_6 алкилами, незамещенными или замещенными моноциклическими гетероциклами, $-N(R^4)_2$, $-OR^5$, $-CN$, $-CO_2R^5$, $-C(=O)N(R^4)_2$, $-SR^5$, $-S(=O)R^7$, $-S(=O)_2R^7$, $-NR^4C(=O)R^5$, $-NR^4SO_2R^7$, $-SO_2R^7$ или $-SO_2N(R^4)_2$.

Согласно некоторым вариантам осуществления R^1 представляет собой незамещенный или замещенный C_1-C_6 гетероалкил, содержащий 1 атом N. Согласно некоторым вариантам осуществления R^1 представляет собой незамещенный или замещенный C_1-C_6 гетероалкил, содержащий 1 атом N; где любой заместитель R^1 замещен одним или несколькими галогенами, незамещенными или замещенными C_1-C_6 алкилами, незамещенными или замещенными моноциклическими гетероциклами, $-N(R^4)_2$, $-OR^5$, $-CN$, $-CO_2R^5$, $-C(=O)N(R^4)_2$, $-SR^5$, $-S(=O)R^7$, $-S(=O)_2R^7$, $-NR^4C(=O)R^5$, $-NR^4SO_2R^7$, $-SO_2R^7$ или $-SO_2N(R^4)_2$.

Согласно некоторым вариантам осуществления R^1 представляет собой незамещенный или замещенный моноциклический 4-, 5- или 6-членный гетероцикл, содержащий 1-4 атома N и 0 или 1 атом O или S.

Согласно некоторым вариантам осуществления R^1 представляет собой незамещенный или замещенный связанный мостиковой связью C_2-C_7 гетероциклоалкил, содержащий 1-2 атома N.

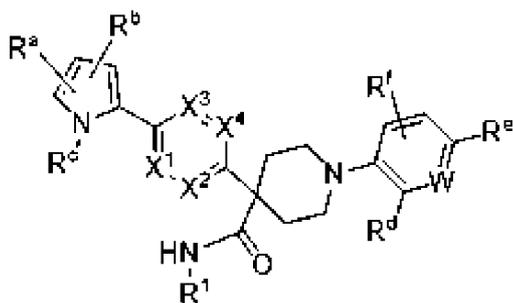
Согласно некоторым вариантам осуществления R^1 представляет собой незамещенный или замещенный $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(C_2-C_7 \text{ гетероциклоалкил})$, где гетероциклоалкил представляет собой незамещенный или замещенный моноциклический 4-, 5- или 6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 атома N и 0 или 1 атом O или S.

Согласно некоторым вариантам осуществления R^1 представляет собой незамещенный или замещенный C_1-C_6 гетероалкил, содержащий 1 атом N, где любой заместитель R^1 замещен одним или несколькими галогенами, C_1-C_4 алкилами, $-N(R^4)_2$ или $-OR^5$; или R^1 представляет собой незамещенный или замещенный азетидинил, незамещенный или замещенный пирролидинил, или незамещенный или замещенный пиперидинил; или R^1 представляет собой незамещенный или замещенный $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(C_2-C_7 \text{ гетероциклоалкил})$, где гетероциклоалкил представляет собой незамещенный или замещенный азетидинил, незамещенный или замещенный пирролидинил, или незамещенный или замещенный пиперидинил.

Согласно некоторым вариантам осуществления R^1 представляет собой незамещенный или замещенный азетидинил, незамещенный или замещенный пирролидинил, или незамещенный или замещенный пиперидинил.

Согласно некоторым вариантам осуществления R^1 представляет собой незамещенный или замещенный C_1-C_6 гетероалкил, содержащий 1 атом N, где любой заместитель R^1 замещен одним или несколькими галогенами, C_1-C_4 алкилами, $-N(R^4)_2$ или $-OR^5$.

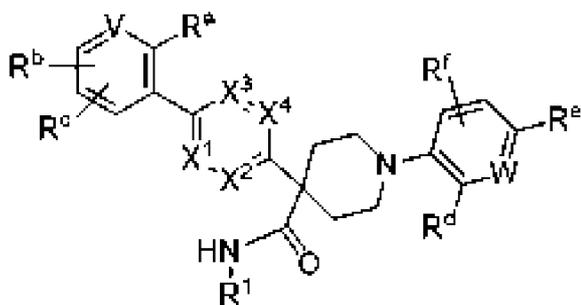
Согласно некоторым вариантам осуществления соединение характеризуется структурой формулы (VIIa) или ее фармацевтически приемлемой солью или его сольватом:



формула (VIIa)

где W представляет собой CH , CR^a , CR^b или N . Согласно некоторым вариантам осуществления W представляет собой CH или N .

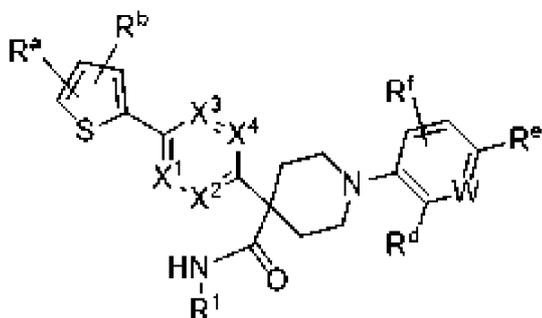
Согласно некоторым вариантам осуществления соединение характеризуется структурой формулы (VIIb) или ее фармацевтически приемлемой солью или его сольватом:



формула (VIIb)

где V представляет собой CH, CR^a, CR^b или N; и W представляет собой CH, CR^d, CR^e или N.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение характеризуется структурой формулы (VIIc) или ее фармацевтически приемлемой солью или его сольватом:

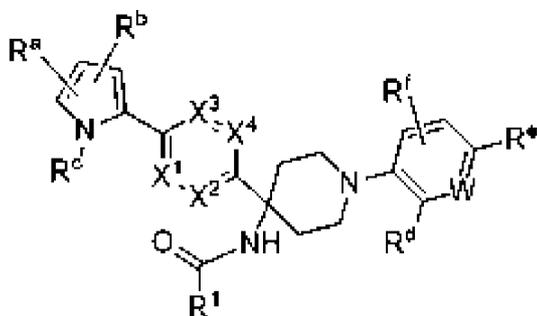


формула (VIIc)

где W представляет собой CH, CR^a, CR^b или N. Согласно некоторым вариантам осуществления W представляет собой CH или N.

Согласно некоторым вариантам осуществления V представляет собой CH или N. Согласно некоторым вариантам осуществления W представляет собой CH или N. Согласно некоторым вариантам осуществления V представляет собой CH или N; и W представляет собой CH или N.

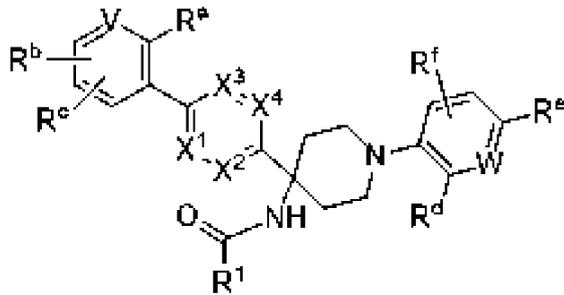
Согласно некоторым вариантам осуществления соединение характеризуется структурой формулы (VIId) или ее фармацевтически приемлемой солью или его сольватом:



формула (VIId)

где W представляет собой CH, CR^a, CR^b или N. Согласно некоторым вариантам осуществления W представляет собой CH или N.

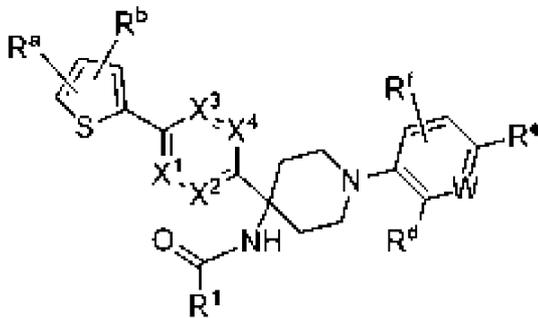
Согласно некоторым вариантам осуществления соединение характеризуется структурой формулы (VIIe) или ее фармацевтически приемлемой солью или его сольватом:



формула (VIIe)

где V представляет собой CH, CR^a, CR^b или N; и W представляет собой CH, CR^d, CR^e или N.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение характеризуется структурой формулы (VIIf) или ее фармацевтически приемлемой солью или его сольватом:

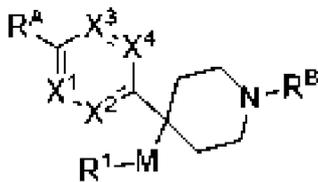


формула (VIIf)

где W представляет собой CH, CR^a, CR^b или N. Согласно некоторым вариантам осуществления W представляет собой CH или N.

Согласно некоторым вариантам осуществления V представляет собой CH или N. Согласно некоторым вариантам осуществления W представляет собой CH или N. Согласно некоторым вариантам осуществления V представляет собой CH или N; и W представляет собой CH или N.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение характеризуется структурой формулы (VIII) или ее фармацевтически приемлемой солью или его сольватом:



формула (VIII)

где:

R^A представляет собой незамещенный или замещенный фенил, незамещенный или замещенный пиридинил, незамещенный или замещенный фуранил, незамещенный или замещенный тиенил, незамещенный или замещенный пирролил, незамещенный или замещенный пиразолил, незамещенный или замещенный изоксазолил, незамещенный или замещенный хинолинил, незамещенный или замещенный индолил, незамещенный или

замещенный индазол, или незамещенный или замещенный бензофуранил, где если R^A является замещенным, то R^A замещен 1 или 2 группами, выбранными из R^a , R^b и R^c ;

R^B представляет собой незамещенный или замещенный фенил, или незамещенный или замещенный пиридинил, где если R^B является замещенным, то R^B замещен 1, 2 или 3 группами, выбранными из R^d , R^e и R^f ; и

M представляет собой $-NR^3-$, $-O-$, $*-NR^3-(C=O)-$, $*(C=O)-NR^3-$, $*-O-(C=O)NR^3-$, $*-NR^3-(C=O)O-$ или $-NR^3-(C=O)NR^3-$, где * указывает на место присоединения к R^1 .

Согласно некоторым вариантам осуществления X^1 представляет собой CR^{11} ; X^2 представляет собой CR^{12} ; X^3 представляет собой CR^{13} ; и X^4 представляет собой CR^{14} . Согласно некоторым вариантам осуществления X^1 представляет собой N ; X^2 представляет собой CR^{12} ; X^3 представляет собой CR^{13} ; и X^4 представляет собой CR^{14} . Согласно некоторым вариантам осуществления X^1 представляет собой CR^{11} ; X^2 представляет собой N ; X^3 представляет собой CR^{13} ; и X^4 представляет собой CR^{14} . Согласно некоторым вариантам осуществления X^1 представляет собой N ; X^2 представляет собой CR^{12} ; X^3 представляет собой CR^{13} ; и X^4 представляет собой N . Согласно некоторым вариантам осуществления X^1 представляет собой N ; X^2 представляет собой N ; X^3 представляет собой CR^{13} ; и X^4 представляет собой CR^{14} . Согласно некоторым вариантам осуществления X^1 представляет собой N ; X^2 представляет собой CR^{12} ; X^3 представляет собой N ; и X^4 представляет собой CR^{14} . Согласно некоторым вариантам осуществления X^1 представляет собой CR^{11} ; X^2 представляет собой CR^{12} ; X^3 представляет собой CR^{13} ; и X^4 представляет собой CR^{14} .

Согласно некоторым вариантам осуществления X^1 представляет собой CR^{11} или N ; X^2 представляет собой CR^{12} ; X^3 представляет собой CR^{13} ; и X^4 представляет собой CR^{14} .

Согласно некоторым вариантам осуществления X^1 представляет собой CR^{11} или N ; X^2 представляет собой CR^{12} или N ; X^3 представляет собой CR^{13} ; и X^4 представляет собой CR^{14} .

Согласно некоторым вариантам осуществления каждый из R^{11} , R^{12} , R^{13} и R^{14} независимо представляет собой водород, галоген, незамещенный или замещенный C_1-C_6 алкил, незамещенный или замещенный C_1-C_6 фторалкил, незамещенный или замещенный C_3-C_6 циклоалкил, $-CN$ или $-OR^4$. Согласно некоторым вариантам осуществления каждый из R^{11} , R^{12} , R^{13} и R^{14} независимо представляет собой водород, галоген, C_1-C_6 алкил, фторалкил, незамещенный C_3-C_6 циклоалкил, $-CN$ или $-OR^4$. Согласно некоторым вариантам осуществления каждый из R^{11} , R^{12} , R^{13} и R^{14} независимо представляет собой водород, F , Cl , Br , $-CN$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$ или циклопропил. Согласно некоторым вариантам осуществления каждый из R^{11} , R^{12} , R^{13} и R^{14} независимо представляет собой водород или F .

Согласно некоторым вариантам осуществления X^1 представляет собой CH или CF ; X^2 представляет собой CH или CF ; X^3 представляет собой CH или CF ; и X^4 представляет собой CH или CF . Согласно некоторым вариантам осуществления X^1 представляет собой

Согласно некоторым вариантам осуществления R^{13} представляет собой водород, галоген, незамещенный или замещенный C_1 - C_6 алкил, незамещенный или замещенный C_1 - C_6 фторалкил, незамещенный или замещенный C_3 - C_6 циклоалкил, $-CN$ или $-OR^4$. Согласно некоторым вариантам осуществления R^{13} представляет собой водород, галоген, C_1 - C_6 алкил, фторалкил, незамещенный C_3 - C_6 циклоалкил, $-CN$ или $-OR^4$. Согласно некоторым вариантам осуществления R^{13} представляет собой водород, F, Cl, Br, $-CN$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$ или циклопропил. Согласно некоторым вариантам осуществления R^{13} представляет собой водород или F. Согласно некоторым вариантам осуществления R^{13} представляет собой водород. Согласно некоторым вариантам осуществления R^{13} представляет собой F.

Согласно некоторым вариантам осуществления M представляет собой $^*NR^3-(C=O)-$ или $^*(C=O)-NR^3-$, где * указывает на место присоединения к R^1

Согласно некоторым вариантам осуществления R^A представляет собой незамещенный или замещенный пиридинил или незамещенный или замещенный фенил, где если R^A является замещенным, то R^A замещен 1 или 2 группами, выбранными из R^a , R^b и R^c .

Согласно некоторым вариантам осуществления R^B представляет собой незамещенный или замещенный фенил, где если R^B является замещенным, то R^B замещен 1, 2 или 3 группами, выбранными из R^d , R^e и R^f .

Согласно некоторым вариантам осуществления R^a , R^b и R^c независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, $-OR^4$, $-CN$, $-N(R^4)_2$, $-C(=O)R^7$, незамещенного или замещенного C_1 - C_6 алкила, незамещенного или замещенного C_1 - C_6 фторалкила, незамещенного или замещенного C_1 - C_6 гетероалкила, незамещенного или замещенного C_3 - C_6 циклоалкила, незамещенного или замещенного C_2 - C_7 гетероциклоалкила, незамещенного или замещенного фенила, незамещенного или замещенного моноциклического гетероарила, и незамещенного или замещенного бициклического гетероарила, где любой заместитель R^a , R^b и R^c замещен одной или несколькими группами R^6 ; или один R^a и один R^b , в случае присутствия на смежных атомах R^A , объединены вместе с промежуточными атомами, соединяющими R^a с R^b , с формированием 5-6-членного моноциклического карбоцикла или 5-6-членного моноциклического гетероцикла, где карбоцикл или гетероцикл является незамещенным или замещенными одной или несколькими группами R^6 ; где если R^a , R^b или R^c присоединен к атому N гетероарила, то он представляет собой водород, $-C(=O)R^7$, незамещенный или замещенный C_1 - C_6 алкил, незамещенный или замещенный C_3 - C_6 циклоалкил, или незамещенный или замещенный C_2 - C_7 гетероциклоалкил; и R^d , R^e и R^f независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, $-OR^4$, $-CN$, $-N(R^4)_2$, $-C(=O)R^7$, $-C(=O)N(R^4)_2$, незамещенного или замещенного C_1 - C_6 алкила, незамещенного или замещенного C_1 - C_6 фторалкила, незамещенного или замещенного C_1 - C_6 гетероалкила, незамещенного или замещенного C_3 - C_6 циклоалкила, незамещенного или замещенного C_2 - C_7 гетероциклоалкила, незамещенного или

замещенного фенила, незамещенного или замещенного моноциклического гетероарила, и незамещенного или замещенного бициклического гетероарила, где любой заместитель R^d , R^e и R^f замещен одной или несколькими группами R^6 ; где если R^d , R^e или R^f присоединен к атому N гетероарила, то он представлет собой водород, $-C(=O)R^7$, незамещенный или замещенный C_1-C_6 алкил, незамещенный или замещенный C_3-C_6 циклоалкил, или незамещенный или замещенный C_2-C_7 гетероциклоалкил.

Согласно некоторым вариантам осуществления R^a выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, $-OR^4$, $-CN$, $-N(R^4)_2$, $-C(=O)R^7$, незамещенного или замещенного C_1-C_6 алкила, незамещенного или замещенного C_1-C_6 фторалкила, незамещенного или замещенного C_1-C_6 гетероалкила, и незамещенного или замещенного C_3-C_6 циклоалкила, где любой заместитель R^a замещен одной или несколькими группами R^6 ; и R^b и R^c независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, $-OR^4$, $-CN$, $-N(R^4)_2$, $-C(=O)R^7$, незамещенного или замещенного C_1-C_6 алкила, незамещенного или замещенного C_1-C_6 фторалкила, и незамещенного или замещенного C_1-C_6 гетероалкила, где любой заместитель R^b и R^c замещен одной или несколькими группами R^6 ; где если R^a , R^b или R^c присоединен к атому N гетероарила, то он представлет собой водород, $-C(=O)R^7$ или незамещенный или замещенный C_1-C_6 алкил.

Согласно некоторым вариантам осуществления R^a выбран из группы, состоящей из водорода, F, Cl, Br, $-CN$, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH_2CH_3$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2OH$, $-CH_2CN$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CN$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NHCH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2NHCH_3$, $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$, циклопропила, циклобутила, циклопентила и циклогексила; и R^b и R^c независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, F, Cl, Br, $-CN$, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH_2CH_3$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2OH$, $-CH_2CN$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CN$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NHCH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2NHCH_3$ и $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$; где если R^a , R^b или R^c присоединен к атому N гетероарила, то он представлет собой водород, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH_2CH_3$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2OH$, $-CH_2CN$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CN$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NHCH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2NHCH_3$ и $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$.

Согласно некоторым вариантам осуществления один R^a и один R^b на смежных атомах R^A объединены вместе с промежуточными атомами, соединяющими R^a с R^b , с формированием 5-6-членного моноциклического циклоалкила или 5-6-членного моноциклического гетероциклоалкила, где циклоалкил или гетероциклоалкил является незамещенным или замещенными одной или несколькими группами R^6 . Согласно некоторым вариантам осуществления один R^a и один R^b на смежных атомах R^A объединены

вместе с промежуточными атомами, соединяющими R^a с R^b , с формированием 5-членного моноциклического гетероциклоалкила, где гетероциклоалкил является незамещенным или замещенными одной или несколькими группами R^6 .

Согласно некоторым вариантам осуществления R^d выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, $-OR^4$, $-CN$, $-N(R^4)_2$, незамещенного или замещенного C_1-C_6 алкила, незамещенного или замещенного C_1-C_6 фторалкила, незамещенного или замещенного C_1-C_6 гетероалкила, незамещенного или замещенного C_3-C_6 циклоалкила, незамещенного или замещенного C_2-C_7 гетероциклоалкила, незамещенного или замещенного фенила, незамещенного или замещенного моноциклического гетероарила, и незамещенного или замещенного бициклического гетероарила, где любой заместитель R^d замещен одной или несколькими группами R^6 ; и R^e и R^f независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, $-OR^4$, $-CN$, $-N(R^4)_2$, незамещенного или замещенного C_1-C_6 алкила, незамещенного или замещенного C_1-C_6 фторалкила, и незамещенного или замещенного C_1-C_6 гетероалкила; где если R^d , R^e или R^f присоединен к атому N гетероарила, то он представляет собой водород, $-C(=O)R^7$ или незамещенный или замещенный C_1-C_6 алкил.

Согласно некоторым вариантам осуществления R^d выбран из группы, состоящей из водорода, F, Cl, Br, $-CN$, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2OH$, $-CH_2CN$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CN$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NHCH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2NHCH_3$, $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$, незамещенного или замещенного циклопропила, незамещенного или замещенного циклобутила, незамещенного или замещенного циклопентила, незамещенного или замещенного циклогексила, незамещенного или замещенного C_2-C_7 гетероциклоалкила, незамещенного или замещенного фенила, незамещенного или замещенного моноциклического гетероарила, и незамещенного или замещенного бициклического гетероарила, где любой заместитель R^d замещен одной или несколькими группами R^6 ; и R^e и R^f независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, F, Cl, Br, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2OH$, $-CH_2CN$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CN$, $-OH$, $-OCH_3$ и $-OCH_2CH_3$; где если R^d , R^e или R^f присоединен к атому N гетероарила, то он представляет собой водород, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH_2CH_3$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2OH$, $-CH_2CN$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CN$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NHCH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2NHCH_3$ и $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$.

Согласно некоторым вариантам осуществления,

R^A представляет собой незамещенный или замещенный 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1 или 2 атома N, или незамещенный или замещенный фенил, где если R^A является замещенным, то R^A замещен 1 или 2 группами, выбранными из R^a , R^b и R^c ;

R^a выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, $-OR^4$, $-CN$, $-N(R^4)_2$, $-C(=O)R^7$, незамещенного или замещенного C_1-C_6 алкила, незамещенного или замещенного C_1-C_6 фторалкила, незамещенного или замещенного C_1-C_6 гетероалкила, и незамещенного или замещенного C_3-C_6 циклоалкила, где любой заместитель R^a замещен одной или несколькими группами R^6 ;

R^b и R^c независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, $-OR^4$, $-CN$, $-N(R^4)_2$, $-C(=O)R^7$, незамещенного или замещенного C_1-C_6 алкила, незамещенного или замещенного C_1-C_6 фторалкила, и незамещенного или замещенного C_1-C_6 гетероалкила, где любой заместитель R^b и R^c замещен одной или несколькими группами R^6 ;

где если R^a , R^b или R^c присоединен к атому N гетероарила, то он представляет собой водород, $-C(=O)R^7$ или незамещенный или замещенный C_1-C_6 алкил;

R^B представляет собой незамещенный или замещенный фенил или незамещенный или замещенный 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1 или 2 атома N, где если R^B является замещенным, то R^B замещен 1, 2 или 3 группами, выбранными из R^d , R^e и R^f ;

R^d выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, $-OR^4$, $-CN$, $-N(R^4)_2$, незамещенного или замещенного C_1-C_6 алкила, незамещенного или замещенного C_1-C_6 фторалкила, незамещенного или замещенного C_1-C_6 гетероалкила, незамещенного или замещенного C_3-C_6 циклоалкила, незамещенного или замещенного C_2-C_7 гетероциклоалкила, незамещенного или замещенного фенила, незамещенного или замещенного моноциклического гетероарила, и незамещенного или замещенного бициклического гетероарила, где любой заместитель R^d замещен одной или несколькими группами R^6 ;

R^e и R^f независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, $-OR^4$, $-CN$, $-N(R^4)_2$, незамещенного или замещенного C_1-C_6 алкила, незамещенного или замещенного C_1-C_6 фторалкила, и незамещенного или замещенного C_1-C_6 гетероалкила;

где если R^d , R^e или R^f присоединен к атому N гетероарила, то он представляет собой водород, $-C(=O)R^7$ или незамещенный или замещенный C_1-C_6 алкил;

X^1 представляет собой CR^{11} или N;

X^2 представляет собой CR^{12} или N;

X^3 представляет собой CR^{13} или N;

X^4 представляет собой CR^{14} или N;

каждый из R^{11} , R^{12} , R^{13} и R^{14} независимо представляет собой водород, галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 фторалкил, или C_1-C_6 гетероалкил, $-CN$, $-OR^4$ или $-N(R^4)_2$;

M представляет собой $*-NR^3-(C=O)-$ или $*(C=O)-NR^3-$, где * указывает на место присоединения к R^1 ;

R^1 представляет собой незамещенный или замещенный C_1-C_6 алкил, незамещенный или замещенный C_1-C_6 гетероалкил, содержащий 1 атом N, где любой заместитель R^1 замещен одним или несколькими галогенами, незамещенными или замещенными C_1-C_6 алкилами, незамещенными или замещенными моноциклическими гетероциклами, $-N(R^4)_2$,

$-\text{OR}^5$, $-\text{CN}$, $-\text{CO}_2\text{R}^5$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{SR}^5$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^7$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^7$, $-\text{NR}^4\text{C}(=\text{O})\text{R}^5$, $-\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}^7$, $-\text{SO}_2\text{R}^7$ или $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$;

или R^1 представляет собой незамещенный или замещенный моноциклический 4-, 5- или 6-членный гетероцикл, содержащий 1-4 атома N и 0 или 1 атом O или S;

или R^1 представляет собой незамещенный или замещенный связанный мостиковой связью C_2 - C_7 гетероциклоалкил, содержащий 1-2 атома N;

или R^1 представляет собой незамещенный или замещенный $-(\text{C}_1$ - C_6 алкил)-(C_2 - C_7 гетероциклоалкил), где гетероциклоалкил представляет собой незамещенный или замещенный моноциклический 4-, 5- или 6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-2 атома N.

Согласно некоторым вариантам осуществления,

R^A представляет собой незамещенный или замещенный пирролил, незамещенный или замещенный пиридилил, или незамещенный или замещенный фенил, где если R^A является замещенным, то R^A замещен 1 или 2 группами, выбранными из R^a , R^b и R^c ;

R^B представляет собой незамещенный или замещенный фенил, или незамещенный или замещенный пиридилил, где если R^B является замещенным, то R^B замещен 1, 2 или 3 группами, выбранными из R^d , R^e и R^f ;

X^1 представляет собой CH или N;

X^2 представляет собой CH или N;

X^3 представляет собой CR^{13} или N;

X^4 представляет собой CH или N;

M представляет собой $^*\text{-NR}^3\text{-(C=O)-}$ или $^*\text{-(C=O)-NR}^3\text{-}$, где * указывает на место присоединения к R^1 ;

каждый из R^{11} , R^{12} , R^{13} и R^{14} независимо представляет собой водород, F, Cl, $-\text{CH}_3$, CF_3 , $-\text{CN}$, $-\text{OR}^4$ или $-\text{N}(\text{R}^4)_2$;

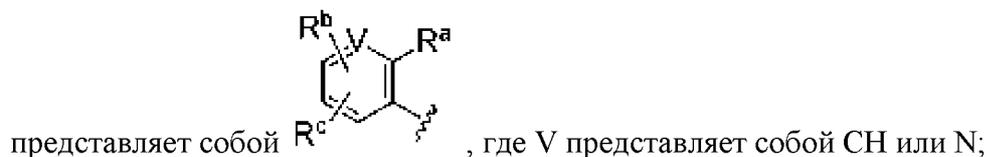
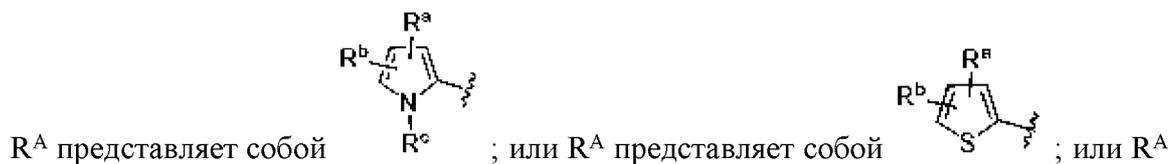
R^1 представляет собой незамещенный или замещенный C_1 - C_6 гетероалкил, содержащий 1 атом N, где любой заместитель R^1 замещен одним или несколькими галогенами, C_1 - C_4 алкилами, $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ или $-\text{OR}^5$;

или R^1 представляет собой незамещенный или замещенный азетидинил, незамещенный или замещенный пирролидинил, или незамещенный или замещенный пиперидинил;

или R^1 представляет собой незамещенный или замещенный связанный мостиковой связью C_2 - C_7 гетероциклоалкил, содержащий 1-2 атома N;

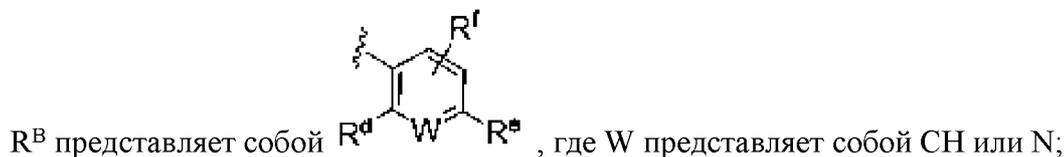
или R^1 представляет собой незамещенный или замещенный $-(\text{C}_1$ - C_6 алкил)-(C_2 - C_7 гетероциклоалкил), где гетероциклоалкил представляет собой незамещенный или замещенный моноциклический 4-, 5- или 6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-2 атома N.

Согласно некоторым вариантам осуществления,



R^a выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, $-OR^4$, $-CN$, незамещенного или замещенного C_1-C_6 алкила, незамещенного или замещенного C_1-C_6 фторалкила, и незамещенного или замещенного C_3-C_6 циклоалкила; и

R^b и R^c независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, $-OR^4$, $-CN$, незамещенного или замещенного C_1-C_6 алкила, и незамещенного или замещенного C_1-C_6 фторалкила;



R^d выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, $-OR^4$, $-CN$, незамещенного или замещенного C_1-C_6 алкила, незамещенного или замещенного C_1-C_6 фторалкила, и незамещенного или замещенного C_3-C_6 циклоалкила; и

R^e и R^f независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, $-OR^4$, $-CN$, незамещенного или замещенного C_1-C_6 алкила и незамещенного или замещенного C_1-C_6 фторалкила;

X^1 представляет собой CH, CF или N;

X^2 представляет собой CH, CF или N;

X^3 представляет собой CH, CF или N;

X^4 представляет собой CH, CF или N;

M представляет собой $^*-NH-(C=O)-$ или $^*-(C=O)-NH-$, где * указывает на место присоединения к R^1 ;

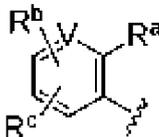
R^1 представляет собой незамещенный или замещенный C_1-C_6 алкил, незамещенный или замещенный C_1-C_6 гетероалкил, содержащий 1 атом N, где любой заместитель R^1 замещен одним или несколькими галогенами, незамещенными или замещенными C_1-C_6 алкилами, незамещенными или замещенными моноциклическими гетероциклами, $-N(R^4)_2$, $-OR^5$, $-CN$, $-CO_2R^5$, $-C(=O)N(R^4)_2$, $-SR^5$, $-S(=O)R^7$, $-S(=O)_2R^7$, $-NR^4C(=O)R^5$, $-NR^4SO_2R^7$, $-SO_2R^7$ или $-SO_2N(R^4)_2$;

или R^1 представляет собой незамещенный или замещенный моноциклический 4-, 5- или 6-членный гетероцикл, содержащий 1-4 атома N и 0 или 1 атом O или S;

или R^1 представляет собой незамещенный или замещенный связанный мостиковой связью C_2-C_7 гетероциклоалкил, содержащий 1-2 атома N;

или R^1 представляет собой незамещенный или замещенный $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(C_2-C_7 \text{ гетероциклоалкил})$, где гетероциклоалкил представляет собой незамещенный или замещенный моноциклический 4-, 5- или 6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-2 атома N.

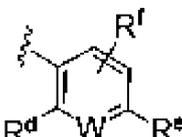
Согласно некоторым вариантам осуществления,



R^A представляет собой R^c , где V представляет собой CH или N;

R^a выбран из группы, состоящей из водорода, F, Cl, Br, -CN, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)(CH₂CH₃), -C(CH₃)₃, -CH₂F, -CHF₂ и -CF₃; и

R^b и R^c независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, F, Cl, -CH₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CN и -OCH₃;



R^B представляет собой R^d , где W представляет собой CH или N;

R^d выбран из группы, состоящей из водорода, F, Cl, Br, -CN, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)(CH₂CH₃), -C(CH₃)₃, -CH₂F, -CHF₂ и -CF₃;

R^e и R^f независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, F, Cl, Br, -CH₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CN, -OH и -OCH₃;

X^1 представляет собой CH или N;

X^2 представляет собой CH или N;

X^3 представляет собой CH, CF или N;

X^4 представляет собой CH или N;

M представляет собой *-NH-(C=O)- или *(C=O)-NH-, где * указывает на место присоединения к R^1 ;

R^1 представляет собой незамещенный или замещенный C_1-C_6 алкил, незамещенный или замещенный C_1-C_6 гетероалкил, содержащий 1 атом N, где любой заместитель R^1 замещен одним или несколькими галогенами, незамещенными или замещенными C_1-C_6 алкилами, незамещенными или замещенными моноциклическими гетероциклами, $-N(R^4)_2$, $-OR^5$, -CN, $-CO_2R^5$, $-C(=O)N(R^4)_2$, $-SR^5$, $-S(=O)R^7$, $-S(=O)_2R^7$, $-NR^4C(=O)R^5$, $-NR^4SO_2R^7$, $-SO_2R^7$ или $-SO_2N(R^4)_2$;

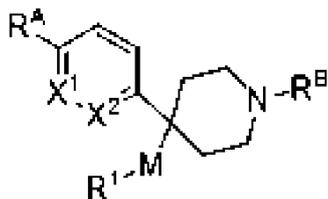
или R^1 представляет собой незамещенный или замещенный моноциклический 4-, 5- или 6-членный гетероцикл, содержащий 1-4 атома N и 0 или 1 атом O или S;

или R^1 представляет собой незамещенный или замещенный связанный мостиковой связью C_2-C_7 гетероциклоалкил, содержащий 1-2 атома N;

или R^1 представляет собой незамещенный или замещенный $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(C_2-C_7 \text{ гетероциклоалкил})$, где гетероциклоалкил представляет собой незамещенный или

замещенный моноциклический 4-, 5- или 6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-2 атома N.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение характеризуется структурой формулы (IX) или ее фармацевтически приемлемой солью или его сольватом:



формула (IX)

где

R^A представляет собой незамещенный или замещенный 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1 или 2 атома N, или незамещенный или замещенный фенил, где если R^A является замещенным, то R^A замещен 1 или 2 группами, выбранными из R^a , R^b и R^c ;

R^a выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, $-OR^4$, $-CN$, $-N(R^4)_2$, $-C(=O)R^7$, незамещенного или замещенного C_1-C_6 алкила, незамещенного или замещенного C_1-C_6 фторалкила, незамещенного или замещенного C_1-C_6 гетероалкила, и незамещенного или замещенного C_3-C_6 циклоалкила, где любой заместитель R^a замещен одной или несколькими группами R^6 ; и

R^b и R^c независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, $-OR^4$, $-CN$, $-N(R^4)_2$, $-C(=O)R^7$, незамещенного или замещенного C_1-C_6 алкила, незамещенного или замещенного C_1-C_6 фторалкила, и незамещенного или замещенного C_1-C_6 гетероалкила, где любой заместитель R^b и R^c замещен одной или несколькими группами R^6 ;

где если R^a , R^b или R^c присоединен к атому N гетероарила, то он представляет собой водород, $-C(=O)R^7$ или незамещенный или замещенный C_1-C_6 алкил;

R^B представляет собой незамещенный или замещенный фенил или незамещенный или замещенный 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1 или 2 атома N, где если R^B является замещенным, то R^B замещен 1, 2 или 3 группами, выбранными из R^d , R^e и R^f ;

R^d выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, $-OR^4$, $-CN$, $-N(R^4)_2$, незамещенного или замещенного C_1-C_6 алкила, незамещенного или замещенного C_1-C_6 фторалкила, незамещенного или замещенного C_1-C_6 гетероалкила, незамещенного или замещенного C_3-C_6 циклоалкила, незамещенного или замещенного C_2-C_7 гетероциклоалкила, незамещенного или замещенного фенила, незамещенного или замещенного моноциклического гетероарила, и незамещенного или замещенного бициклического гетероарила, где любой заместитель R^d замещен одной или несколькими группами R^6 ; и

R^e и R^f независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, $-OR^4$, $-CN$, $-N(R^4)_2$, незамещенного или замещенного C_1-C_6 алкила, незамещенного или замещенного C_1-C_6 фторалкила, и незамещенного или замещенного C_1-C_6 гетероалкила;

где если R^d , R^e или R^f присоединен к атому N гетероарила, то он представляет собой водород, $-C(=O)R^7$ или незамещенный или замещенный C_1-C_6 алкил;

X^1 представляет собой CR^{11} или N;

X^2 представляет собой CR^{12} или N;

каждый из R^{11} и R^{12} независимо представляет собой водород, галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 фторалкил, или C_1-C_6 гетероалкил, $-CN$, $-OR^4$ или $-N(R^4)_2$;

M представляет собой $-NR^3-$, $-O-$, $*-NR^3-(C=O)-$, $*(C=O)-NR^3-$, $*-O-(C=O)NR^3-$, $*-NR^3-(C=O)O-$ или $-NR^3-(C=O)NR^3-$, где * указывает на место присоединения к R^1 ; и

R^1 представляет собой незамещенный или замещенный C_1-C_6 алкил, незамещенный или замещенный C_1-C_6 гетероалкил, содержащий 1 атом N, где любой заместитель R^1 замещен одним или несколькими галогенами, незамещенными или замещенными C_1-C_6 алкилами, незамещенными или замещенными моноциклическими гетероциклами, $-N(R^4)_2$, $-OR^5$, $-CN$, $-CO_2R^5$, $-C(=O)N(R^4)_2$, $-SR^5$, $-S(=O)R^7$, $-S(=O)_2R^7$, $-NR^4C(=O)R^5$, $-NR^4SO_2R^7$, $-SO_2R^7$ или $-SO_2N(R^4)_2$;

или R^1 представляет собой незамещенный или замещенный моноциклический 4-, 5- или 6-членный гетероцикл, содержащий 1-4 атома N и 0 или 1 атом O или S;

или R^1 представляет собой незамещенный или замещенный связанный мостиковой связью C_2-C_7 гетероциклоалкил, содержащий 1-2 атома N;

или R^1 представляет собой незамещенный или замещенный $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(C_2-C_7 \text{ гетероциклоалкил})$, где гетероциклоалкил представляет собой незамещенный или замещенный моноциклический 4-, 5- или 6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-2 атома N.

Согласно некоторым вариантам осуществления,

R^A представляет собой незамещенный или замещенный пирролил, незамещенный или замещенный пиридинил, или незамещенный или замещенный фенил, где если R^A является замещенным, то R^A замещен 1 или 2 группами, выбранными из R^a , R^b и R^c ;

где если R^a , R^b или R^c присоединен к атому N гетероарила, то он представляет собой водород, $-C(=O)R^7$ или незамещенный или замещенный C_1-C_6 алкил;

R^B представляет собой незамещенный или замещенный фенил, или незамещенный или замещенный пиридинил, где если R^B является замещенным, то R^B замещен 1, 2 или 3 группами, выбранными из R^d , R^e и R^f ;

X^1 представляет собой CR^{11} или N;

X^2 представляет собой CR^{12} или N;

каждый из R^{11} и R^{12} независимо представляет собой водород, F, Cl, $-CH_3$, CF_3 , $-CN$, $-OR^4$ или $-N(R^4)_2$;

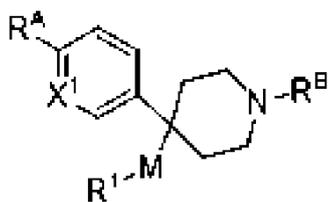
R^1 представляет собой незамещенный или замещенный C_1-C_6 гетероалкил, содержащий 1 атом N, где любой заместитель R^1 замещен одним или несколькими галогенами, C_1-C_4 алкилами, $-N(R^4)_2$ или $-OR^5$;

или R^1 представляет собой незамещенный или замещенный азетидинил, незамещенный или замещенный пирролидинил, или незамещенный или замещенный пиперидинил;

или R^1 представляет собой незамещенный или замещенный связанный мостиковой связью C_2-C_7 гетероциклоалкил, содержащий 1-2 атома N;

или R^1 представляет собой незамещенный или замещенный $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(C_2-C_7 \text{ гетероциклоалкил})$, где гетероциклоалкил представляет собой незамещенный или замещенный моноциклический 4-, 5- или 6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-2 атома N.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение характеризуется структурой формулы (IXa) или ее фармацевтически приемлемой солью или его сольватом:



формула (IXa)

где

R^A представляет собой незамещенный или замещенный 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1 или 2 атома N, или незамещенный или замещенный фенил, где если R^A является замещенным, то R^A замещен 1 или 2 группами, выбранными из R^a , R^b и R^c ;

R^a выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, $-OR^4$, $-CN$, $-N(R^4)_2$, $-C(=O)R^7$, незамещенного или замещенного C_1-C_6 алкила, незамещенного или замещенного C_1-C_6 фторалкила, незамещенного или замещенного C_1-C_6 гетероалкила, и незамещенного или замещенного C_3-C_6 циклоалкила, где любой заместитель R^a замещен одной или несколькими группами R^6 ; и

R^b и R^c независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, $-OR^4$, $-CN$, $-N(R^4)_2$, $-C(=O)R^7$, незамещенного или замещенного C_1-C_6 алкила, незамещенного или замещенного C_1-C_6 фторалкила, и незамещенного или замещенного C_1-C_6 гетероалкила, где любой заместитель R^b и R^c замещен одной или несколькими группами R^6 ;

где если R^a , R^b или R^c присоединен к атому N гетероарила, то он представляет собой водород, $-C(=O)R^7$ или незамещенный или замещенный C_1-C_6 алкил;

R^B представляет собой незамещенный или замещенный фенил или незамещенный или замещенный 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1 или 2 атома N, где если R^B является замещенным, то R^B замещен 1, 2 или 3 группами, выбранными из R^d , R^e и R^f ;

R^d выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, $-OR^4$, $-CN$, $-N(R^4)_2$, незамещенного или замещенного C_1-C_6 алкила, незамещенного или замещенного C_1-C_6 фторалкила, незамещенного или замещенного C_1-C_6 гетероалкила, незамещенного или замещенного C_3-C_6 циклоалкила, незамещенного или замещенного C_2-C_7

гетероциклоалкила, незамещенного или замещенного фенила, незамещенного или замещенного моноциклического гетероарила, и незамещенного или замещенного бициклического гетероарила, где любой заместитель R^d замещен одной или несколькими группами R^6 ; и

R^e и R^f независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, $-OR^4$, $-CN$, $-N(R^4)_2$, незамещенного или замещенного C_1-C_6 алкила, незамещенного или замещенного C_1-C_6 фторалкила, и незамещенного или замещенного C_1-C_6 гетероалкила;

где если R^d , R^e или R^f присоединен к атому N гетероарила, то он представляет собой водород, $-C(=O)R^7$ или незамещенный или замещенный C_1-C_6 алкил;

X^1 представляет собой CR^{11} или N;

R^{11} представляет собой водород, галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 фторалкил или C_1-C_6 гетероалкил, $-CN$, $-OR^4$ или $-N(R^4)_2$;

M представляет собой $-NR^3$ -, $-O$ -, $*-NR^3-(C=O)-$, $*(C=O)-NR^3$ -, $*-O-(C=O)NR^3$ -, $*-NR^3-(C=O)O-$ или $-NR^3-(C=O)NR^3$ -, где * указывает на место присоединения к R^1 ; и

R^1 представляет собой незамещенный или замещенный C_1-C_6 алкил, незамещенный или замещенный C_1-C_6 гетероалкил, содержащий 1 атом N, где любой заместитель R^1 замещен одним или несколькими галогенами, незамещенными или замещенными C_1-C_6 алкилами, незамещенными или замещенными моноциклическими гетероциклами, $-N(R^4)_2$, $-OR^5$, $-CN$, $-CO_2R^5$, $-C(=O)N(R^4)_2$, $-SR^5$, $-S(=O)R^7$, $-S(=O)_2R^7$, $-NR^4C(=O)R^5$, $-NR^4SO_2R^7$, $-SO_2R^7$ или $-SO_2N(R^4)_2$;

или R^1 представляет собой незамещенный или замещенный моноциклический 4-, 5- или 6-членный гетероцикл, содержащий 1-4 атома N и 0 или 1 атом O или S;

или R^1 представляет собой незамещенный или замещенный связанный мостиковой связью C_2-C_7 гетероциклоалкил, содержащий 1-2 атома N;

или R^1 представляет собой незамещенный или замещенный $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(C_2-C_7 \text{ гетероциклоалкил})$, где гетероциклоалкил представляет собой незамещенный или замещенный моноциклический 4-, 5- или 6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-2 атома N.

Согласно некоторым вариантам осуществления,

R^A представляет собой незамещенный или замещенный пирролил, незамещенный или замещенный пиридинил, или незамещенный или замещенный фенил, где если R^A является замещенным, то R^A замещен 1 или 2 группами, выбранными из R^a , R^b и R^c ;

где если R^a , R^b или R^c присоединен к атому N гетероарила, то он представляет собой водород, $-C(=O)R^7$ или незамещенный или замещенный C_1-C_6 алкил;

R^B представляет собой незамещенный или замещенный фенил, или незамещенный или замещенный пиридинил, где если R^B является замещенным, то R^B замещен 1, 2 или 3 группами, выбранными из R^d , R^e и R^f ;

X^1 представляет собой CR^{11} или N;

R^{11} представляет собой водород, F, Cl, $-CH_3$, CF_3 , $-CN$, $-OR^4$ или $-N(R^4)_2$;

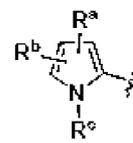
R^1 представляет собой незамещенный или замещенный C_1 - C_6 гетероалкил, содержащий 1 атом N, где любой заместитель R^1 замещен одним или несколькими галогенами, C_1 - C_4 алкилами, $-N(R^4)_2$ или $-OR^5$;

или R^1 представляет собой незамещенный или замещенный азетидинил, незамещенный или замещенный пирролидинил, или незамещенный или замещенный пиперидинил;

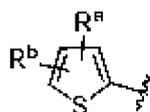
или R^1 представляет собой незамещенный или замещенный связанный мостиковой связью C_2 - C_7 гетероциклоалкил, содержащий 1-2 атома N;

или R^1 представляет собой незамещенный или замещенный $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(C_2-C_7 \text{ гетероциклоалкил})$, где гетероциклоалкил представляет собой незамещенный или замещенный моноциклический 4-, 5- или 6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-2 атома N.

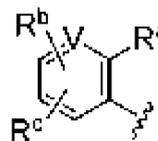
Согласно некоторым вариантам осуществления R^A представляет собой



или R^A представляет собой

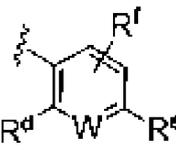


; или R^A представляет собой



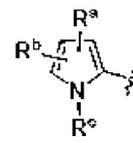
, где V

представляет собой CH или N; и R^B представляет собой R^d

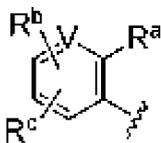


, где W представляет собой CH или N.

Согласно некоторым вариантам осуществления R^A представляет собой

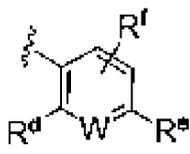


или R^A представляет собой

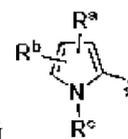


, где V представляет собой CH или N; и R^B

представляет собой R^d

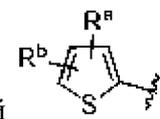


, где W представляет собой CH или N.



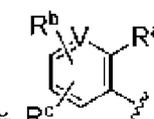
Согласно некоторым вариантам осуществления R^A представляет собой ; и

R^B представляет собой , где W представляет собой CH или N.



Согласно некоторым вариантам осуществления R^A представляет собой ;

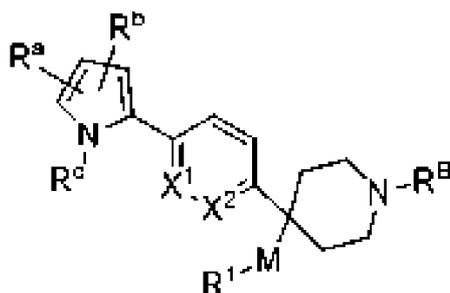
и R^B представляет собой , где W представляет собой CH или N.



Согласно некоторым вариантам осуществления R^A представляет собой ;

где V представляет собой CH или N; и R^B представляет собой , где W представляет собой CH или N.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение характеризуется структурой формулы (X) или ее фармацевтически приемлемой солью или его сольватом:

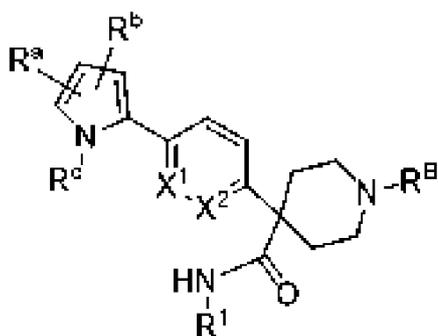


формула (X)

где:

R^c представляет собой водород, $-C(=O)R^7$, незамещенный или замещенный C_1-C_6 алкил, незамещенный или замещенный C_3-C_6 циклоалкил, или незамещенный или замещенный C_2-C_7 гетероциклоалкил.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение характеризуется структурой формулы (Xa) или ее фармацевтически приемлемой солью или его сольватом:



формула (Xa)

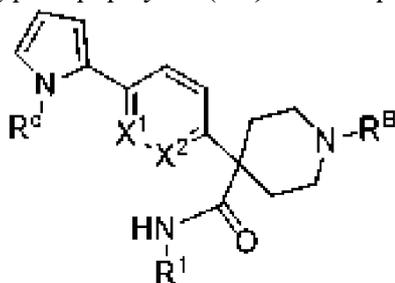
где:

R^a и R^b независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, $-OR^4$, $-CN$, незамещенного или замещенного C_1-C_6 алкила, незамещенного или замещенного C_1-C_6 фторалкила, и незамещенного или замещенного C_3-C_6 циклоалкила;

R^c представляет собой водород, $-C(=O)R^7$, незамещенный или замещенный C_1-C_6 алкил, незамещенный или замещенный C_3-C_6 циклоалкил, или незамещенный или замещенный C_2-C_7 гетероциклоалкил.

Согласно некоторым вариантам осуществления R^a и R^b независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, F, Cl, Br, $-CN$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$ и циклопропила; R^c представляет собой водород, $-C(=O)R^7$, незамещенный или замещенный C_1-C_6 алкил, незамещенный или замещенный C_3-C_6 циклоалкил.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение характеризуется структурой формулы (Xb) или ее фармацевтически приемлемой солью или его сольватом:

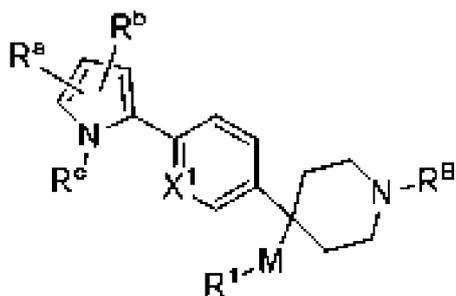


формула (Xb)

где: X^1 представляет собой N; X^2 представляет собой CH или N; и R^c представляет собой водород, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$ или незамещенный C_3-C_6 циклоалкил.

Согласно некоторым вариантам осуществления X^2 представляет собой N. Согласно некоторым вариантам осуществления X^2 представляет собой CH.

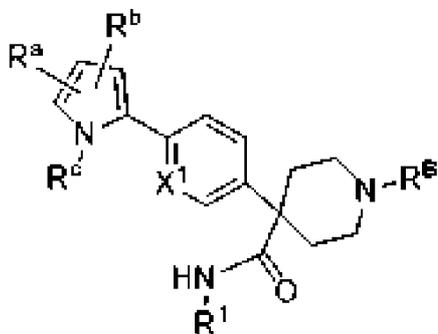
Согласно некоторым вариантам осуществления соединение характеризуется структурой формулы (Xc) или ее фармацевтически приемлемой солью или его сольватом:



формула (Xc)

где: R^c представляет собой водород, $-C(=O)R^7$, незамещенный или замещенный C_1 - C_6 алкил, незамещенный или замещенный C_3 - C_6 циклоалкил, или незамещенный или замещенный C_2 - C_7 гетероциклоалкил.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение характеризуется структурой формулы (Xd) или ее фармацевтически приемлемой солью или его сольватом:

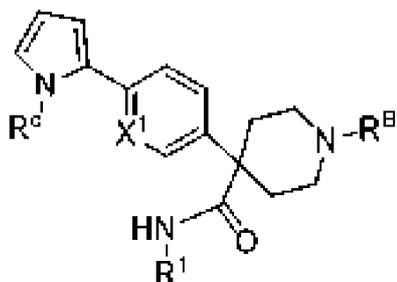


формула (Xd)

где: R^a и R^b независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, $-OR^4$, $-CN$, незамещенного или замещенного C_1 - C_6 алкила, незамещенного или замещенного C_1 - C_6 фторалкила, и незамещенного или замещенного C_3 - C_6 циклоалкила; R^c представляет собой водород, $-C(=O)R^7$, незамещенный или замещенный C_1 - C_6 алкил, незамещенный или замещенный C_3 - C_6 циклоалкил, или незамещенный или замещенный C_2 - C_7 гетероциклоалкил.

Согласно некоторым вариантам осуществления R^a и R^b независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, F, Cl, Br, $-CN$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$ и циклопропила; R^c представляет собой водород, $-C(=O)R^7$, незамещенный или замещенный C_1 - C_6 алкил, незамещенный или замещенный C_3 - C_6 циклоалкил.

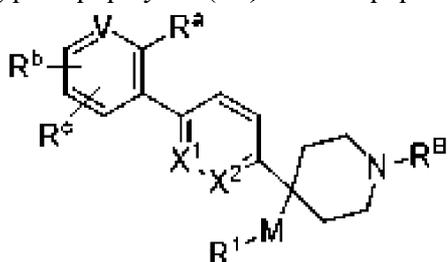
Согласно некоторым вариантам осуществления соединение характеризуется структурой формулы (Xe) или ее фармацевтически приемлемой солью или его сольватом:



формула (Xe)

где: X^1 представляет собой N; и R^c представляет собой водород, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$ или незамещенный C_3 - C_6 циклоалкил.

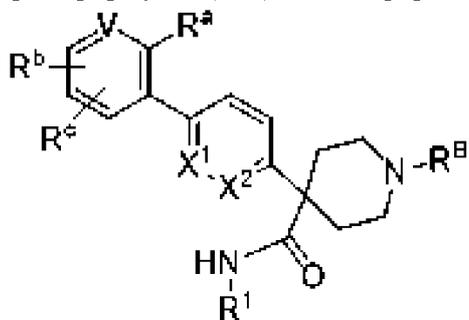
Согласно некоторым вариантам осуществления соединение характеризуется структурой формулы (XI) или ее фармацевтически приемлемой солью или его сольватом:



формула (XI)

где V представляет собой CH или N.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение характеризуется структурой формулы (XIa) или ее фармацевтически приемлемой солью или его сольватом:



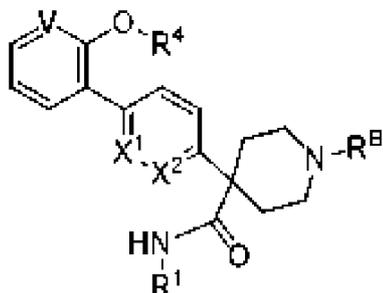
формула (XIa)

где V представляет собой CH или N; R^a выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, $-OR^4$, $-CN$, незамещенного или замещенного C_1 - C_6 алкила, незамещенного или замещенного C_1 - C_6 фторалкила, и незамещенного или замещенного C_3 - C_6 циклоалкила; и R^b и R^c независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, $-OR^4$, $-CN$, незамещенного или замещенного C_1 - C_6 алкила, и незамещенного или замещенного C_1 - C_6 фторалкила.

Согласно некоторым вариантам осуществления R^a выбран из группы, состоящей из водорода, F, Cl, Br, $-CN$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$ и $-CF_3$; R^b и R^c

независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, F, Cl, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$ и $-\text{OCH}_3$.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение характеризуется структурой формулы (XIb) или ее фармацевтически приемлемой солью или его сольватом:

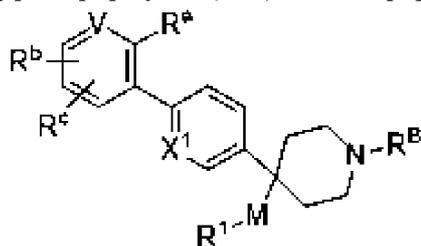


формула (XIb)

где: V представляет собой CH или N; X¹ представляет собой N; и X² представляет собой CH или N.

Согласно некоторым вариантам осуществления X² представляет собой N. Согласно некоторым вариантам осуществления X² представляет собой CH.

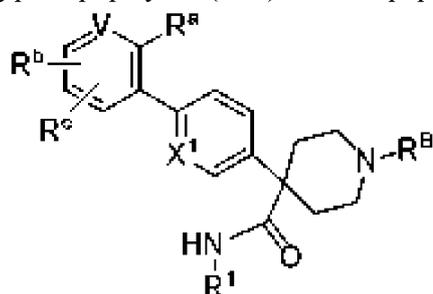
Согласно некоторым вариантам осуществления соединение характеризуется структурой формулы (XIc) или ее фармацевтически приемлемой солью или его сольватом:



формула (XIc)

где V представляет собой CH или N.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение характеризуется структурой формулы (XIId) или ее фармацевтически приемлемой солью или его сольватом:



формула (XIId)

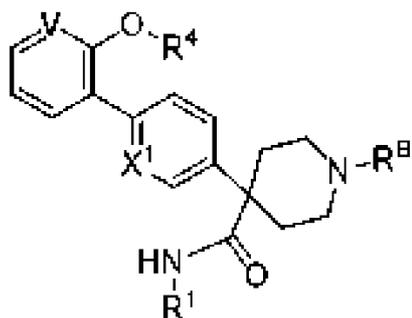
где V представляет собой CH или N;

R^a выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, $-\text{OR}^4$, $-\text{CN}$, незамещенного или замещенного C₁-C₆ алкила, незамещенного или замещенного C₁-C₆ фторалкила, и незамещенного или замещенного C₃-C₆ циклоалкила; и

R^b и R^c независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, $-OR^4$, $-CN$, незамещенного или замещенного C_1-C_6 алкила, и незамещенного или замещенного C_1-C_6 фторалкила.

Согласно некоторым вариантам осуществления R^a выбран из группы, состоящей из водорода, F, Cl, Br, $-CN$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$ и $-CF_3$; и R^b и R^c независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, F, Cl, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CN$ и $-OCH_3$.

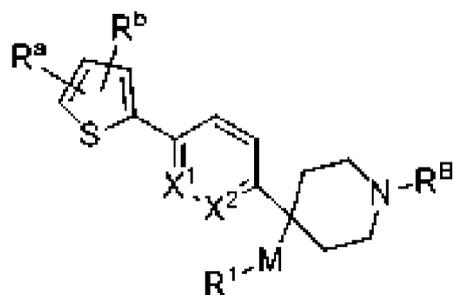
Согласно некоторым вариантам осуществления соединение характеризуется структурой формулы (XIe) или ее фармацевтически приемлемой солью или его сольватом:



формула (XIe)

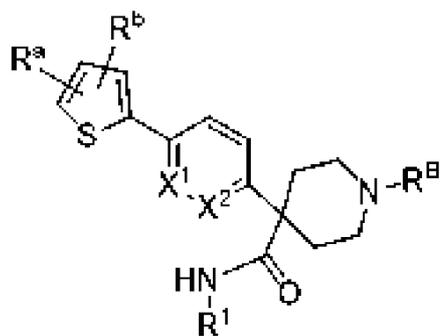
где: V представляет собой CH или N; и X^1 представляет собой N.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение характеризуется структурой формулы (XII) или ее фармацевтически приемлемой солью или его сольватом:



формула (XII).

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение характеризуется структурой формулы (XIIa) или ее фармацевтически приемлемой солью или его сольватом:



формула (XIIa)

где:

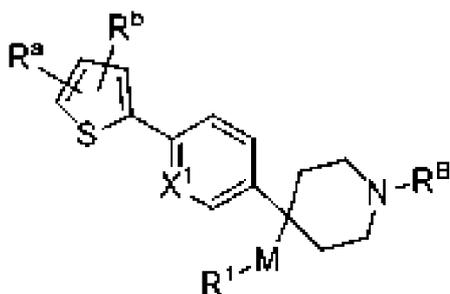
R^a выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, $-OR^4$, $-CN$, незамещенного или замещенного C_1-C_6 алкила, незамещенного или замещенного C_1-C_6 фторалкила, и незамещенного или замещенного C_3-C_6 циклоалкила; и

R^b выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, $-OR^4$, $-CN$, незамещенного или замещенного C_1-C_6 алкила, и незамещенного или замещенного C_1-C_6 фторалкила.

Согласно некоторым вариантам осуществления R^a выбран из группы, состоящей из водорода, F, Cl, Br, $-CN$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$ и $-CF_3$; и R^b выбран из группы, состоящей из водорода, F, Cl, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CN$ и $-OCH_3$.

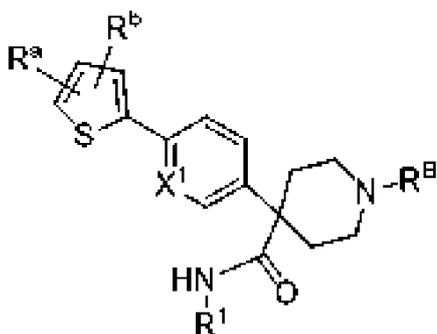
Согласно некоторым вариантам осуществления X^1 представляет собой N; и X^2 представляет собой CH или N. Согласно некоторым вариантам осуществления X^2 представляет собой N. Согласно некоторым вариантам осуществления X^2 представляет собой CH.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение характеризуется структурой формулы (XIIIb) или ее фармацевтически приемлемой солью или его сольватом:



формула (XIIIb).

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение характеризуется структурой формулы (XIIIc) или ее фармацевтически приемлемой солью или его сольватом:



формула (XIIIc)

где:

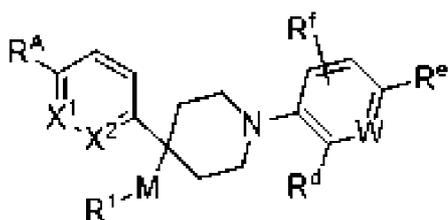
R^a выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, $-OR^4$, $-CN$, незамещенного или замещенного C_1-C_6 алкила, незамещенного или замещенного C_1-C_6 фторалкила, и незамещенного или замещенного C_3-C_6 циклоалкила; и

R^b выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, $-OR^4$, $-CN$, незамещенного или замещенного C_1-C_6 алкила и незамещенного или замещенного C_1-C_6 фторалкила.

Согласно некоторым вариантам осуществления R^a выбран из группы, состоящей из водорода, F, Cl, Br, -CN, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)(CH₂CH₃), -C(CH₃)₃, -CH₂F, -CHF₂ и -CF₃; и R^b выбран из группы, состоящей из водорода, F, Cl, -CH₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CN и -OCH₃.

Согласно некоторым вариантам осуществления X^1 представляет собой N; и X^2 представляет собой CH или N. Согласно некоторым вариантам осуществления X^2 представляет собой N. Согласно некоторым вариантам осуществления X^2 представляет собой CH.

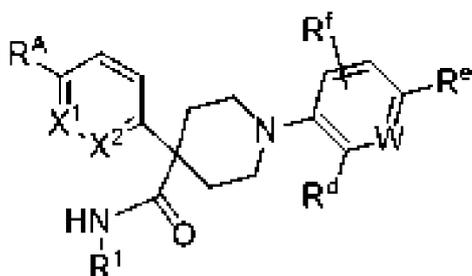
Согласно некоторым вариантам осуществления соединение характеризуется структурой формулы (XIII) или ее фармацевтически приемлемой солью или его сольватом:



формула (XIII)

где W представляет собой CH или N.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение характеризуется структурой формулы (XIIIa) или ее фармацевтически приемлемой солью или его сольватом:



формула (XIIIa)

где:

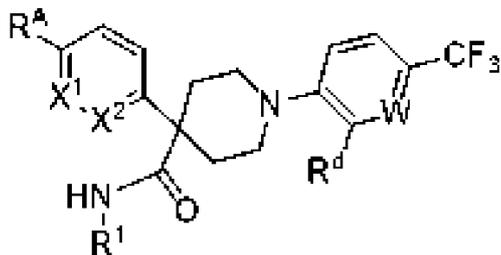
W представляет собой CH или N;

R^d выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, -OR⁴, -CN, незамещенного или замещенного C₁-C₆ алкила, незамещенного или замещенного C₁-C₆ фторалкила, и незамещенного или замещенного C₃-C₆ циклоалкила; и

R^e и R^f независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, -OR⁴, -CN, незамещенного или замещенного C₁-C₆ алкила и незамещенного или замещенного C₁-C₆ фторалкила.

Согласно некоторым вариантам осуществления R^d выбран из группы, состоящей из водорода, F, Cl, Br, -CN, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)(CH₂CH₃), -C(CH₃)₃, -CH₂F, -CHF₂ и -CF₃; R^e и R^f независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, F, Cl, Br, -CH₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CN, -OH и -OCH₃.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение характеризуется структурой формулы (XIIIb) или ее фармацевтически приемлемой солью или его сольватом:

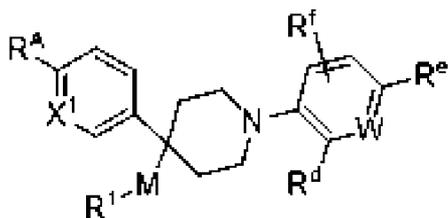


формула (XIIIb)

где: X¹ представляет собой N; X² представляет собой CH или N; W представляет собой CH или N; и R^d выбран из группы, состоящей из F, Cl, -CN, -OCH₃, -CH₃, -CH₂F, -CHF₂ и -CF₃.

Согласно некоторым вариантам осуществления X² представляет собой N. Согласно некоторым вариантам осуществления X² представляет собой CH.

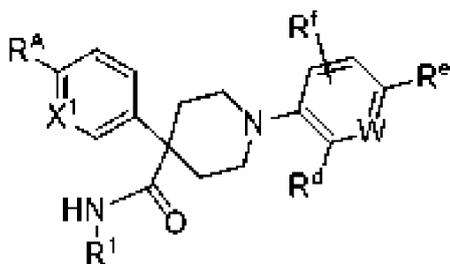
Согласно некоторым вариантам осуществления соединение характеризуется структурой формулы (XIIIc) или ее фармацевтически приемлемой солью или его сольватом:



формула (XIIIc)

где W представляет собой CH или N.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение характеризуется структурой формулы (XIII d) или ее фармацевтически приемлемой солью или его сольватом:

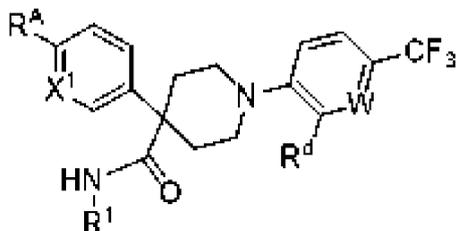


формула (XIII d)

где: W представляет собой CH или N; R^d выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, -OR⁴, -CN, незамещенного или замещенного C₁-C₆ алкила, незамещенного или замещенного C₁-C₆ фторалкила, и незамещенного или замещенного C₃-C₆ циклоалкила; и R^e и R^f независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, -OR⁴, -CN, незамещенного или замещенного C₁-C₆ алкила, и незамещенного или замещенного C₁-C₆ фторалкила.

Согласно некоторым вариантам осуществления R^d выбран из группы, состоящей из водорода, F, Cl, Br, -CN, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)(CH₂CH₃), -C(CH₃)₃, -CH₂F, -CHF₂ и -CF₃; R^e и R^f независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, F, Cl, Br, -CH₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CN, -OH и -OCH₃.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение характеризуется структурой формулы (XIIIe) или ее фармацевтически приемлемой солью или его сольватом:



формула (XIIIe)

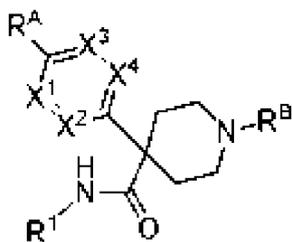
где: X^1 представляет собой N; W представляет собой CH или N; и R^d выбран из группы, состоящей из F, Cl, -CN, -OCH₃, -CH₃, -CH₂F, -CHF₂ и -CF₃.

Согласно некоторым вариантам осуществления R^1 представляет собой незамещенный или замещенный C₁-C₆ гетероалкил, содержащий 1 атом N, где любой заместитель R^1 замещен одним или несколькими галогенами, C₁-C₄ алкилами, -N(R⁴)₂ или -OR⁵; или R^1 представляет собой незамещенный или замещенный азетидинил, незамещенный или замещенный пирролидинил, или незамещенный или замещенный пиперидинил; или R^1 представляет собой незамещенный или замещенный -(C₁-C₆ алкил)-(C₂-C₇ гетероциклоалкил), где гетероциклоалкил представляет собой незамещенный или замещенный азетидинил, незамещенный или замещенный пирролидинил, или незамещенный или замещенный пиперидинил.

Согласно некоторым вариантам осуществления R^1 представляет собой незамещенный или замещенный азетидинил, незамещенный или замещенный пирролидинил, или незамещенный или замещенный пиперидинил.

Согласно некоторым вариантам осуществления R^1 представляет собой незамещенный или замещенный C₁-C₆ гетероалкил, содержащий 1 атом N, где любой заместитель R^1 замещен одним или несколькими галогенами, C₁-C₄ алкилами, -N(R⁴)₂ или -OR⁵.

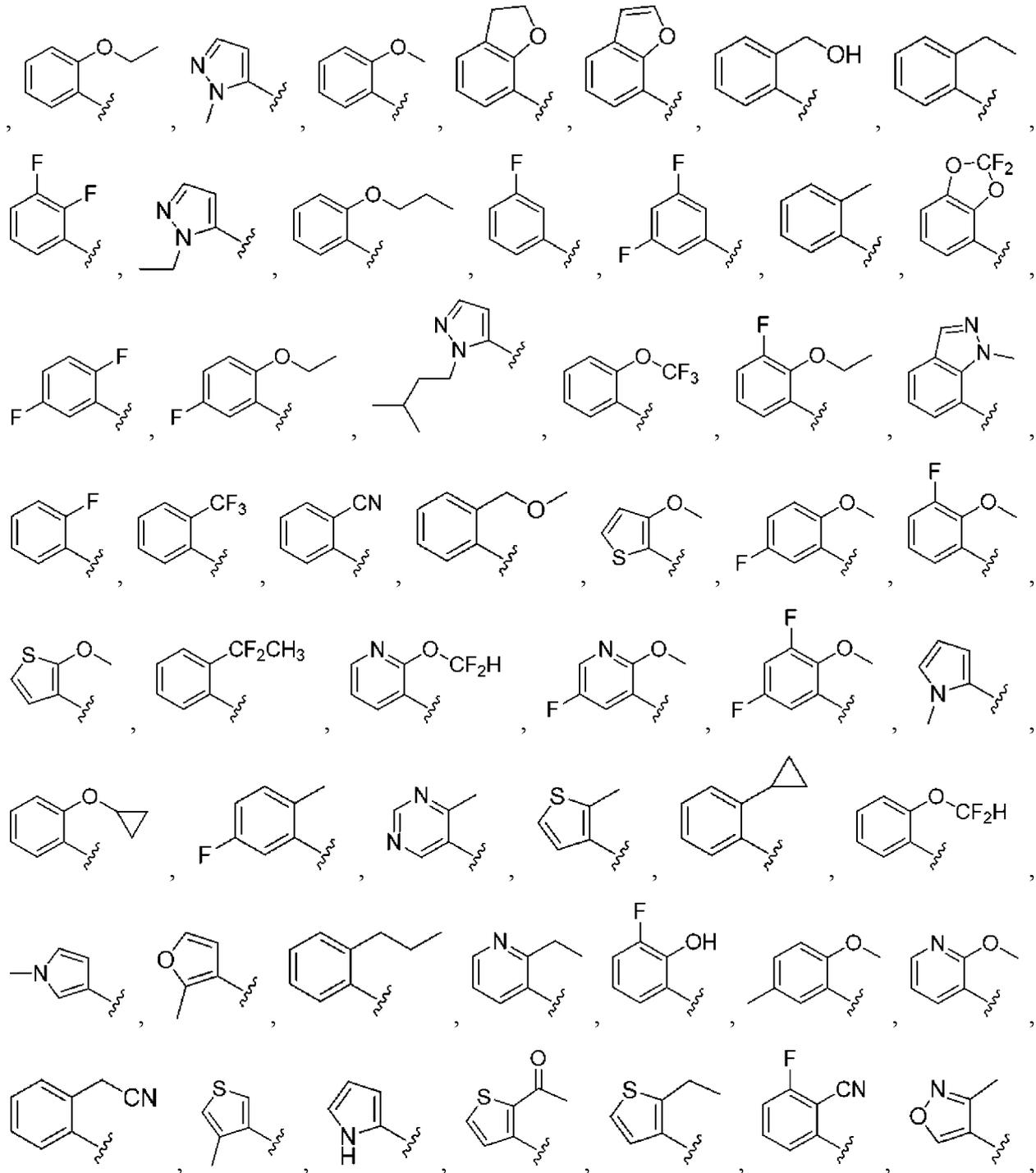
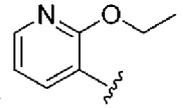
Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе соединения характеризуются следующей структурой:

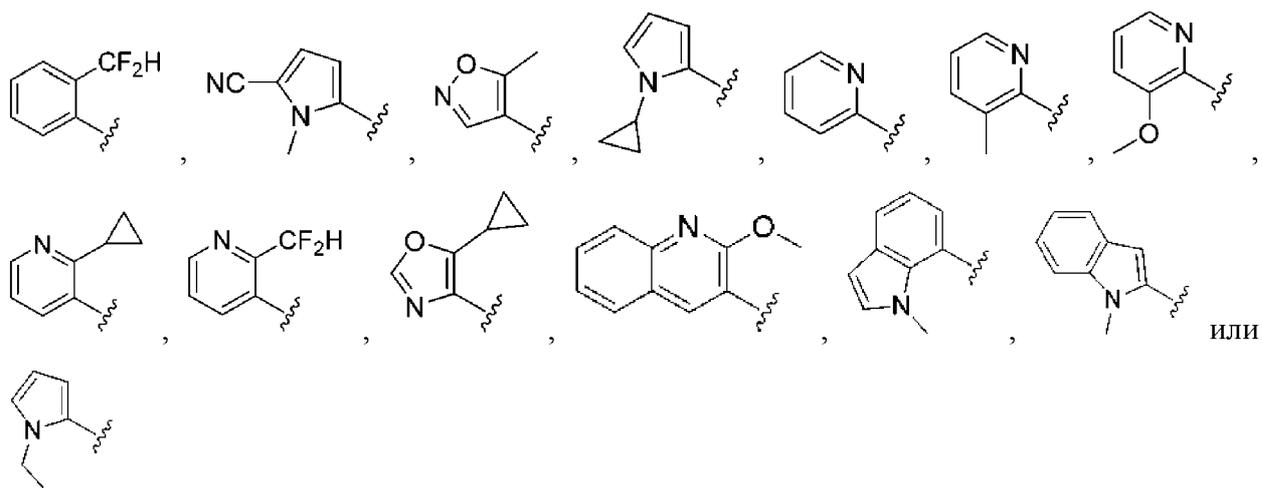


Согласно некоторым вариантам осуществления значения R^A , R^B , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 и R^1 описаны в настоящем документе.

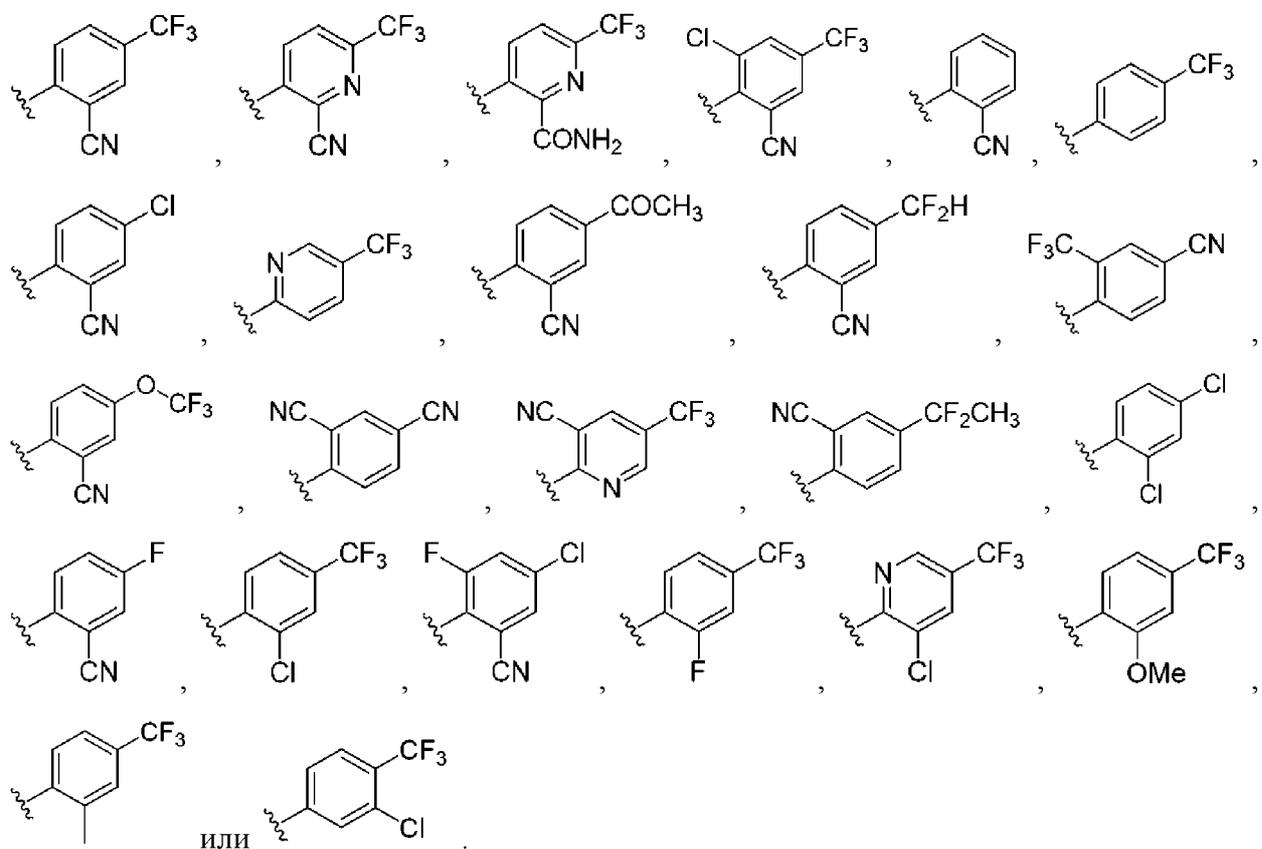
Согласно некоторым вариантам осуществления значения R^A , R^B , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 и R^1 описаны в таблице 1.

Согласно некоторым вариантам осуществления R^A представляет собой





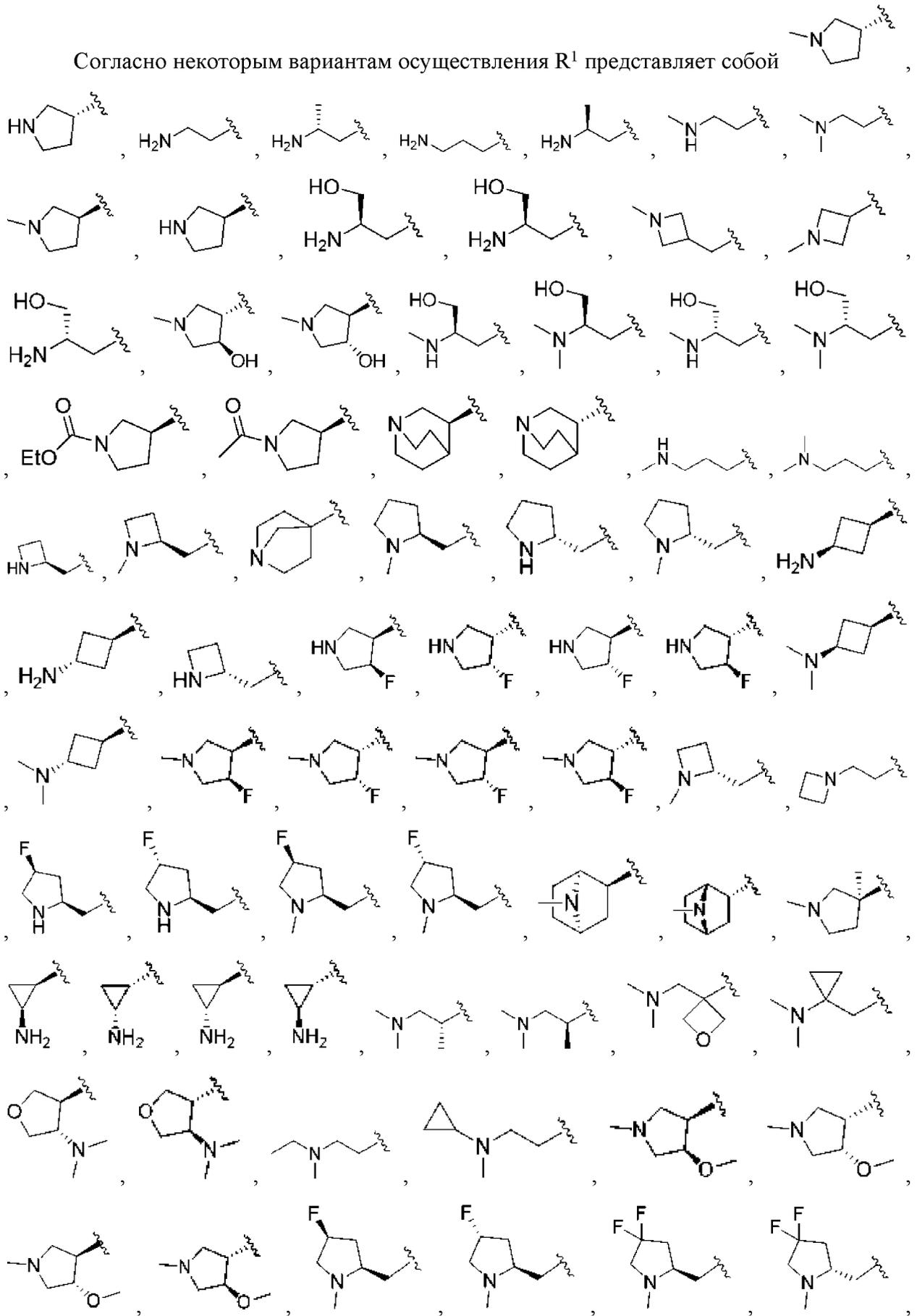
Согласно некоторым вариантам осуществления R^B представляет собой

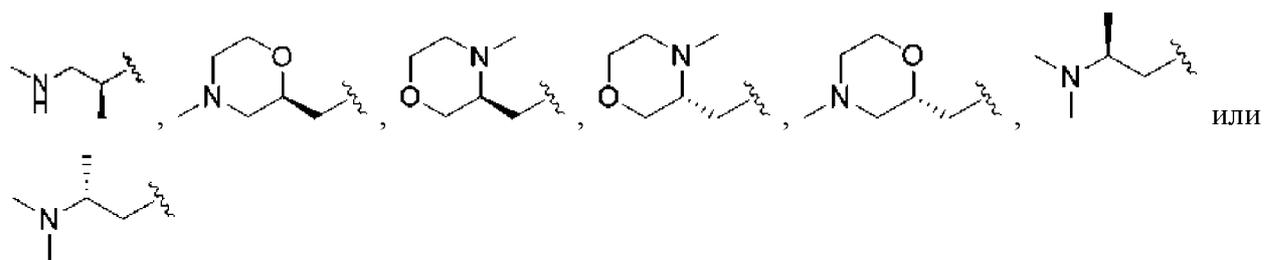


Согласно некоторым вариантам осуществления X^1 представляет собой СН или N. Согласно некоторым вариантам осуществления X^2 представляет собой СН или N. Согласно некоторым вариантам осуществления X^3 представляет собой СН, CF или N. Согласно некоторым вариантам осуществления X^4 представляет собой СН или N.

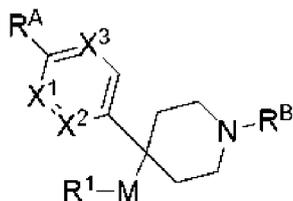
Согласно некоторым вариантам осуществления X^1 представляет собой СН или N; X^2 представляет собой СН или N; X^3 представляет собой СН, или CF; и X^4 представляет собой СН. Согласно некоторым вариантам осуществления X^1 представляет собой СН или N; X^2 представляет собой СН; X^3 представляет собой СН, или CF; и X^4 представляет собой СН.

Согласно некоторым вариантам осуществления R^1 представляет собой

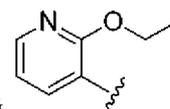




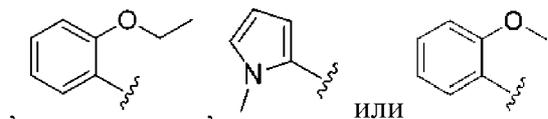
Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе соединения характеризуются следующей структурой:



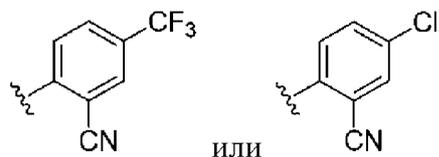
Согласно некоторым вариантам осуществления значения R^A , R^B , X^1 , X^2 , X^3 , M и R^1 описаны в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления значения R^A , R^B , X^1 , X^2 , X^3 , M и R^1 описаны в таблице 2.



Согласно некоторым вариантам осуществления R^A представляет собой



Согласно некоторым вариантам осуществления R^B представляет собой

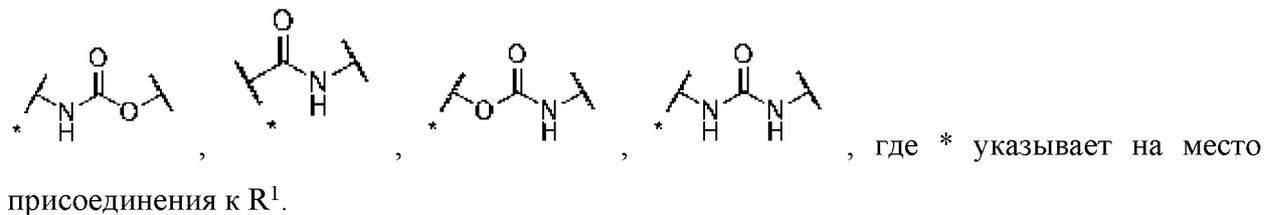


Согласно некоторым вариантам осуществления X^1 представляет собой CH или N .

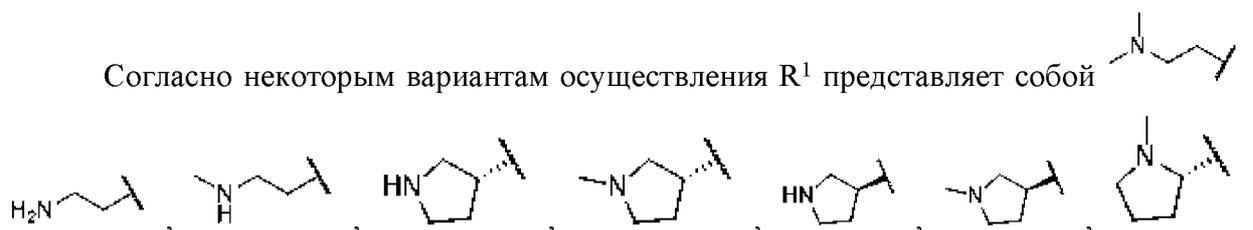
Согласно некоторым вариантам осуществления X^2 представляет собой CH или N .

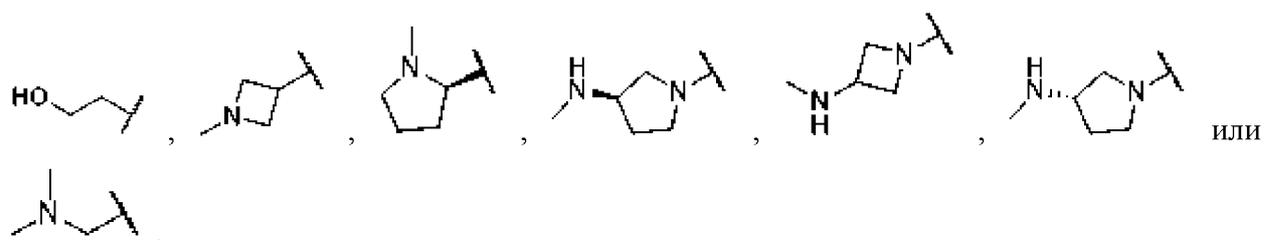
Согласно некоторым вариантам осуществления X^3 представляет собой CH или CF .

Согласно некоторым вариантам осуществления M представляет собой $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$,



Согласно некоторым вариантам осуществления R^1 представляет собой

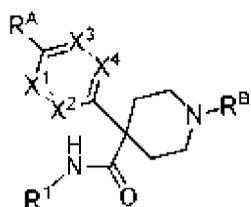




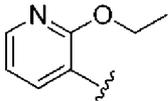
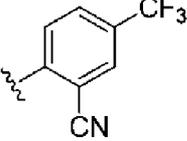
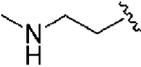
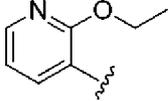
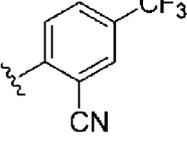
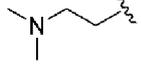
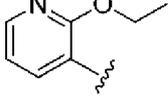
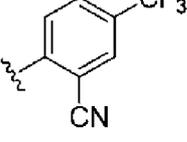
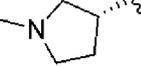
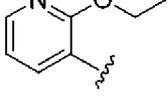
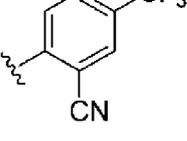
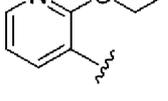
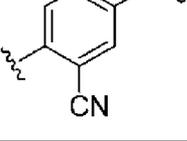
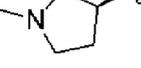
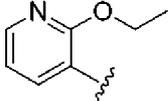
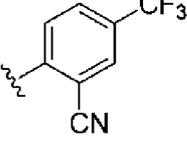
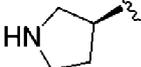
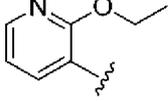
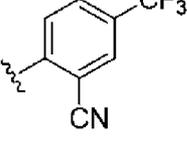
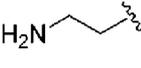
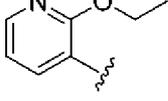
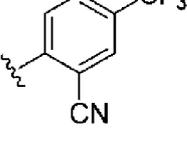
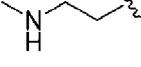
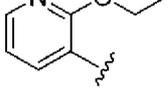
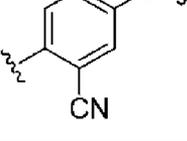
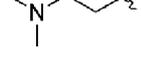
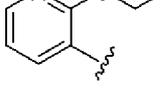
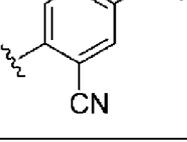
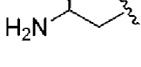
Настоящим документом предусмотрена любая комбинация групп, описанных выше применительно к различным переменным. По ходу изложения раскрытия группы и их заместители выбираются специалистом в данной области техники для получения стабильных фрагментов и соединений.

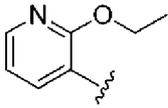
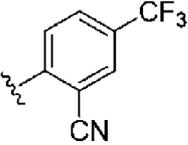
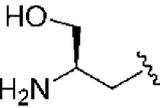
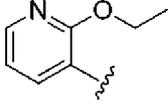
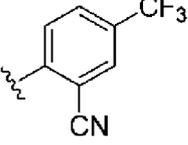
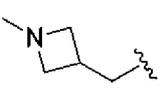
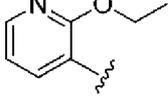
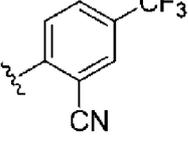
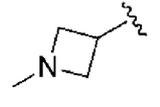
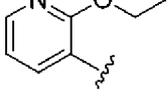
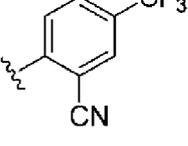
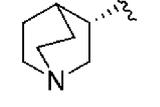
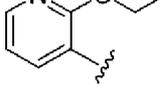
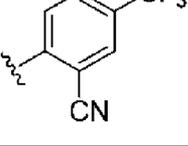
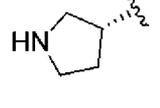
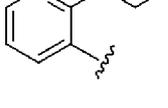
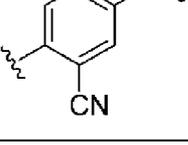
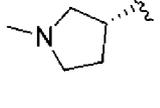
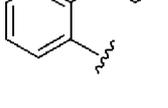
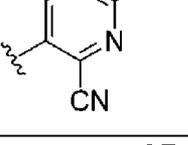
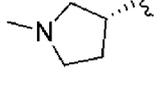
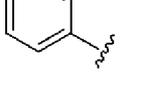
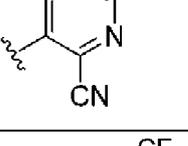
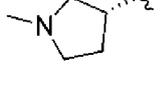
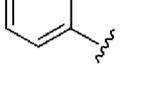
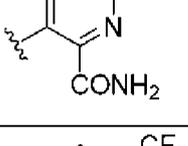
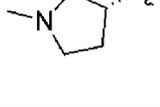
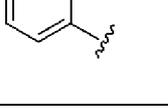
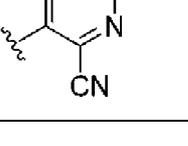
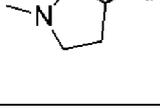
Иллюстративные соединения формулы (I) включают в себя соединения, описанные в последующих таблицах:

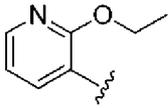
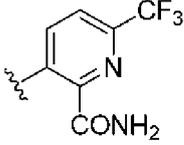
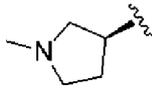
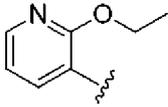
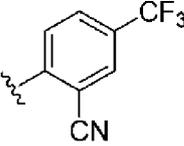
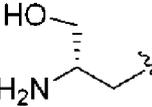
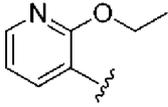
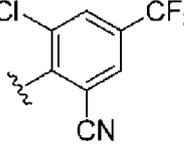
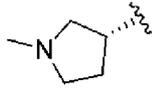
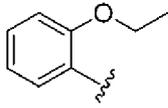
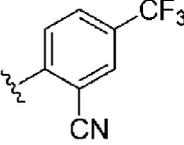
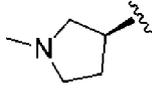
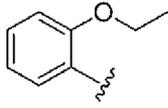
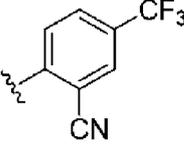
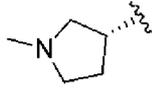
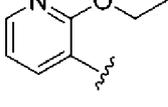
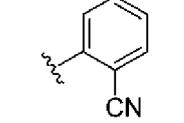
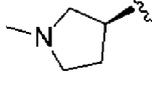
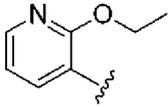
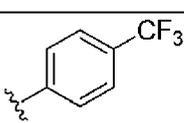
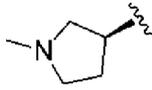
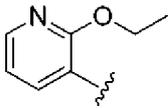
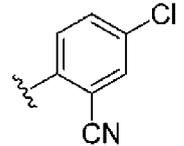
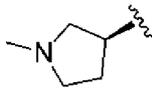
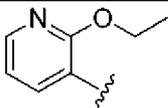
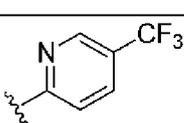
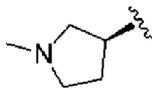
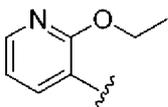
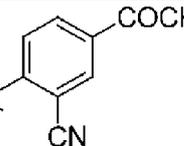
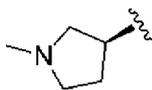
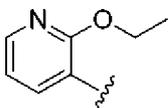
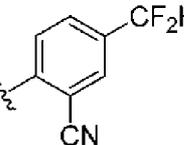
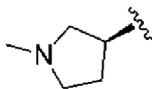
Таблица 1:



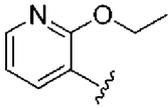
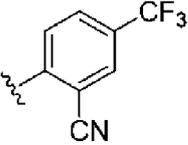
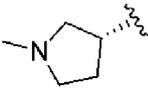
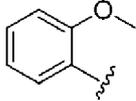
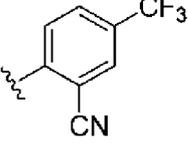
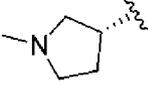
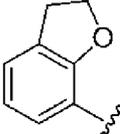
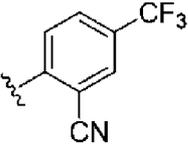
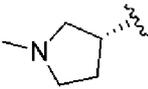
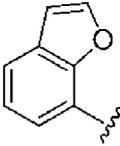
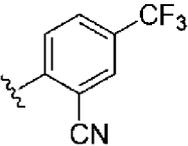
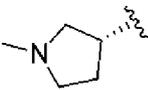
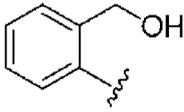
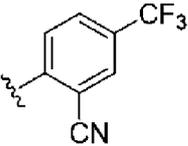
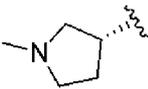
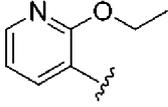
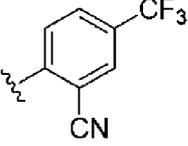
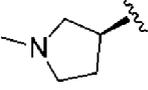
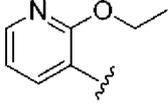
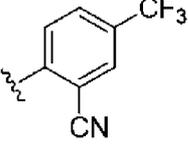
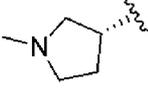
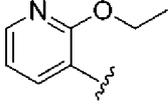
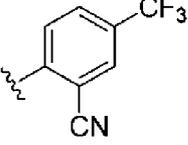
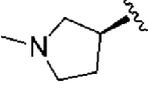
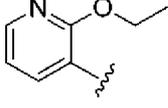
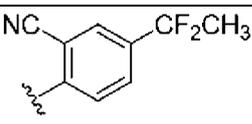
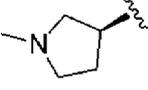
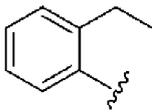
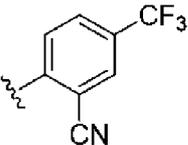
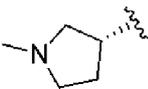
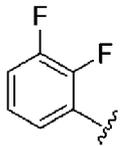
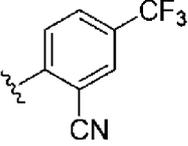
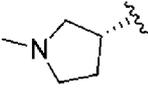
Соед. №	R ^A	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ^B	R ¹
1-1		CH	CH	CH	CH		
1-2		CH	CH	CH	CH		
1-3		CH	CH	CH	CH		
1-4		CH	CH	CH	CH		
1-5		CH	CH	CH	CH		
1-6		CH	CH	CH	CH		

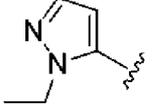
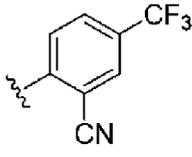
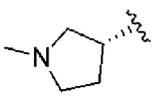
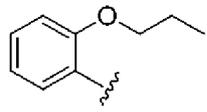
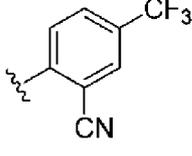
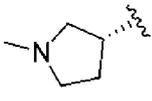
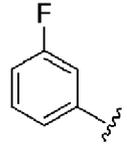
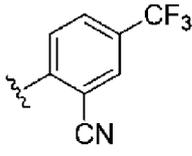
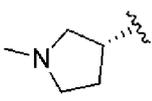
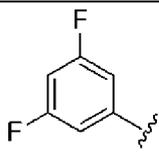
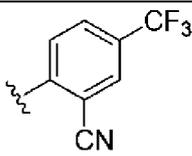
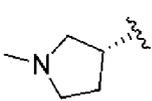
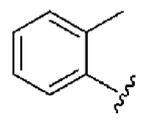
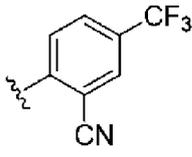
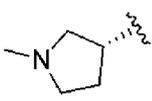
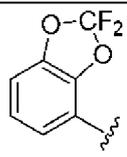
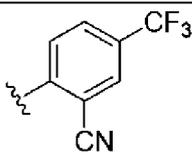
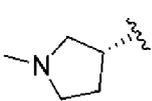
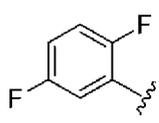
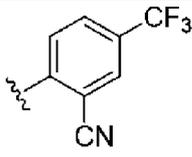
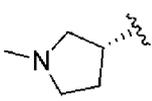
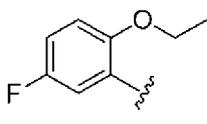
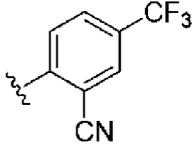
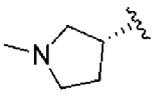
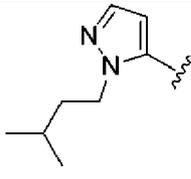
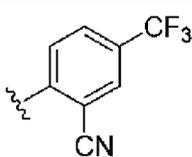
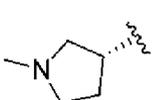
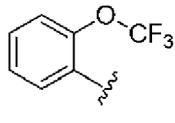
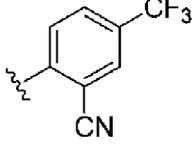
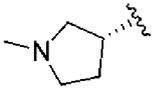
Соед. №	R ^A	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ^B	R ¹
1-7		CH	CH	CH	CH		
1-8		CH	CH	CH	CH		
1-9		N	CH	CH	CH		
1-10		N	CH	CH	CH		
1-11		N	CH	CH	CH		
1-12		N	CH	CH	CH		
1-13		N	CH	CH	CH		
1-14		N	CH	CH	CH		
1-15		N	CH	CH	CH		
1-16		N	CH	CH	CH		

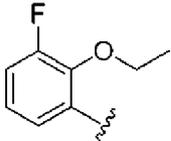
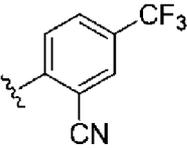
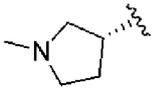
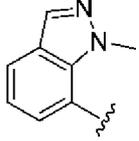
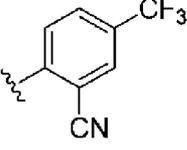
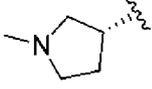
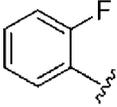
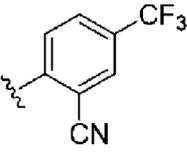
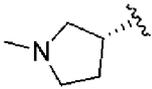
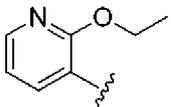
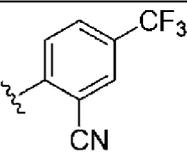
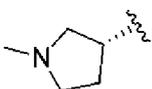
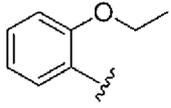
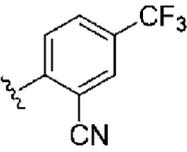
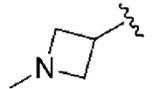
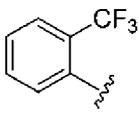
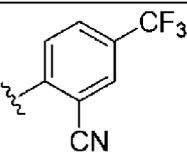
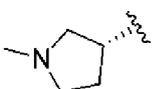
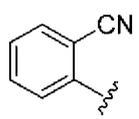
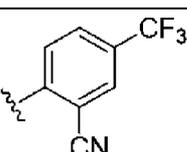
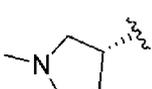
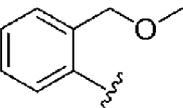
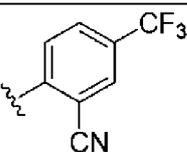
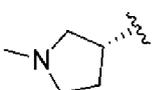
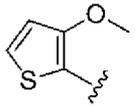
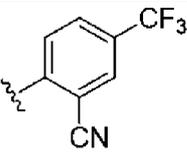
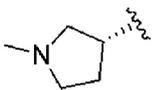
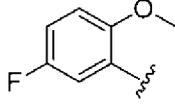
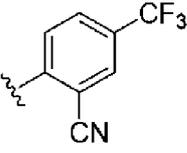
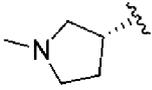
Соед. №	R ^A	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ^B	R ¹
1-17		N	CH	CH	CH		
1-18		N	CH	CH	CH		
1-19		N	CH	CH	CH		
1-20		N	CH	CH	CH		
1-21		CH	N	CH	CH		
1-22		CH	N	CH	CH		
1-23		CH	CH	CH	CH		
1-24		N	CH	CH	CH		
1-25		N	CH	CH	CH		
1-26		N	CH	CH	CH		

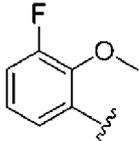
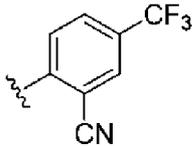
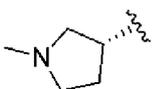
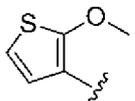
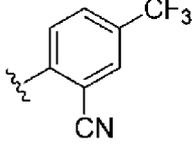
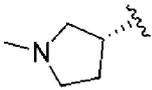
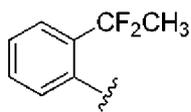
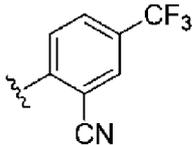
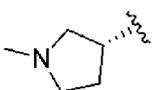
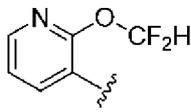
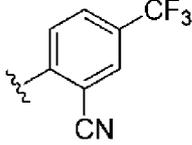
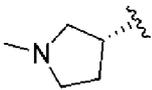
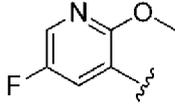
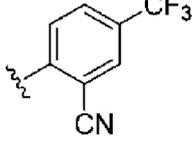
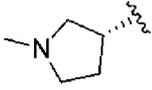
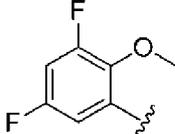
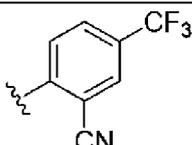
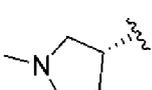
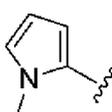
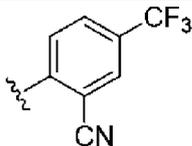
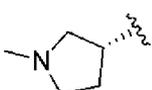
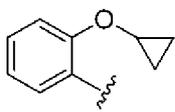
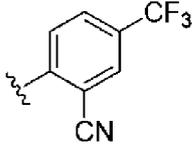
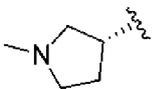
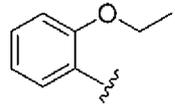
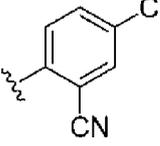
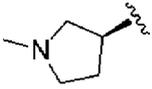
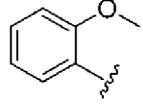
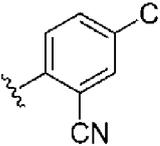
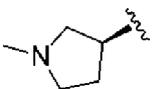
Соед. №	R ^A	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ^B	R ¹
1-27		N	CH	CH	CH		
1-28		N	CH	CH	CH		
1-29		CH	CH	CH	CH		
1-30		N	CH	CH	CH		
1-31		N	CH	CH	CH		
1-32		N	CH	CH	CH		
1-33		N	CH	CH	CH		
1-34		N	CH	CH	CH		
1-35		N	CH	CH	CH		
1-36		N	CH	CH	CH		
1-37		N	CH	CH	CH		

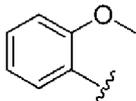
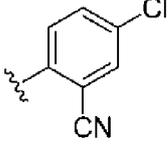
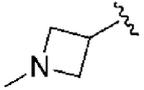
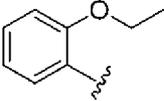
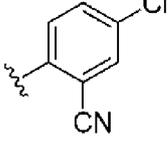
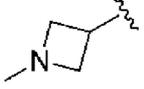
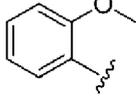
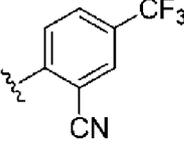
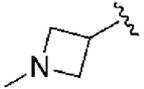
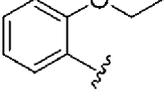
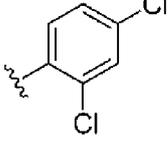
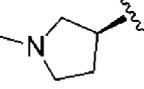
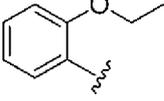
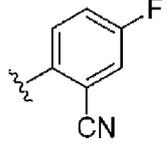
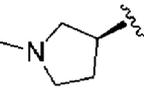
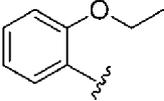
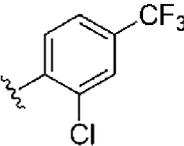
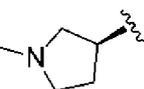
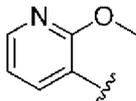
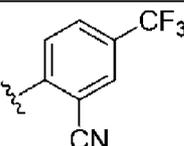
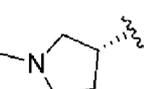
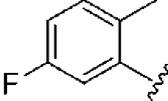
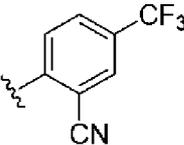
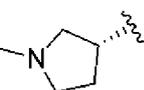
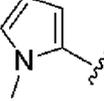
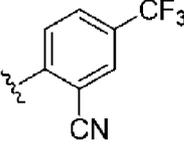
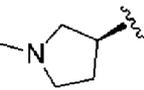
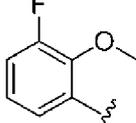
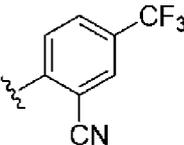
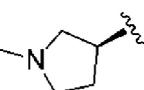
Соед. №	R ^A	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ^B	R ¹
1-38		N	CH	CH	CH		
1-39		N	CH	CH	CH		
1-40		N	CH	CH	CH		
1-41		N	CH	CH	CH		<i>*транс-</i>
1-42		N	CH	CH	CH		
1-43		N	CH	CH	CH		
1-44		N	CH	CH	CH		
1-45		N	CH	CH	CH		
1-46		N	CH	CH	CH		<i>*транс-</i>
1-47		N	CH	CH	CH		
1-48		N	CH	CH	CH		

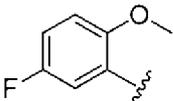
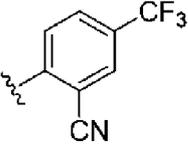
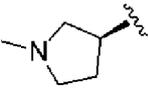
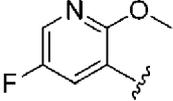
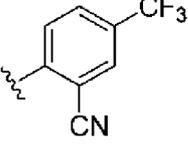
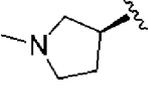
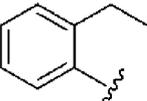
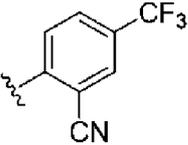
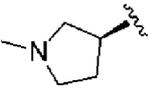
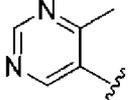
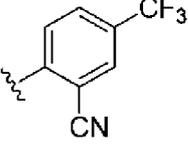
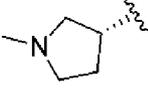
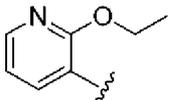
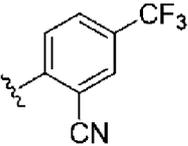
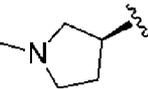
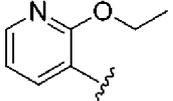
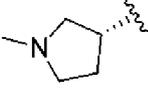
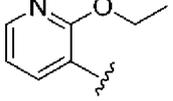
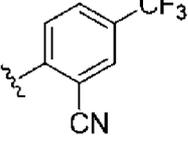
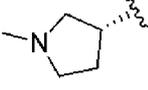
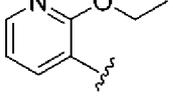
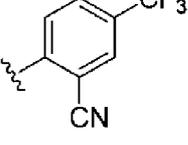
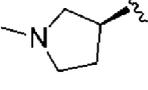
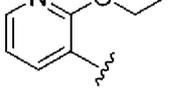
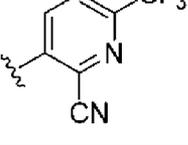
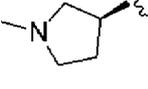
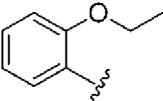
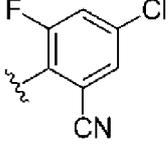
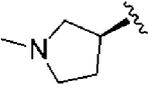
Соед. №	R ^A	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ^B	R ¹
1-51		N	CH	CH	N		
1-52		N	CH	CH	CH		
1-53		N	CH	CH	CH		
1-54		N	CH	CH	CH		
1-55		N	CH	CH	CH		
1-56		N	N	CH	CH		
1-57		N	N	CH	CH		
1-58		N	CH	CH	N		
1-59		N	CH	CH	CH		
1-60		N	CH	CH	CH		
1-61		N	CH	CH	CH		

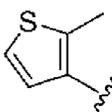
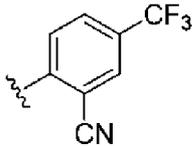
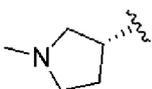
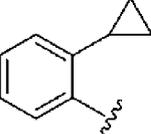
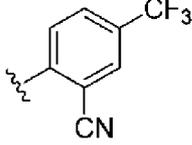
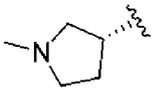
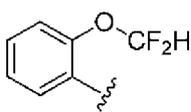
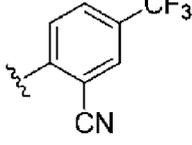
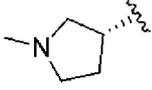
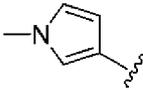
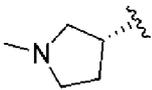
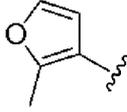
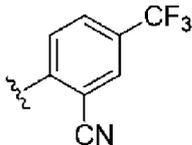
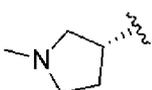
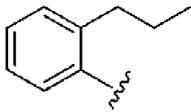
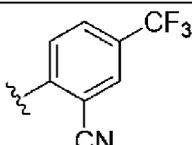
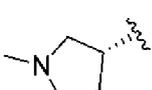
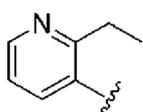
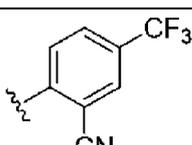
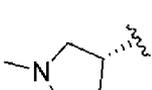
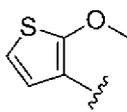
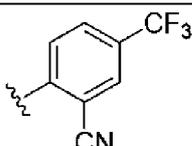
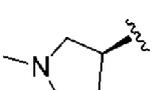
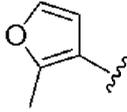
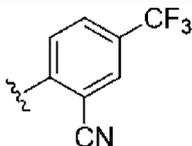
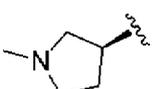
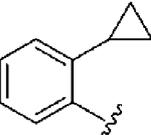
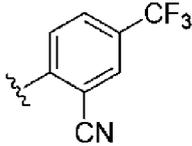
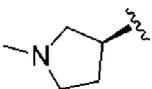
Соед. №	R ^A	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ^B	R ¹
1-62		N	CH	CH	CH		
1-63		N	CH	CH	CH		
1-64		N	CH	CH	CH		
1-65		N	CH	CH	CH		
1-66		N	CH	CH	CH		
1-67		N	CH	CH	CH		
1-68		N	CH	CH	CH		
1-69		N	CH	CH	CH		
1-70		N	CH	CH	CH		
1-71		N	CH	CH	CH		

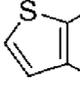
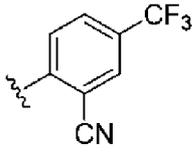
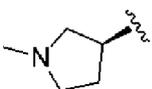
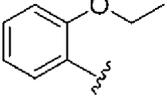
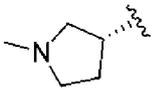
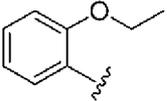
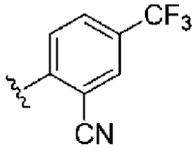
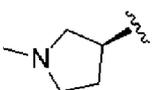
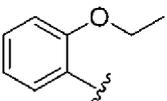
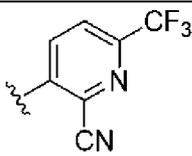
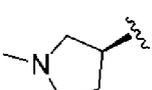
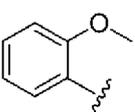
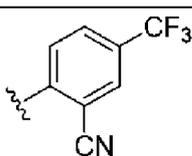
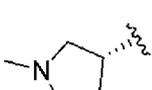
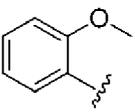
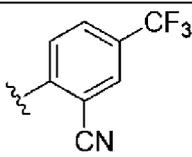
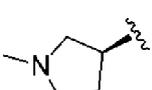
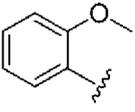
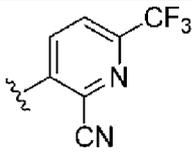
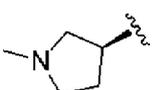
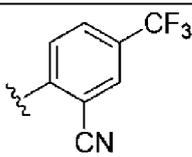
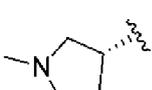
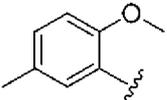
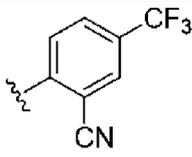
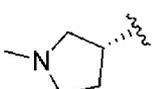
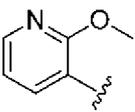
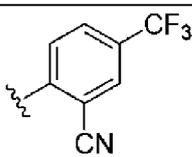
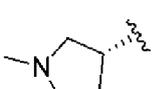
Соед. №	R ^A	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ^B	R ¹
1-72		N	CH	CH	CH		
1-73		N	CH	CH	CH		
1-74		N	CH	CH	CH		
1-75		CH	CH	CF	CH		
1-76		N	CH	CH	CH		
1-77		N	CH	CH	CH		
1-78		N	CH	CH	CH		
1-79		N	CH	CH	CH		
1-80		N	CH	CH	CH		
1-81		N	CH	CH	CH		

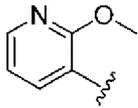
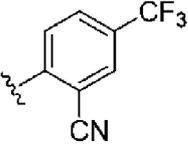
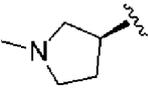
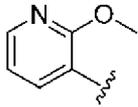
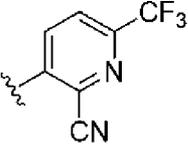
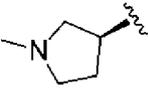
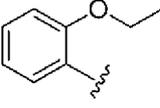
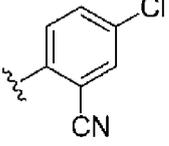
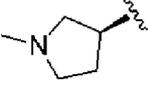
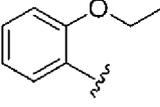
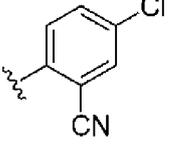
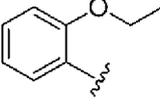
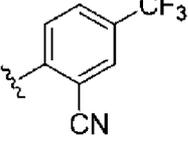
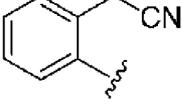
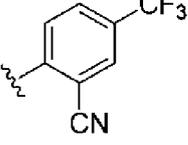
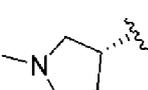
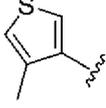
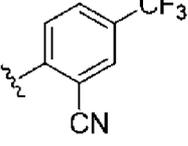
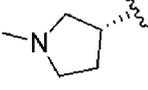
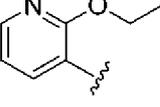
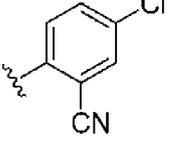
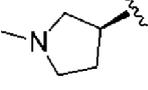
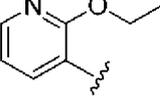
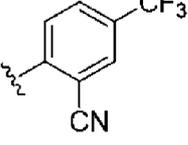
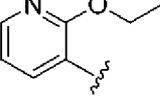
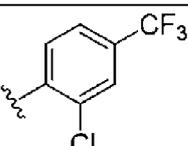
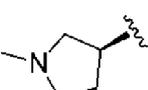
Соед. №	R ^A	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ^B	R ¹
1-82		N	CH	CH	CH		
1-83		N	CH	CH	CH		
1-84		N	CH	CH	CH		
1-85		N	CH	CH	CH		
1-86		N	CH	CH	CH		
1-87		N	CH	CH	CH		
1-88		N	CH	CH	CH		
1-89		N	CH	CH	CH		
1-90		N	CH	CH	CH		
1-91		N	CH	CH	CH		

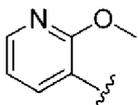
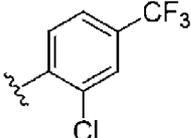
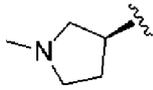
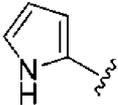
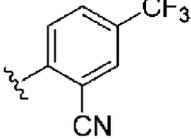
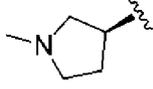
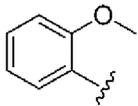
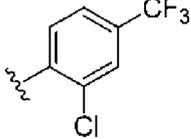
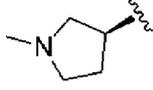
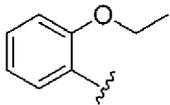
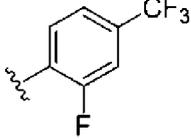
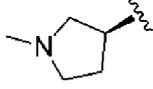
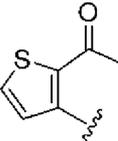
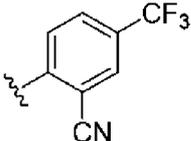
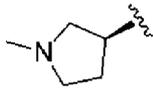
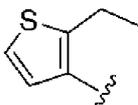
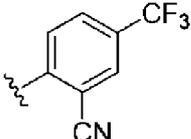
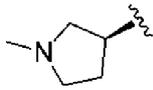
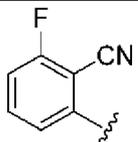
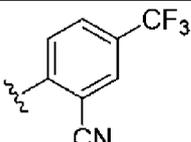
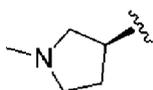
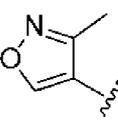
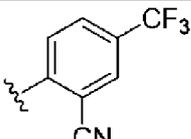
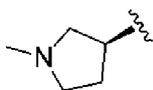
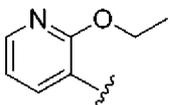
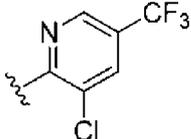
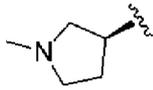
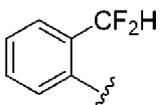
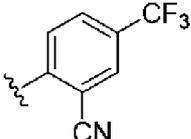
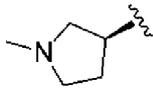
Соед. №	R ^A	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ^B	R ¹
1-92		N	CH	CH	CH		
1-93		N	CH	CH	CH		
1-94		N	CH	CH	CH		
1-95		N	CH	CH	CH		
1-96		N	CH	CH	CH		
1-97		N	CH	CH	CH		
1-98		N	CH	CH	CH		
1-99		N	CH	CH	CH		
1-100		N	CH	CH	CH		
1-101		N	CH	CH	CH		

Соед. №	R ^A	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ^B	R ¹
1-102		N	CH	CH	CH		
1-103		N	CH	CH	CH		
1-104		N	CH	CH	CH		
1-105		N	CH	CH	CH		
1-106		N	CH	N	CH		
1-107		N	CH	N	CH		
1-108		N	CH	CF	CH		
1-109		N	CH	CF	CH		
1-110		N	CH	CF	CH		
1-111		N	CH	CH	CH		

Соед. №	R ^A	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ^B	R ¹
1-112		N	CH	CH	CH		
1-113		N	CH	CH	CH		
1-114		N	CH	CH	CH		
1-115		N	CH	CH	CH		
1-116		N	CH	CH	CH		
1-117		N	CH	CH	CH		
1-118		N	CH	CH	CH		
1-119		N	CH	CH	CH		
1-120		N	CH	CH	CH		
1-121		N	CH	CH	CH		

Соед. №	R ^A	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ^B	R ¹
1-122		N	CH	CH	CH		
1-123		N	CH	CF	CH		
1-124		N	CH	CF	CH		
1-125		N	CH	CF	CH		
1-126		N	CH	CF	CH		
1-127		N	CH	CF	CH		
1-128		N	CH	CF	CH		
1-129		N	CH	CH	CH		
1-130		N	CH	CH	CH		
1-131		N	CH	CF	CH		

Соед. №	R ^A	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ^B	R ¹
1-132		N	CH	CF	CH		
1-133		N	CH	CF	CH		
1-134		N	N	CH	CH		
1-135		N	N	CH	CH		
1-136		N	N	CH	CH		
1-137		N	CH	CH	CH		
1-138		N	CH	CH	CH		
1-139		N	N	CH	CH		
1-140		N	N	CH	CH		
1-141		N	CH	CH	CH		

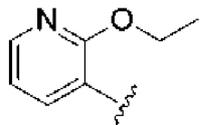
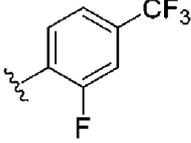
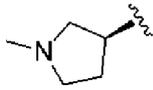
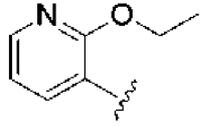
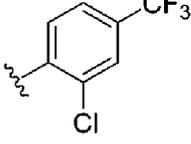
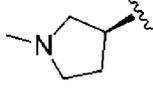
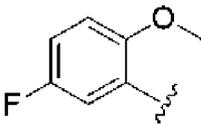
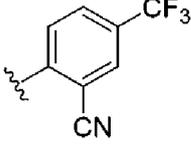
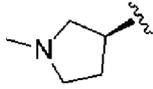
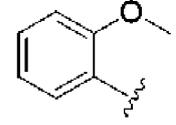
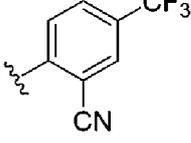
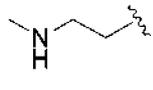
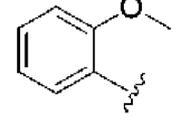
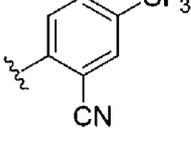
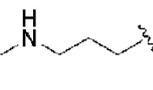
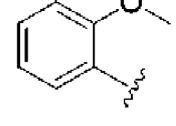
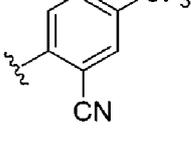
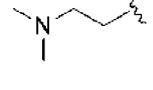
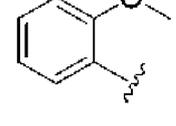
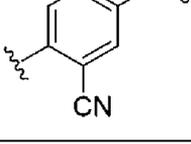
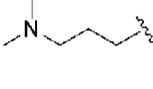
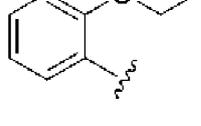
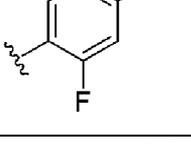
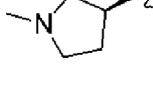
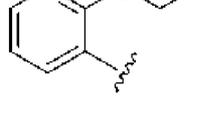
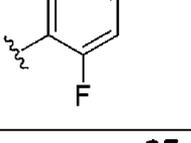
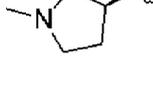
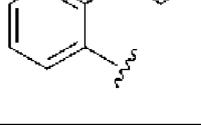
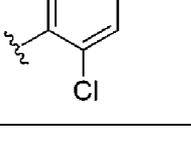
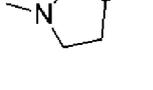
Соед. №	R ^A	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ^B	R ¹
1-142		N	CH	CH	CH		
1-143		N	CH	CH	CH		
1-144		N	CH	CH	CH		
1-145		N	CH	CH	CH		
1-146		N	CH	CH	CH		
1-147		N	CH	CH	CH		
1-148		N	CH	CH	CH		
1-149		N	CH	CH	CH		
1-150		N	CH	CH	CH		
1-151		N	CH	CH	CH		

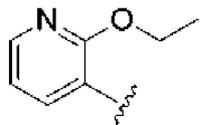
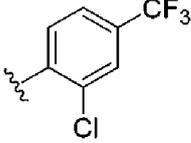
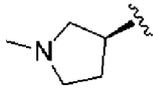
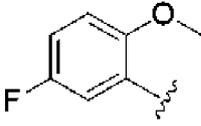
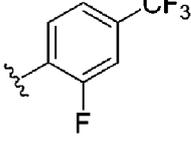
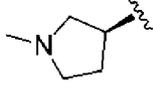
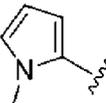
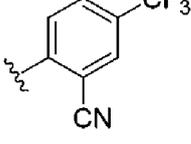
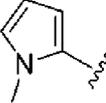
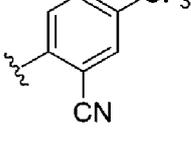
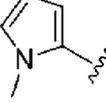
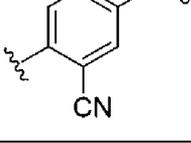
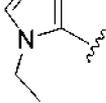
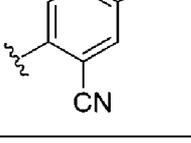
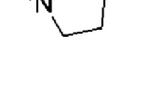
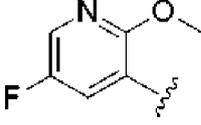
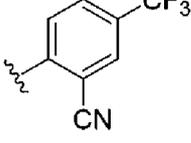
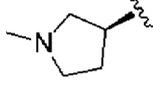
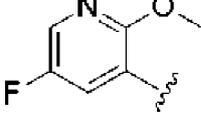
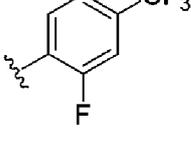
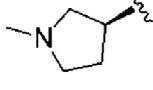
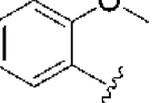
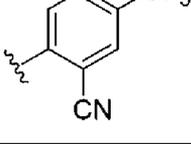
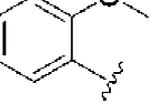
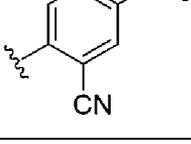
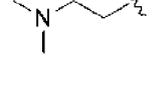
Соед. №	R ^A	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ^B	R ¹
1-152		N	CH	CH	CH		
1-153		N	CH	CH	CH		
1-154		N	CH	CH	CH		
1-155		N	CH	CH	CH		
1-156		N	CH	CH	CH		
1-157		N	CH	CH	CH		
1-158		N	CH	CH	CH		
1-159		CH	CH	CH	CH		
1-160		N	CH	CH	CH		
1-161		N	CH	CF	CH		

Соед. №	R ^A	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ^B	R ¹
1-162		N	CH	CF	CH		
1-163		N	CH	CF	CH		
1-164		CH	CH	CH	CH		
1-165		CH	CH	CH	CH		
1-166		N	CH	CH	CH		
1-167		N	CH	CH	CH		
1-168		N	N	CH	CH		
1-169		N	N	CH	CH		
1-170		N	N	CH	CH		
1-171		N	N	CH	CH		
1-172		N	CH	CH	CH		

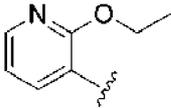
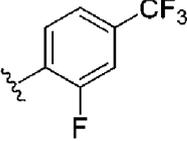
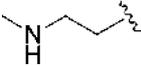
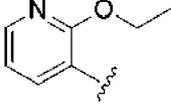
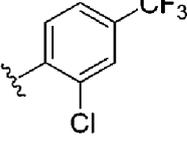
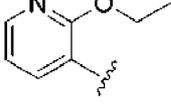
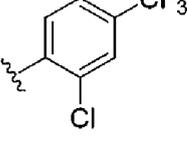
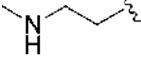
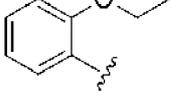
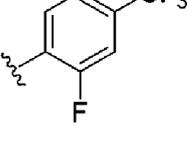
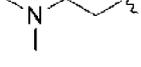
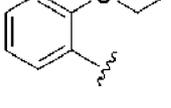
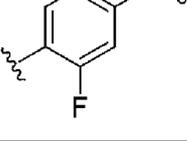
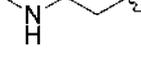
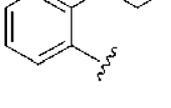
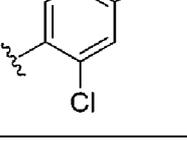
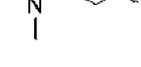
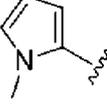
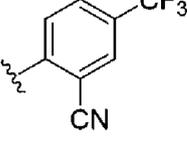
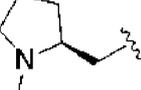
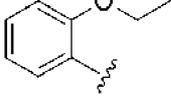
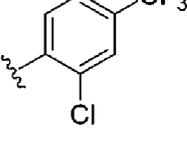
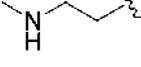
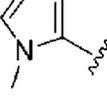
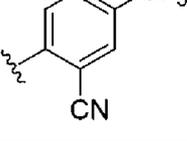
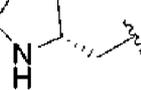
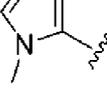
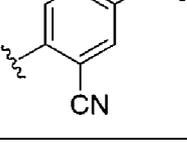
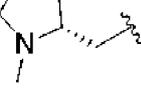
Соед. №	R ^A	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ^B	R ¹
1-173		N	CH	CH	CH		
1-174		N	N	CH	CH		
1-175		N	N	CH	CH		
1-176		N	CH	CH	CH		
1-177		N	CH	CH	CH		
1-178		N	CH	CH	CH		
1-179		N	CH	CH	CH		
1-180		N	CH	CH	CH		
1-181		N	CH	CH	CH		
1-182		N	CH	CH	CH		

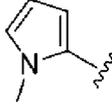
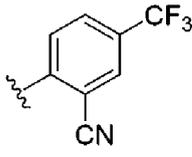
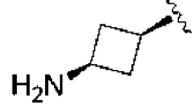
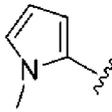
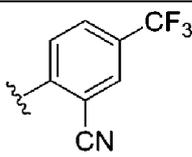
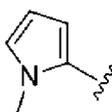
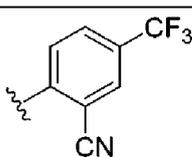
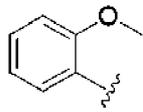
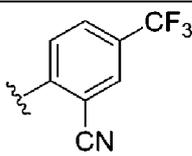
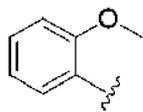
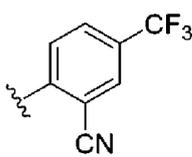
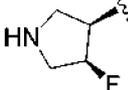
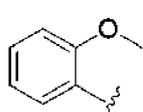
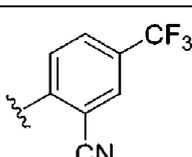
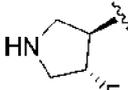
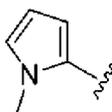
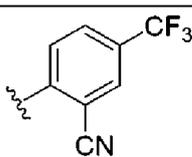
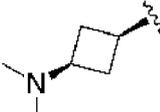
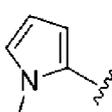
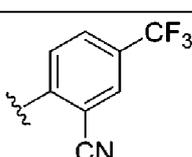
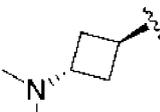
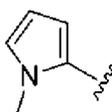
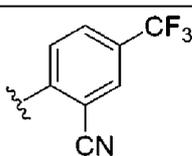
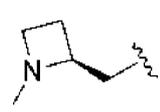
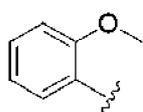
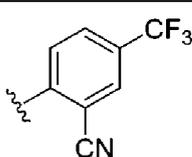
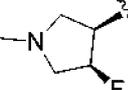
Соед. №	R ^A	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ^B	R ¹
1-183		N	N	CH	CH		
1-184		N	CH	CH	CH		
1-185		N	CH	CH	CH		
1-186		N	CH	CH	CH		
1-187		N	CH	CH	CH		
1-188		N	CH	CH	CH		
1-189		N	CH	CH	CH		
1-190		N	CH	CH	CH		
1-191		N	CH	CH	CH		
1-192		N	CH	CF	CH		

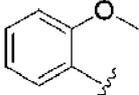
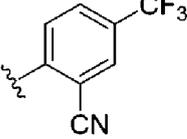
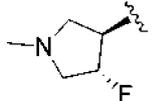
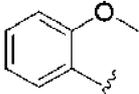
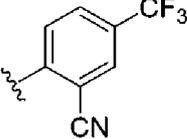
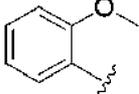
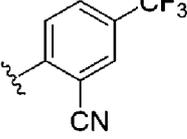
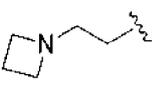
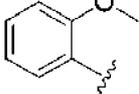
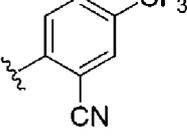
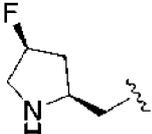
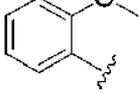
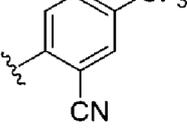
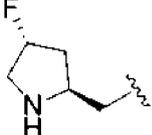
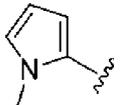
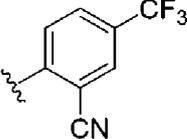
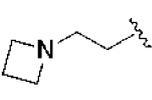
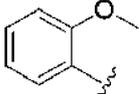
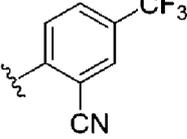
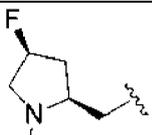
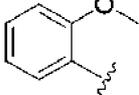
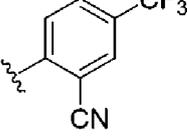
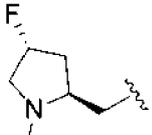
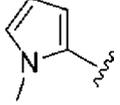
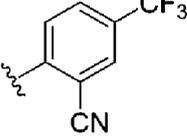
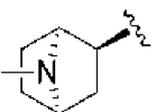
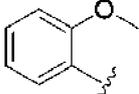
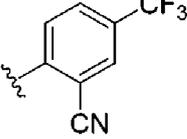
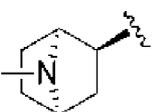
Соед. №	R ^A	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ^B	R ¹
1-193		N	N	CH	CH		
1-194		N	N	CH	CH		
1-195		N	CH	CF	CH		
1-196		N	CH	CF	CH		
1-197		N	CH	CF	CH		
1-198		N	CH	CF	CH		
1-199		N	CH	CF	CH		
1-200		N	CH	CF	CH		
1-201		N	CH	CF	CH		
1-202		N	CH	CF	CH		

Соед. №	R ^A	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ^B	R ¹
1-203		N	CH	CF	CH		
1-204		N	CH	CF	CH		
1-205		N	CH	CH	CH		
1-206		N	CH	CH	CH		
1-207		N	CH	CH	CH		
1-208		N	CH	CH	CH		
1-209		N	CH	CF	CH		
1-210		N	CH	CF	CH		
1-211		N	CH	CH	CH		
1-212		N	CH	CH	CH		

Соед. №	R ^A	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ^B	R ¹
1-213		N	CH	CH	CH		
1-214		N	CH	CH	CH		
1-215		N	CH	CH	CH		
1-216		N	CH	CH	CH		
1-217		N	CH	CH	CH		
1-218		N	CH	CH	CH		
1-219		N	CH	CH	CH		
1-220		N	CH	CH	CH		
1-221		N	CH	CH	CH		
1-222		N	CH	CH	CH		

Соед. №	R ^A	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ^B	R ¹
1-223		N	CH	CH	CH		
1-224		N	CH	CH	CH		
1-225		N	CH	CH	CH		
1-226		N	CH	CH	CH		
1-227		N	CH	CH	CH		
1-228		N	CH	CH	CH		
1-229		N	CH	CH	CH		
1-230		N	CH	CH	CH		
1-231		N	CH	CH	CH		
1-232		N	CH	CH	CH		

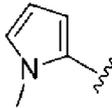
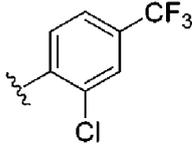
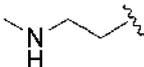
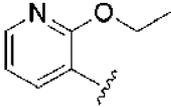
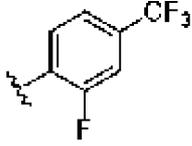
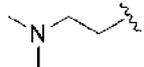
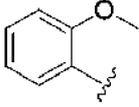
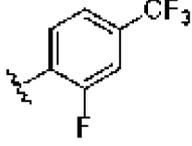
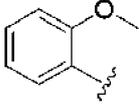
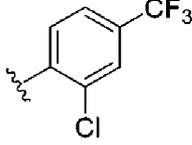
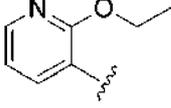
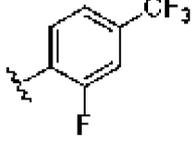
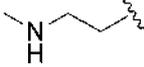
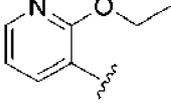
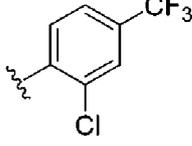
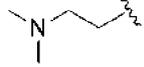
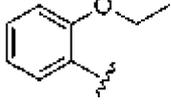
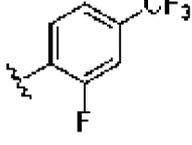
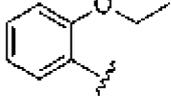
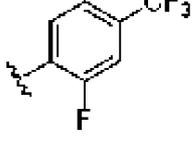
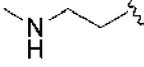
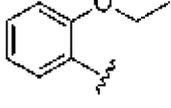
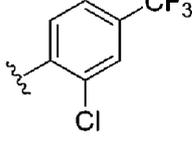
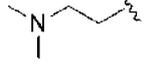
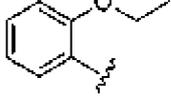
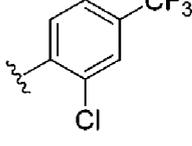
Соед. №	R ^A	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ^B	R ¹
1-233		N	CH	CH	CH		
1-234		N	CH	CH	CH		
1-235		N	CH	CH	CH		
1-236		N	CH	CH	CH		
1-237		N	CH	CH	CH		<i>*цис-</i> 
1-238		N	CH	CH	CH		<i>*транс-</i> 
1-239		N	CH	CH	CH		
1-240		N	CH	CH	CH		
1-241		N	CH	CH	CH		
1-242		N	CH	CH	CH		<i>*цис-</i> 

Соед. №	R ^A	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ^B	R ¹
1-243		N	CH	CH	CH		<i>*транс-</i> 
1-244		N	CH	CH	CH		
1-245		N	CH	CH	CH		
1-246		N	CH	CH	CH		
1-247		N	CH	CH	CH		
1-248		N	CH	CH	CH		
1-249		N	CH	CH	CH		
1-250		N	CH	CH	CH		
1-251		N	CH	CH	CH		<i>*</i> 
1-252		N	CH	CH	CH		<i>*</i> 

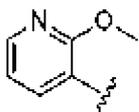
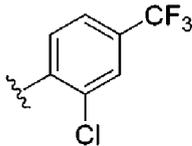
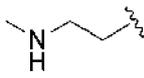
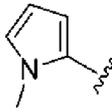
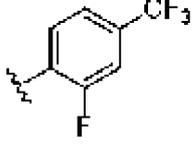
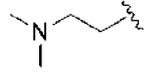
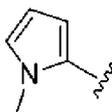
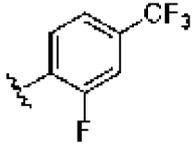
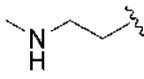
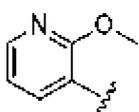
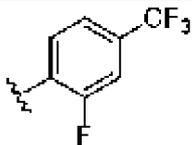
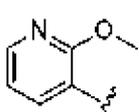
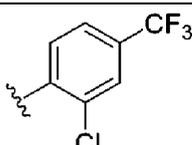
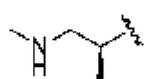
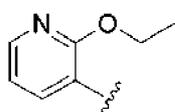
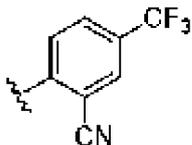
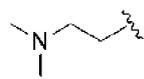
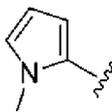
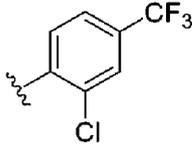
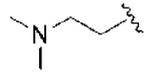
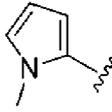
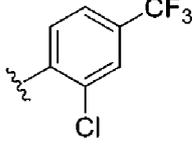
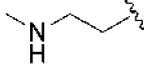
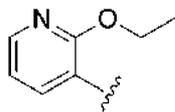
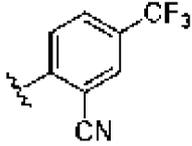
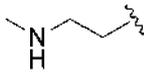
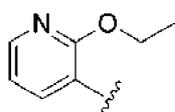
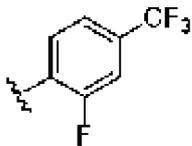
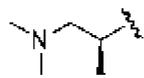
Соед. №	R ^A	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ^B	R ¹
1-253		N	CH	CH	CH		
1-254		N	CH	CH	CH		
1-255		N	CH	CH	CH		
1-256		N	CH	CH	CH		
1-257		N	CH	CH	CH		
1-258		N	CH	CH	CH		<i>*цис-</i>
1-259		N	CH	CH	CH		<i>*транс-</i>
1-260		N	CH	CH	CH		
1-261		N	CH	CH	CH		
1-262		N	CH	CH	CH		

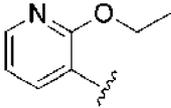
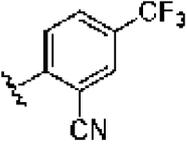
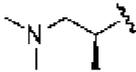
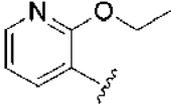
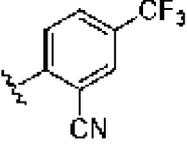
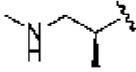
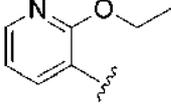
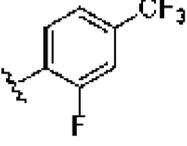
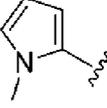
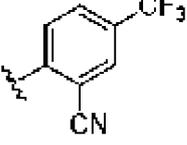
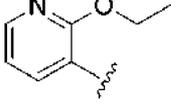
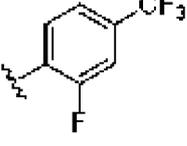
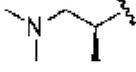
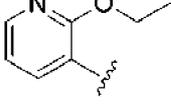
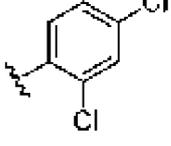
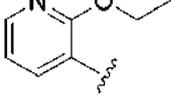
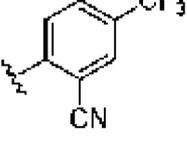
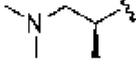
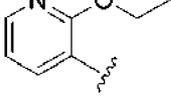
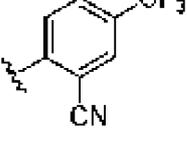
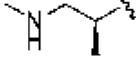
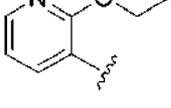
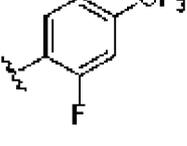
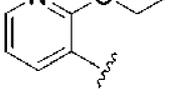
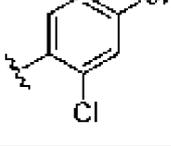
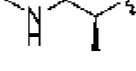
Соед. №	R ^A	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ^B	R ¹
1-263		N	CH	CH	CH		
1-264		N	CH	CH	CH		<i>*транс-</i>
1-265		N	CH	CH	CH		
1-266		N	CH	CH	CH		
1-267		N	CH	CH	CH		<i>*цис-</i>
1-268		N	CH	CH	CH		<i>*транс-</i>
1-269		N	CH	CH	CH		
1-270		N	CH	CH	CH		
1-271		N	CH	CH	CH		
1-272		N	CH	CH	CH		

Соед. №	R ^A	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ^B	R ¹
1-273		N	CH	CH	CH		
1-274		N	CH	CH	CH		
1-275		N	CH	CH	CH		
1-276		N	CH	CH	CH		
1-277		N	CH	CH	CH		
1-278		N	CH	CH	CH		
1-279		N	CH	CH	CH		
1-280		N	CH	CH	CH		
1-281		N	CH	CH	CH		
1-282		N	CH	CH	CH		

Соед. №	R ^A	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ^B	R ¹
1-283		N	CH	CH	CH		
1-284		N	CH	CF	CH		
1-285		N	CH	CF	CH		
1-286		N	CH	CF	CH		
1-287		N	CH	CF	CH		
1-288		N	CH	CF	CH		
1-289		N	CH	CF	CH		
1-290		N	CH	CF	CH		
1-291		N	CH	CF	CH		
1-292		N	CH	CF	CH		

Соед. №	R ^A	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ^B	R ¹
1-293		N	CH	CF	CH		
1-294		N	CH	CF	CH		
1-295		N	CH	CH	CH		
1-296		N	CH	CH	CH		
1-297		N	CH	CH	CH		
1-298		N	CH	CH	CH		
1-299		N	CH	CF	CH		
1-300		N	CH	CF	CH		
1-301		N	CH	CF	CH		
1-302		N	CH	CF	CH		

Соед. №	R ^A	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ^B	R ¹
1-303		N	CH	CF	CH		
1-304		N	CH	CF	CH		
1-305		N	CH	CF	CH		
1-306		N	CH	CH	CH		
1-307		N	CH	CH	CH		
1-308		N	CH	CF	CH		
1-309		N	CH	CF	CH		
1-310		N	CH	CF	CH		
1-311		N	CH	CF	CH		
1-312		N	CH	CF	CH		

Соед. №	R ^A	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ^B	R ¹
1-313		N	CH	CH	CH		
1-314		N	CH	CH	CH		
1-315		N	CH	CF	CH		
1-316		N	CH	CH	CH		
1-317		N	CH	CH	CH		
1-318		N	CH	CH	CH		
1-319		N	CH	CF	CH		
1-320		N	CH	CF	CH		
1-321		N	CH	CH	CH		
1-322		N	CH	CH	CH		

Соед. №	R ^A	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ^B	R ¹
1-323		N	CH	CF	CH		
1-324		N	CH	CF	CH		
1-325		N	CH	CF	CH		
1-326		N	CH	CF	CH		
1-327		N	CH	CH	CH		
1-328		N	CH	CH	CH		
1-329		N	CH	CH	CH		
1-330		N	CH	CH	CH		
1-331		N	N	CH	CH		
1-332		N	CH	CH	CH		

Соед. №	R ^A	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ^B	R ¹
1-333		N	CH	CH	CH		
1-334		N	CH	CF	CH		
1-335		N	N	CH	CH		

*абсолютная стереохимия не была определена. **Конфигурации *цис*- и *транс*- были назначены условно.

Соединения в таблице 1 поименованы:

1-1: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[4-(2-этоксипиридин-3-ил)фенил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;

1-2: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[4-(2-этоксипиридин-3-ил)фенил]-N-[(3R)-пирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;

1-3: N-(2-аминоэтил)-1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[4-(2-этоксипиридин-3-ил)фенил]пиперидин-4-карбоксамид;

1-4: N-[(2R)-2-аминопропил]-1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[4-(2-этоксипиридин-3-ил)фенил]пиперидин-4-карбоксамид;

1-5: N-(3-аминопропил)-1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[4-(2-этоксипиридин-3-ил)фенил]пиперидин-4-карбоксамид;

1-6: N-[(2S)-2-аминопропил]-1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[4-(2-этоксипиридин-3-ил)фенил]пиперидин-4-карбоксамид;

1-7: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[4-(2-этоксипиридин-3-ил)фенил]-N-[2-(метиламино)этил]пиперидин-4-карбоксамид;

1-8: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-N-[2-(диметиламино)этил]-4-[4-(2-этоксипиридин-3-ил)фенил]пиперидин-4-карбоксамид;

1-9: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;

1-10: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-N-[(3R)-пирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;

1-11: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;

1-12: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-N-[(3S)-пирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;

- 1-13:** N-(2-аминоэтил)-1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил} пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-14:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-N-[2-(метиламино)этил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-15:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-N-[2-(диметиламино)этил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил} пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-16:** N-[(2S)-2-аминопропил]-1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил} пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-17:** N-[(2R)-2-амино-3-гидроксипропил]-1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил} пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-18:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-N-[(1-метилазетидин-3-ил)метил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-19:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-N-(1-метилазетидин-3-ил)пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-20:** N-[(3S)-1-азабицикло[2.2.2]октан-3-ил]-1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил} пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-21:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-этокси-[3,3'-бипиридин]-6-ил}-N-[(3R)-пирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-22:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-этокси-[3,3'-бипиридин]-6-ил}-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-23:** 1-[2-циано-6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-4-[4-(2-этоксипиридин-3-ил)фенил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-24:** 1-[2-циано-6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-25:** 3-(4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-4-{[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]карбамоил} пиперидин-1-ил)-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамид;
- 1-26:** 1-[2-циано-6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-27:** 3-(4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-4-{[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]карбамоил} пиперидин-1-ил)-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамид;
- 1-28:** N-[(2S)-2-амино-3-гидроксипропил]-1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил} пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-29:** 1-[2-хлор-6-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[4-(2-этоксипиридин-3-ил)фенил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-30:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-этоксифенил)пиридин-3-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-31:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-этоксифенил)пиридин-3-ил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-32:** 1-(2-цианофенил)-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;

- 1-33:** 4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]-1-[4-(трифторметил)фенил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-34:** 1-(4-хлор-2-цианофенил)-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-35:** 4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]-1-[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-36:** 1-(4-ацетил-2-цианофенил)-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-37:** 1-[2-циано-4-(дифторметил)фенил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-38:** 1-[4-циано-2-(трифторметил)фенил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-39:** 1-[2-циано-4-(трифторметокси)фенил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-40:** 1-(2,4-дицианофенил)-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-41:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-N-[(3S,4S)*-4-гидрокси-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-42:** 1-[3-циано-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-43:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-44:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-N-[(2R)-3-гидрокси-2-(метиламино)пропил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-45:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-N-[(2R)-2-(диметиламино)-3-гидроксипропил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-46:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-N-[(3R,4R)*-4-гидрокси-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-47:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-N-[(2S)-3-гидрокси-2-(метиламино)пропил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-48:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-N-[(2S)-2-(диметиламино)-3-гидроксипропил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-51:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[5-(2-этоксипиридин-3-ил)пиразин-2-ил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-52:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-53:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2,3-дигидро-1-бензофуран-7-ил)пиридин-3-ил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-54:** 4-[6-(1-бензофуран-7-ил)пиридин-3-ил]-1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;

- 1-55:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{6-[2-(гидроксиметил)фенил]пиридин-3-ил}-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-56:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-этоксипиридин-3-ил)пиридазин-3-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-57:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-этоксипиридин-3-ил)пиридазин-3-ил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-58:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[5-(2-этоксипиридин-3-ил)пиразин-2-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-59:** 1-[2-циано-4-(1,1-дифторэтил)фенил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-60:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-этилфенил)пиридин-3-ил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-61:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2,3-дифторфенил)пиридин-3-ил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-62:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-этил-1H-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-63:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]-4-[6-(2-пропоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-64:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(3-фторфенил)пиридин-3-ил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-65:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(3,5-дифторфенил)пиридин-3-ил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-66:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-метилфенил)пиридин-3-ил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-67:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2,2-дифтор-2H-1,3-бензодиоксол-4-ил)пиридин-3-ил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-68:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-69:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-этокси-5-фторфенил)пиридин-3-ил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-70:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{6-[1-(3-метилбутил)-1H-пиразол-5-ил]пиридин-3-ил}-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-71:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]-4-{6-[2-(трифторметокси)фенил]пиридин-3-ил} пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-72:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-этокси-3-фторфенил)пиридин-3-ил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-73:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-метил-1H-индазол-7-ил)пиридин-3-ил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-74:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-фторфенил)пиридин-3-ил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;

- 1-75:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[4-(2-этоксипиридин-3-ил)-3-фторфенил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-76:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-этоксифенил)пиридин-3-ил]-N-(1-метилазетидин-3-ил)пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-77:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]-4-{6-[2-(трифторметил)фенил]пиридин-3-ил} пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-78:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-цианофенил)пиридин-3-ил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-79:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{6-[2-(метоксиметил)фенил]пиридин-3-ил}-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-80:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(3-метокситиофен-2-ил)пиридин-3-ил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-81:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(5-фтор-2-метоксифенил)пиридин-3-ил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-82:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(3-фтор-2-метоксифенил)пиридин-3-ил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-83:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-метокситиофен-3-ил)пиридин-3-ил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-84:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{6-[2-(1,1-дифторэтил)фенил]пиридин-3-ил}-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-85:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[2'-(дифторметокси)-[2,3'-бипиридин]-5-ил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-86:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{5'-фтор-2'-метокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-87:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(3,5-дифтор-2-метоксифенил)пиридин-3-ил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-88:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-метил-1H-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-89:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-циклопропоксифенил)пиридин-3-ил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-90:** 1-(4-хлор-2-цианофенил)-4-[6-(2-этоксифенил)пиридин-3-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-91:** 1-(4-хлор-2-цианофенил)-4-[6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-92:** 1-(4-хлор-2-цианофенил)-4-[6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]-N-(1-метилазетидин-3-ил)пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-93:** 1-(4-хлор-2-цианофенил)-4-[6-(2-этоксифенил)пиридин-3-ил]-N-(1-метилазетидин-3-ил)пиперидин-4-карбоксамид;

- 1-94:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]-N-(1-метилазетидин-3-ил)пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-95:** 1-(2,4-дихлорфенил)-4-[6-(2-этоксифенил)пиридин-3-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-96:** 1-(2-циано-4-фторфенил)-4-[6-(2-этоксифенил)пиридин-3-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-97:** 1-[2-хлор-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-этоксифенил)пиридин-3-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-98:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-метокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-99:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(5-фтор-2-метилфенил)пиридин-3-ил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-100:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-метил-1H-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-101:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(3-фтор-2-метоксифенил)пиридин-3-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-102:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(5-фтор-2-метоксифенил)пиридин-3-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-103:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{5'-фтор-2'-метокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-104:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-этилфенил)пиридин-3-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-105:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(4-метилпиримидин-5-ил)пиридин-3-ил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-106:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[2-(2-этоксипиридин-3-ил)пиримидин-5-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-107:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[2-(2-этоксипиридин-3-ил)пиримидин-5-ил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-108:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-этокси-3-фтор-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-109:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-этокси-3-фтор-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-110:** 1-[2-циано-6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-4-{2'-этокси-3-фтор-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-111:** 1-(4-хлор-2-циано-6-фторфенил)-4-[6-(2-этоксифенил)пиридин-3-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-112:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]-4-[6-(2-метилтиофен-3-ил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-113:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-циклопропилфенил)пиридин-3-ил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;

- 1-114:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{6-[2-(дифторметокси)фенил]пиридин-3-ил}-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-115:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-метил-1H-пиррол-3-ил)пиридин-3-ил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-116:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-метилфуран-3-ил)пиридин-3-ил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-117:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]-4-[6-(2-пропилфенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-118:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-этил-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-119:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-метокситиофен-3-ил)пиридин-3-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-120:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-метилфуран-3-ил)пиридин-3-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-121:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-циклопропилфенил)пиридин-3-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-122:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]-4-[6-(2-метилтиофен-3-ил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-123:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-этоксифенил)-5-фторпиридин-3-ил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-124:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-этоксифенил)-5-фторпиридин-3-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-125:** 1-[2-циано-6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-4-[6-(2-этоксифенил)-5-фторпиридин-3-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-126:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[5-фтор-6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-127:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[5-фтор-6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-128:** 1-[2-циано-6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-4-[5-фтор-6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-129:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(3-фтор-2-гидроксифенил)пиридин-3-ил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-130:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-метокси-5-метилфенил)пиридин-3-ил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-131:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{3-фтор-2'-метокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-132:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{3-фтор-2'-метокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;

- 1-133:** 1-[2-циано-6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-4-{3-фтор-2'-метокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-134:** 1-(4-хлор-2-цианофенил)-4-[6-(2-этоксифенил)пиридазин-3-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-135:** 1-(4-хлор-2-цианофенил)-4-[6-(2-этоксифенил)пиридазин-3-ил]-N-(1-метилазетидин-3-ил)пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-136:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-этоксифенил)пиридазин-3-ил]-N-(1-метилазетидин-3-ил)пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-137:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{6-[2-(цианометил)фенил]пиридин-3-ил}-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-138:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]-4-[6-(4-метилтиофен-3-ил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-139:** 1-(4-хлор-2-цианофенил)-4-[6-(2-этоксипиридин-3-ил)пиридазин-3-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-140:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-этоксипиридин-3-ил)пиридазин-3-ил]-N-(1-метилазетидин-3-ил)пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-141:** 1-[2-хлор-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-142:** 1-[2-хлор-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-метокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-143:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]-4-[6-(1H-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-144:** 1-[2-хлор-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-145:** 4-[6-(2-этоксифенил)пиридин-3-ил]-1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-146:** 4-[6-(2-ацетилтиофен-3-ил)пиридин-3-ил]-1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-147:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-этилтиофен-3-ил)пиридин-3-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-148:** 4-[6-(2-циано-3-фторфенил)пиридин-3-ил]-1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-149:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(3-метил-1,2-оксазол-4-ил)пиридин-3-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-150:** 1-[3-хлор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-151:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{6-[2-(дифторметил)фенил]пиридин-3-ил}-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-152:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-метил-1H-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]-N-[(3S)-пирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;

- 1-153:** 4-[6-(5-циано-1-метил-1Н-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]-1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-154:** 1-[2-хлор-4-(трифторметил)фенил]-4-{5'-фтор-2'-метокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-155:** 1-[2-хлор-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(5-фтор-2-метоксифенил)пиридин-3-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-156:** 1-[2-хлор-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-этилфенил)пиридин-3-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-157:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(5-метил-1,2-оксазол-4-ил)пиридин-3-ил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-158:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-циклопропил-1Н-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-159:** 4-[4-(2-этоксипиридин-3-ил)фенил]-1-[2-метокси-4-(трифторметил)фенил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-160:** 1-[2-хлор-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-метил-1Н-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-161:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[5-фтор-6-(1-метил-1Н-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-162:** 1-[2-хлор-4-(трифторметил)фенил]-4-[5-фтор-6-(1-метил-1Н-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-163:** 1-(4-хлор-2-цианофенил)-4-[5-фтор-6-(1-метил-1Н-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-164:** 4-[4-(2-этоксипиридин-3-ил)фенил]-1-[2-метил-4-(трифторметил)фенил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-165:** 1-[3-хлор-4-(трифторметил)фенил]-4-[4-(2-этоксипиридин-3-ил)фенил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-166:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-167:** 1-[2-хлор-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-метокситиофен-3-ил)пиридин-3-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-168:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-метил-1Н-пиррол-2-ил)пиридазин-3-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-169:** 1-[2-хлор-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-метил-1Н-пиррол-2-ил)пиридазин-3-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-170:** 1-(4-хлор-2-цианофенил)-4-[6-(1-метил-1Н-пиррол-2-ил)пиридазин-3-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-171:** 1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-метил-1Н-пиррол-2-ил)пиридазин-3-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-172:** 1-[2-хлор-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-этил-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;

- 1-173:** 1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-метил-1Н-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-174:** 4-[6-(2-этоксифенил)пиридазин-3-ил]-1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-175:** 1-[2-хлор-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-этоксифенил)пиридазин-3-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-176:** 4-{[2,2'-бипиридин]-5-ил}-1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-177:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{3'-метил-[2,2'-бипиридин]-5-ил}-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-178:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{3'-метокси-[2,2'-бипиридин]-5-ил}-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-179:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-метокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-180:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-циклопропил-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-181:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[2'-(дифторметил)-[2,3'-бипиридин]-5-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-182:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(5-циклопропил-1,3-оксазол-4-ил)пиридин-3-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-183:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-метоксифенил)пиридазин-3-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-184:** этил-(3S)-3-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-метил-1Н-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-амидо}пирролидин-1-карбоксилат;
- 1-185:** N-[(3S)-1-ацетилпирролидин-3-ил]-1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-метил-1Н-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-186:** 4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-187:** N-[(3S)-1-азабицикло[2.2.2]октан-3-ил]-1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-метил-1Н-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-188:** N-[(3R)-1-азабицикло[2.2.2]октан-3-ил]-1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-метил-1Н-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-189:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-метоксихинолин-3-ил)пиридин-3-ил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-190:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-метил-1Н-индол-7-ил)пиридин-3-ил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-191:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-метил-1Н-индол-2-ил)пиридин-3-ил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-192:** 1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]-4-[5-фтор-6-(1-метил-1Н-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;

- 1-193:** 4-[6-(2-этоксипиридин-3-ил)пиридазин-3-ил]-1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-194:** 1-[2-хлор-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-этоксипиридин-3-ил)пиридазин-3-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-195:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[5-фтор-6-(5-фтор-2-метоксифенил)пиридин-3-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-196:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[5-фтор-6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]-N-[2-(метиламино)этил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-197:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[5-фтор-6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]-N-[3-(метиламино)пропил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-198:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-N-[2-(диметиламино)этил]-4-[5-фтор-6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-199:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-N-[3-(диметиламино)пропил]-4-[5-фтор-6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-200:** 4-[6-(2-этоксифенил)-5-фторпиридин-3-ил]-1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-201:** 4-{2'-этокси-3-фтор-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-202:** 1-[2-хлор-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-этоксифенил)-5-фторпиридин-3-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-203:** 1-[2-хлор-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-этокси-3-фтор-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-204:** 1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]-4-[5-фтор-6-(5-фтор-2-метоксифенил)пиридин-3-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-205:** N-(3-аминопропил)-1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-метил-1Н-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-206:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-метил-1Н-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]-N-[3-(метиламино)пропил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-207:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-N-[3-(диметиламино)пропил]-4-[6-(1-метил-1Н-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-208:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-этил-1Н-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-209:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{3,5'-дифтор-2'-метокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-210:** 4-{3,5'-дифтор-2'-метокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-211:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]-N-[(1-метилазетидин-3-ил)метил]пиперидин-4-карбоксамид;

- 1-212:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-N-[2-(диметиламино)этил]-4-[6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-213:** N-{[(2S)-азетидин-2-ил]метил}-1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-214:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]-N-[2-(метиламино)этил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-215:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-метил-1H-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]-N-[2-(метиламино)этил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-216:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-N-[2-(диметиламино)этил]-4-[6-(1-метил-1H-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-217:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]-N-{[(2S)-1-метилазетидин-2-ил]метил} пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-218:** N-[(3S)-1-азабицикло[2.2.2]октан-3-ил]-1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-219:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-метил-1H-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]-N-(1-метилазетидин-3-ил)пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-220:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-метил-1H-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]-N-[(1-метилазетидин-3-ил)метил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-221:** N-{1-азабицикло[2.2.1]гептан-4-ил}-1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-метил-1H-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-222:** N-[2-(диметиламино)этил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-223:** 4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]-N-[2-(метиламино)этил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-224:** 1-[2-хлор-4-(трифторметил)фенил]-N-[2-(диметиламино)этил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил} пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-225:** 1-[2-хлор-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-N-[2-(метиламино)этил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-226:** N-[2-(диметиламино)этил]-4-[6-(2-этоксифенил)пиридин-3-ил]-1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-227:** 4-[6-(2-этоксифенил)пиридин-3-ил]-1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]-N-[2-(метиламино)этил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-228:** 1-[2-хлор-4-(трифторметил)фенил]-N-[2-(диметиламино)этил]-4-[6-(2-этоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-229:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-метил-1H-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]-N-{[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метил} пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-230:** 1-[2-хлор-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-этоксифенил)пиридин-3-ил]-N-[2-(метиламино)этил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-231:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-метил-1H-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]-N-{[(2R)-пирролидин-2-ил]метил} пиперидин-4-карбоксамид;

- 1-232:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-метил-1Н-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]-N-{[(2R)-1-метилпирролидин-2-ил]метил} пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-233:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-метил-1Н-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]-N-[(1S,3S)-3-аминоциклобутил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-234:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-метил-1Н-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]-N-[(1R,3R)-3-аминоциклобутил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-235:** N-{[(2S)-азетидин-2-ил]метил}-1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-метил-1Н-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-236:** N-{[(2R)-азетидин-2-ил]метил}-1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-237:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-N-[(3R,4S)-4-фторпирролидин-3-ил]-4-[6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-238:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-N-[(3R,4R)-4-фторпирролидин-3-ил]-4-[6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-239:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-метил-1Н-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]-N-[(1S,3S)-3-(диметиламино)циклобутил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-240:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-метил-1Н-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]-N-[(1R,3R)-3-(диметиламино)циклобутил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-241:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-метил-1Н-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]-N-{[(2S)-1-метилазетидин-2-ил]метил} пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-242:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-метилпирролидин-3-ил]-4-[6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-243:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-N-[(3R,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-3-ил]-4-[6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-244:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]-N-{[(2R)-1-метилазетидин-2-ил]метил} пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-245:** N-[2-(азетидин-1-ил)этил]-1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-246:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-N-{[(2S,4S)-4-фторпирролидин-2-ил]метил}-4-[6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-247:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-N-{[(2S,4R)-4-фторпирролидин-2-ил]метил}-4-[6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-248:** N-[2-(азетидин-1-ил)этил]-1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-метил-1Н-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-249:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-N-{[(2S,4S)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил]метил}-4-[6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-250:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-N-{[(2S,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил]метил}-4-[6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;

- 1-251:** рац-1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-метил-1Н-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]-N-[(1S,2S,4R)-7-метил-7-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-252:** рац-1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]-N-[(1S,2S,4R)-7-метил-7-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-253:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-N-[(3S)-1,3-диметилпирролидин-3-ил]-4-[6-(1-метил-1Н-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-254:** N-[2-(диметиламино)этил]-1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-255:** 1-[2-хлор-4-(трифторметил)фенил]-N-[2-(диметиламино)этил]-4-[6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-256:** 1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]-N-[2-(метиламино)этил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-257:** 1-[2-хлор-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]-N-[2-(метиламино)этил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-258:** рац-N-[(1R,2S)-2-аминоциклопропил]-1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-метил-1Н-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-259:** рац-N-[(1R,2R)-2-аминоциклопропил]-1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-метил-1Н-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-260:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-N-[(2R)-1-(диметиламино)пропан-2-ил]-4-[6-(1-метил-1Н-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-261:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-N-[(2S)-1-(диметиламино)пропан-2-ил]-4-[6-(1-метил-1Н-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-262:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-N-{3-[(диметиламино)метил]оксетан-3-ил}-4-[6-(1-метил-1Н-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-263:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-N-{[1-(диметиламино)циклопропил]метил}-4-[6-(1-метил-1Н-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-264:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-N-[(3S,4S)-4-(диметиламино)оксолан-3-ил]-4-[6-(1-метил-1Н-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-265:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-N-{2-[этил(метил)амино]этил}-4-[6-(1-метил-1Н-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-266:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-N-{2-[циклопропил(метил)амино]этил}-4-[6-(1-метил-1Н-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-267:** рац-1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-N-[(3S,4R)-4-метокси-1-метилпирролидин-3-ил]-4-[6-(1-метил-1Н-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-268:** рац-1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-N-[(3R,4R)-4-метокси-1-метилпирролидин-3-ил]-4-[6-(1-метил-1Н-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;

1-269: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-N-[(3R,4R)-4-гидрокси-1-метилпирролидин-3-ил]-4-[6-(1-метил-1H-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;

1-270: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-N-[(3S,4S)-4-гидрокси-1-метилпирролидин-3-ил]-4-[6-(1-метил-1H-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;

1-271: N-[2-(диметиламино)этил]-1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-метокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил} пиперидин-4-карбоксамид;

1-272: 1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-метокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-N-[2-(метиламино)этил]пиперидин-4-карбоксамид;

1-273: 1-[2-хлор-4-(трифторметил)фенил]-N-[2-(диметиламино)этил]-4-{2'-метокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил} пиперидин-4-карбоксамид;

1-274: 1-[2-хлор-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-метокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-N-[2-(метиламино)этил]пиперидин-4-карбоксамид;

1-275: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-N-[(2R)-2-(диметиламино)-3-гидроксипропил]-4-[6-(1-метил-1H-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;

1-276: N-[2-(диметиламино)этил]-1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-метил-1H-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;

1-277: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-N-{[(2S,4S)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил]метил}-4-[6-(1-метил-1H-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;

1-278: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-N-{[(2S,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил]метил}-4-[6-(1-метил-1H-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;

1-279: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-N-{[(2S)-4,4-дифтор-1-метилпирролидин-2-ил]метил}-4-[6-(1-метил-1H-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;

1-280: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-N-{[(2R)-4,4-дифтор-1-метилпирролидин-2-ил]метил}-4-[6-(1-метил-1H-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;

1-281: 1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-метил-1H-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]-N-[2-(метиламино)этил]пиперидин-4-карбоксамид;

1-282: 1-[2-хлор-4-(трифторметил)фенил]-N-[2-(диметиламино)этил]-4-[6-(1-метил-1H-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;

1-283: 1-[2-хлор-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-метил-1H-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]-N-[2-(метиламино)этил]пиперидин-4-карбоксамид;

1-284: N-[2-(диметиламино)этил]-4-{2'-этокси-3-фтор-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]пиперидин-4-карбоксамид;

1-285: N-[2-(диметиламино)этил]-1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]-4-[5-фтор-6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;

- 1-286:** 1-[2-хлор-4-(трифторметил)фенил]-N-[2-(диметиламино)этил]-4-[5-фтор-6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-287:** 4-{2'-этокси-3-фтор-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]-N-[2-(метиламино)этил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-288:** 1-[2-хлор-4-(трифторметил)фенил]-N-[2-(диметиламино)этил]-4-{2'-этокси-3-фтор-[2,3'-бипиридин]-5-ил}пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-289:** N-[2-(диметиламино)этил]-4-[6-(2-этоксифенил)-5-фторпиридин-3-ил]-1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-290:** 4-[6-(2-этоксифенил)-5-фторпиридин-3-ил]-1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]-N-[2-(метиламино)этил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-291:** 1-[2-хлор-4-(трифторметил)фенил]-N-[2-(диметиламино)этил]-4-[6-(2-этоксифенил)-5-фторпиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-292:** 1-[2-хлор-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-этоксифенил)-5-фторпиридин-3-ил]-N-[2-(метиламино)этил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-293:** 1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]-4-[5-фтор-6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]-N-[2-(метиламино)этил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-294:** 1-[2-хлор-4-(трифторметил)фенил]-4-[5-фтор-6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]-N-[2-(метиламино)этил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-295:** N-[(2S)-1-(диметиламино)пропан-2-ил]-1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-метокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-296:** 1-[2-хлор-4-(трифторметил)фенил]-N-[(2S)-1-(диметиламино)пропан-2-ил]-4-{2'-метокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-297:** N-[(2S)-1-(диметиламино)пропан-2-ил]-1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-метил-1Н-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-298:** 1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-метил-1Н-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]-N-[(2S)-1-(метиламино)пропан-2-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-299:** 1-[2-хлор-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-этокси-3-фтор-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-N-[2-(метиламино)этил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-300:** N-[2-(диметиламино)этил]-4-{3-фтор-2'-метокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-301:** 4-{3-фтор-2'-метокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]-N-[2-(метиламино)этил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-302:** 1-[2-хлор-4-(трифторметил)фенил]-N-[2-(диметиламино)этил]-4-{3-фтор-2'-метокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-303:** 1-[2-хлор-4-(трифторметил)фенил]-4-{3-фтор-2'-метокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-N-[2-(метиламино)этил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-304:** N-[2-(диметиламино)этил]-1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]-4-[5-фтор-6-(1-метил-1Н-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-305:** 1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]-4-[5-фтор-6-(1-метил-1Н-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]-N-[2-(метиламино)этил]пиперидин-4-карбоксамид;

- 1-306:** 1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-метокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-N-[(2S)-1-(метиламино)пропан-2-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-307:** 1-[2-хлор-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-метокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-N-[(2S)-1-(метиламино)пропан-2-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-308:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-N-[2-(диметиламино)этил]-4-{2'-этокси-3-фтор-[2,3'-бипиридин]-5-ил} пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-309:** 1-[2-хлор-4-(трифторметил)фенил]-N-[2-(диметиламино)этил]-4-[5-фтор-6-(1-метил-1Н-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-310:** 1-[2-хлор-4-(трифторметил)фенил]-4-[5-фтор-6-(1-метил-1Н-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]-N-[2-(метиламино)этил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-311:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-этокси-3-фтор-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-N-[2-(метиламино)этил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-312:** N-[(2S)-1-(диметиламино)пропан-2-ил]-4-{2'-этокси-3-фтор-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-313:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-N-[(2S)-1-(диметиламино)пропан-2-ил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил} пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-314:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-N-[(2S)-1-(метиламино)пропан-2-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-315:** 4-{2'-этокси-3-фтор-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]-N-[(2S)-1-(метиламино)пропан-2-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-316:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-метил-1Н-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]-N-[(2S)-1-(метиламино)пропан-2-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-317:** N-[(2S)-1-(диметиламино)пропан-2-ил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-318:** 1-(2,4-дихлорфенил)-N-[(2S)-1-(диметиламино)пропан-2-ил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил} пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-319:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-N-[(2S)-1-(диметиламино)пропан-2-ил]-4-{2'-этокси-3-фтор-[2,3'-бипиридин]-5-ил} пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-320:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-этокси-3-фтор-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-N-[(2S)-1-(метиламино)пропан-2-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-321:** 4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]-N-[(2S)-1-(метиламино)пропан-2-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-322:** 1-(2,4-дихлорфенил)-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-N-[(2S)-1-(метиламино)пропан-2-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-323:** 1-(4-хлор-2-цианофенил)-4-{2'-этокси-3-фтор-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-N-[(2S)-1-(метиламино)пропан-2-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-324:** 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-N-[(2S)-1-(диметиламино)пропан-2-ил]-4-[5-фтор-6-(1-метил-1Н-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-325:** 1-(4-хлор-2-цианофенил)-N-[(2S)-1-(диметиламино)пропан-2-ил]-4-{2'-этокси-3-фтор-[2,3'-бипиридин]-5-ил} пиперидин-4-карбоксамид;

1-326: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[5-фтор-6-(1-метил-1Н-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]-N-[(2S)-1-(метиламино)пропан-2-ил]пиперидин-4-карбоксамид;

1-327: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]-N-[(2S)-4-метилморфолин-2-ил]метил} пиперидин-4-карбоксамид;

1-328: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]-N-[(3S)-4-метилморфолин-3-ил]метил} пиперидин-4-карбоксамид;

1-329: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]-N-[(3R)-4-метилморфолин-3-ил]метил} пиперидин-4-карбоксамид;

1-330: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]-N-[(2R)-4-метилморфолин-2-ил]метил} пиперидин-4-карбоксамид;

1-331: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-N-[2-(диметиламино)этил]-4-[6-(2-этоксипиридин-3-ил)пиридазин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;

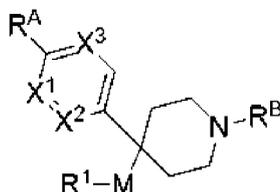
1-332: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-N-[(2S)-2-(диметиламино)пропил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил} пиперидин-4-карбоксамид;

1-333: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-N-[(2R)-2-(диметиламино)пропил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил} пиперидин-4-карбоксамид;

1-334: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-N-[(2R)-2-(диметиламино)-3-гидроксипропил]-4-{2'-этокси-3-фтор-[2,3'-бипиридин]-5-ил} пиперидин-4-карбоксамид;

1-335: N-[2-(диметиламино)этил]-4-[6-(2-этоксипиридин-3-ил)пиридазин-3-ил]-1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]пиперидин-4-карбоксамид.

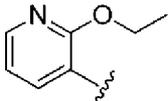
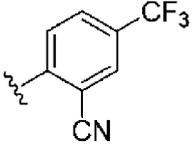
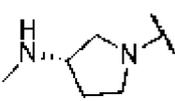
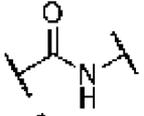
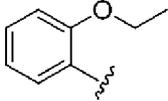
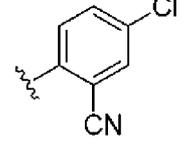
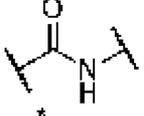
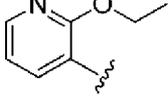
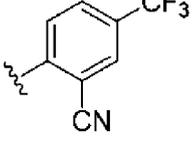
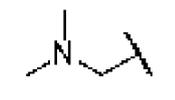
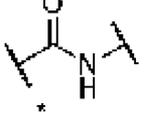
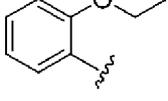
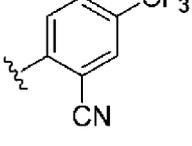
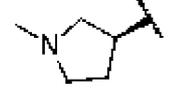
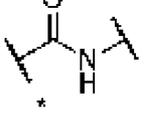
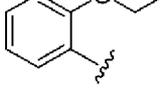
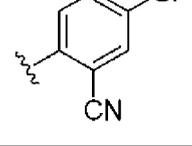
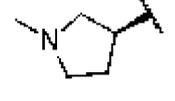
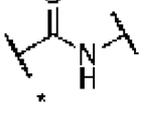
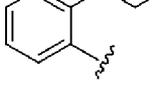
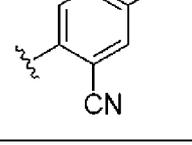
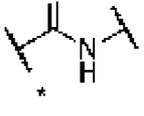
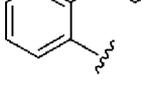
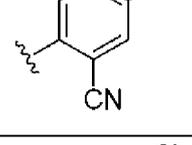
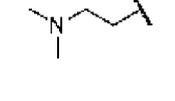
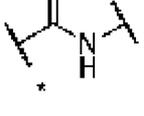
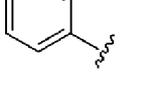
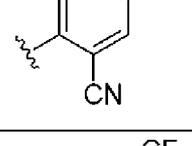
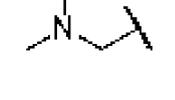
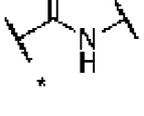
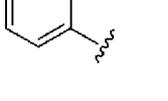
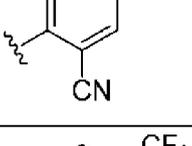
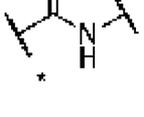
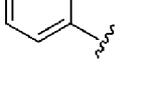
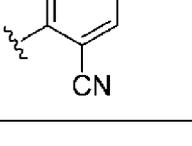
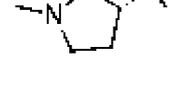
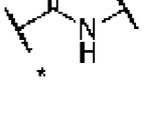
Таблица 2:

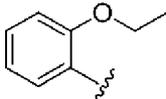
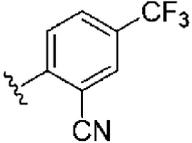
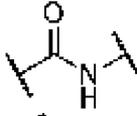
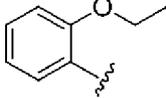
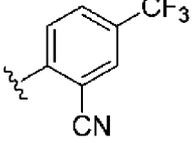
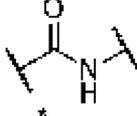
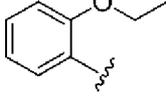
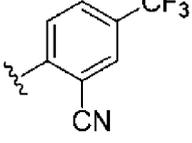
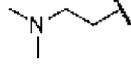
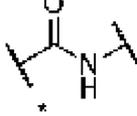
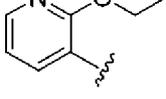
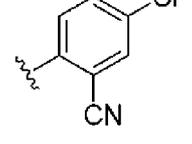
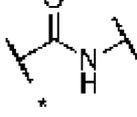
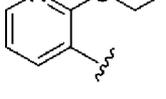
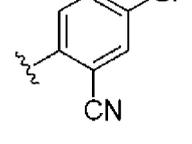
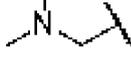
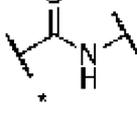
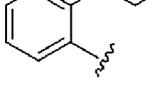
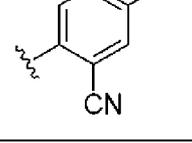
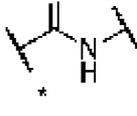
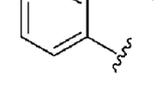
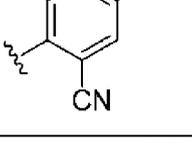
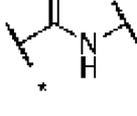
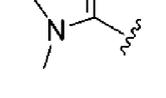
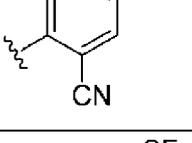
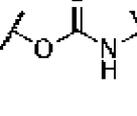
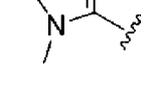
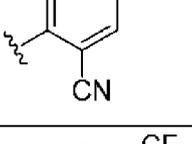
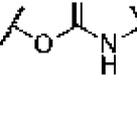
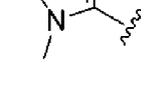
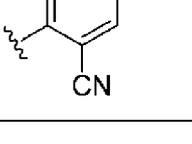
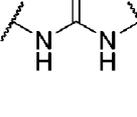


Соед. №	R ^A	X ¹	X ²	X ³	R ^B	R ¹	-M-
2-1		CH	CH	CH			-O-
2-2		CH	CH	CH			
2-3		CH	CH	CH			

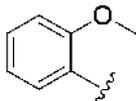
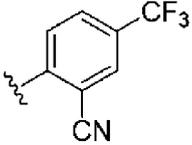
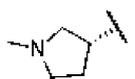
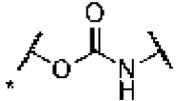
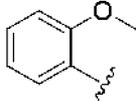
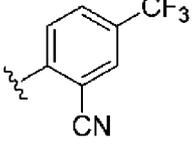
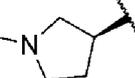
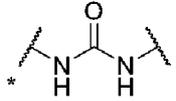
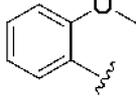
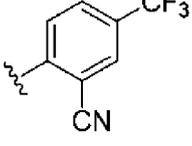
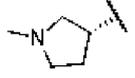
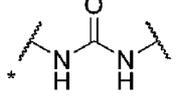
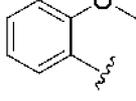
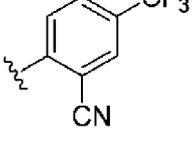
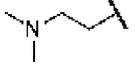
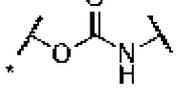
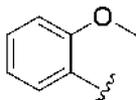
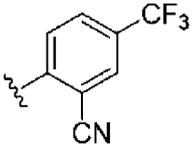
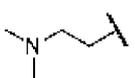
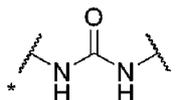
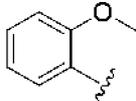
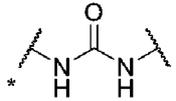
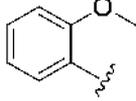
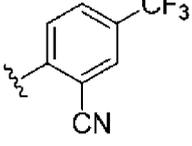
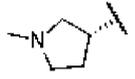
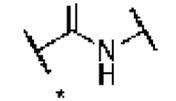
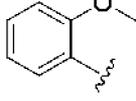
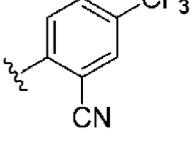
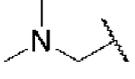
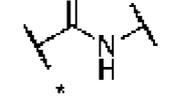
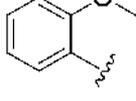
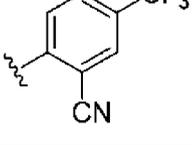
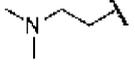
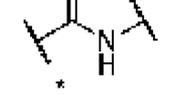
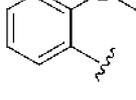
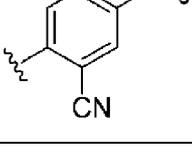
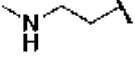
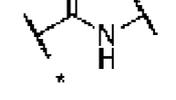
Соед. №	R ^A	X ¹	X ²	X ³	R ^B	R ¹	-M-
2-4		N	CH	CH			
2-5		N	CH	CH			
2-6		N	CH	CH			
2-7		N	CH	CH			
2-8		N	CH	CH			
2-9		N	CH	CH			
2-10		N	CH	CH			
2-11		CH	CH	CH			
2-12		CH	CH	CH			
2-13		CH	CH	CH			

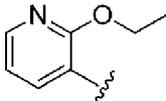
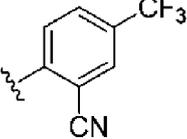
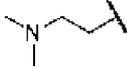
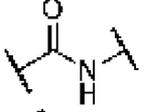
Соед. №	R ^A	X ¹	X ²	X ³	R ^B	R ¹	-M-
2-14		N	CH	CH			-NH-
2-15		N	CH	CH			-NH-
2-16		CH	CH	CH			
2-17		CH	CH	CH			
2-18		N	CH	CH			
2-19		N	CH	CH			
2-20		N	CH	CH			
2-21		N	CH	CH			
2-22		N	CH	CH			
2-23		N	CH	CH			

Соед. №	R ^A	X ¹	X ²	X ³	R ^B	R ¹	-M-
2-24		N	CH	CH			
2-25		N	CH	CH			
2-26		N	CH	CH			
2-27		N	CH	CH			
2-28		N	CH	CH			
2-29		N	CH	CH			
2-30		N	CH	CH			
2-31		N	CH	CH			
2-32		N	CH	CH			
2-33		N	CH	CH			

Соед. №	R ^A	X ¹	X ²	X ³	R ^B	R ¹	-M-
2-34		N	CH	CH			
2-35		N	CH	CH			
2-36		N	CH	CH			
2-37		N	CH	CH			
2-38		N	CH	CH			
2-39		N	CH	CH			
2-40		N	CH	CH			
2-41		N	CH	CH			
2-42		N	CH	CH			
2-43		N	CH	CH			

Соед. №	R ^A	X ¹	X ²	X ³	R ^B	R ¹	-M-
2-44		N	CH	CH			
2-45		N	CH	CH			
2-46		N	CH	CH			
2-47		N	CH	CH			
2-48		N	CH	CH			
2-49		N	CH	CF			
2-50		N	CH	CF			
2-51		N	CH	CF			
2-52		N	CH	CF			
2-53		N	CH	CH			

Соед. №	R ^A	X ¹	X ²	X ³	R ^B	R ¹	-M-
2-54		N	CH	CH			
2-55		N	CH	CH			
2-56		N	CH	CH			
2-57		N	CH	CH			
2-58		N	CH	CH			
2-59		N	CH	CH			
2-60		N	CH	CH			
2-61		N	CH	CF			
2-62		N	CH	CF			
2-63		N	CH	CF			

Соед. №	R ^A	X ¹	X ²	X ³	R ^B	R ¹	-M-
2-64		N	N	CH			

* точка присоединения к R¹

Соединения в таблице 2 поименованы:

2-1: 2-{4-[2-(диметиламино)этокси]-4-[4-(2-этоксипиридин-3-ил)фенил]пиперидин-1-ил}-5-(трифторметил)бензонитрил;

2-2: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[4-(2-этоксипиридин-3-ил)фенил]пиперидин-4-ил-N-[2-(диметиламино)этил]карбамат;

2-3: 3-амино-N-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[4-(2-этоксипиридин-3-ил)фенил]пиперидин-4-ил} пропанамид;

2-4: 3-амино-N-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил} пиперидин-4-ил} пропанамид;

2-5: N-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил} пиперидин-4-ил}-3-(метиламино)пропанамид;

2-6: (3R)-N-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил} пиперидин-4-ил} пирролидин-3-карбоксамид;

2-7: (3R)-N-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил} пиперидин-4-ил}-1-метилпирролидин-3-карбоксамид;

2-8: (3S)-N-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил} пиперидин-4-ил} пирролидин-3-карбоксамид;

2-9: (3S)-N-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил} пиперидин-4-ил}-1-метилпирролидин-3-карбоксамид;

2-10: N-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил} пиперидин-4-ил}-3-(диметиламино)пропанамид;

2-11: (2S)-N-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[4-(2-этоксипиридин-3-ил)фенил]пиперидин-4-ил}-1-метилпирролидин-2-карбоксамид;

2-12: (3R)-1-метилпирролидин-3-ил-N-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[4-(2-этоксипиридин-3-ил)фенил]пиперидин-4-ил} карбамат;

2-13: (3S)-1-метилпирролидин-3-ил-N-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[4-(2-этоксипиридин-3-ил)фенил]пиперидин-4-ил} карбамат;

2-14: 2-(4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-4-[(2-гидроксиэтил)амино]пиперидин-1-ил)-5-(трифторметил)бензонитрил;

2-15: 2-(4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-4-[[2-(метиламино)этил]амино]пиперидин-1-ил)-5-(трифторметил)бензонитрил;

2-16: N-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[4-(2-этоксипиридин-3-ил)фенил]пиперидин-4-ил}-1-метилазетидин-3-карбоксамид;

- 2-17:** (2R)-N-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[4-(2-этоксипиридин-3-ил)фенил]пиперидин-4-ил}-1-метилпирролидин-2-карбоксамид;
- 2-18:** (3S)-1-метилпирролидин-3-ил-N-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил} пиперидин-4-ил} карбамат;
- 2-19:** 1-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил} пиперидин-4-ил}-3-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]мочевина;
- 2-20:** 1-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил} пиперидин-4-ил}-3-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]мочевина;
- 2-21:** (3R)-N-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил} пиперидин-4-ил}-3-(метиламино)пирролидин-1-карбоксамид;
- 2-22:** (3R)-1-метилпирролидин-3-ил-N-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил} пиперидин-4-ил} карбамат;
- 2-23:** N-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил} пиперидин-4-ил}-3-(метиламино)азетидин-1-карбоксамид;
- 2-24:** (3S)-N-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил} пиперидин-4-ил}-3-(метиламино)пирролидин-1-карбоксамид;
- 2-25:** N-[1-(4-хлор-2-цианофенил)-4-[6-(2-этоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-ил]-1-метилазетидин-3-карбоксамид;
- 2-26:** N-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил} пиперидин-4-ил}-2-(диметиламино)ацетамид;
- 2-27:** (3S)-N-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-этоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-ил}-1-метилпирролидин-3-карбоксамид;
- 2-28:** (3S)-N-[1-(4-хлор-2-цианофенил)-4-[6-(2-этоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-ил]-1-метилпирролидин-3-карбоксамид;
- 2-29:** (3R)-N-[1-(4-хлор-2-цианофенил)-4-[6-(2-этоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-ил]-1-метилпирролидин-3-карбоксамид;
- 2-30:** N-[1-(4-хлор-2-цианофенил)-4-[6-(2-этоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-ил]-3-(диметиламино)пропанамид;
- 2-31:** N-[1-(4-хлор-2-цианофенил)-4-[6-(2-этоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-ил]-2-(диметиламино)ацетамид;
- 2-32:** N-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил} пиперидин-4-ил}-1-метилазетидин-3-карбоксамид;
- 2-33:** (3R)-N-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-этоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-ил}-1-метилпирролидин-3-карбоксамид;
- 2-34:** N-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-этоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-ил}-2-(диметиламино)ацетамид;
- 2-35:** N-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-этоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-ил}-1-метилазетидин-3-карбоксамид;
- 2-36:** N-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-этоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-ил}-3-(диметиламино)пропанамид;

2-37: N-[1-(4-хлор-2-цианофенил)-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}]пиперидин-4-ил]-1-метилазетидин-3-карбоксамид;

2-38: N-[1-(4-хлор-2-цианофенил)-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}]пиперидин-4-ил]-2-(диметиламино)ацетамид;

2-39: (3S)-N-[1-(4-хлор-2-цианофенил)-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}]пиперидин-4-ил]-1-метилпирролидин-3-карбоксамид;

2-40: N-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-метокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}]пиперидин-4-ил}-1-метилазетидин-3-карбоксамид;

2-41: (3R)-1-метилпирролидин-3-ил-N-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-метил-1Н-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]}пиперидин-4-ил}карбамат;

2-42: (3S)-1-метилпирролидин-3-ил-N-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-метил-1Н-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]}пиперидин-4-ил}карбамат;

2-43: 1-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-метил-1Н-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]}пиперидин-4-ил}-3-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]мочевина;

2-44: (3S)-N-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-метил-1Н-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]}пиперидин-4-ил}пирролидин-3-карбоксамид;

2-45: N-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-метил-1Н-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]}пиперидин-4-ил}-1-метилазетидин-3-карбоксамид;

2-46: (3S)-N-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-метил-1Н-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]}пиперидин-4-ил}-1-метилпирролидин-3-карбоксамид;

2-47: (3R)-N-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-метил-1Н-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]}пиперидин-4-ил}-1-метилпирролидин-3-карбоксамид;

2-48: 1-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-метил-1Н-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]}пиперидин-4-ил}-3-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]мочевина;

2-49: (3S)-1-метилпирролидин-3-ил-N-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[5-фтор-6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]}пиперидин-4-ил}карбамат;

2-50: (3R)-1-метилпирролидин-3-ил-N-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[5-фтор-6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]}пиперидин-4-ил}карбамат;

2-51: 1-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[5-фтор-6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]}пиперидин-4-ил}-3-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]мочевина;

2-52: 1-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[5-фтор-6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]}пиперидин-4-ил}-3-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]мочевина;

2-53: (3S)-1-метилпирролидин-3-ил-N-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]}пиперидин-4-ил}карбамат;

2-54: (3R)-1-метилпирролидин-3-ил-N-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]}пиперидин-4-ил}карбамат;

2-55: 1-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]}пиперидин-4-ил}-3-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]мочевина;

- 2-56:** 1-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-ил}-3-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]мочевина;
- 2-57:** 2-(диметиламино)этил-N-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-ил}карбамат;
- 2-58:** 1-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-ил}-3-[2-(диметиламино)этил]мочевина;
- 2-59:** 1-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-ил}-3-(1-метилазетидин-3-ил)мочевина;
- 2-60:** (3R)-N-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-ил}-1-метилпирролидин-3-карбоксамид;
- 2-61:** N-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[5-фтор-6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-ил}-2-(диметиламино)ацетамид;
- 2-62:** N-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[5-фтор-6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-ил}-3-(диметиламино)пропанамид;
- 2-63:** N-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[5-фтор-6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-ил}-3-(метиламино)пропанамид;
- 2-64:** N-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-этоксипиридин-3-ил)пиридазин-3-ил]пиперидин-4-ил}-3-(диметиламино)пропанамид.

Согласно одному аспекту описанные в настоящем документе соединения находятся в форме фармацевтически приемлемых солей. Кроме того, в объем настоящего раскрытия включены активные метаболиты указанных соединений, обладающие тем же типом активности. В дополнение, описанные в настоящем документе соединения могут существовать как в несольватированных, так и в сольватированных формах с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и т. п. Считается, что сольватированные формы соединений, представленные в настоящем документе, также раскрыты в настоящем документе.

Используемый в настоящем документе термин «фармацевтически приемлемый» относится к веществу, такому как носитель или разбавитель, которое не отменяет биологической активности или свойств соединения и является сравнительно нетоксичным, т. е. такое вещество вводится индивидууму, не вызывая нежелательных биологических эффектов или не взаимодействуя отрицательным образом с любым из компонентов композиции, в которой оно содержится.

Термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к форме терапевтически активного средства, которая состоит из катионной формы терапевтически активного средства в сочетании с подходящим анионом, или, согласно альтернативным вариантам осуществления, из анионной формы терапевтически активного средства в сочетании 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, как правило, обладают лучшей растворимостью и быстрее растворяются в желудочном и кишечном соках, чем неионогенные соединения, а потому применимы в твердых лекарственных формах. Кроме того, поскольку их растворимость обычно зависит от рН, возможно селективное растворение в той или иной части кишечного тракта, и этой способностью можно управлять в качестве одного аспекта осуществления отсроченного и замедленного высвобождения. Кроме того, поскольку солеобразующая молекула может находиться в равновесии с нейтральной формой, может корректироваться прохождение через биологические мембраны.

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтически приемлемые соли получают путем осуществления взаимодействия соединения формулы (I) с кислотой. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) (т. е. форма свободного основания) является основным и взаимодействует 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-нафтольную 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); капроновую кислоту (гексановую кислоту); каприловую кислоту (октановую кислоту); карбоновую кислоту; коричную кислоту; лимонную кислоту; цикламовую кислоту; додецилсерную кислоту; этан-1,2-дисульфоновую кислоту; этансульфоновую кислоту; муравьиную кислоту; фумаровую кислоту; галактаровую кислоту; гентизиновую кислоту; глюкогоптоновую кислоту (D); глюконовую кислоту (D); глюкуроновую кислоту (D); глутаминовую кислоту; глутаровую кислоту; глицерофосфорную кислоту; гликолевую кислоту; гиппуровую кислоту; изомасляную кислоту; молочную 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; олеиновую кислоту; шавелевую кислоту; пальмитиновую кислоту; памовую кислоту; фосфорную кислоту; пропионовую кислоту; пироглутаминовую кислоту (- L); салициловую кислоту; себациновую кислоту; стеариновую кислоту; янтарную кислоту; серную кислоту; винную кислоту (+ L); тиоциановую кислоту; толуолсульфоновую кислоту (*para*-); и ундециленовую кислоту.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) получают в виде хлоридной соли, сульфатной соли, бромидной соли, мезилатной соли, малеатной соли, цитратной соли или фосфатной соли.

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтически приемлемые соли получают путем осуществления взаимодействия соединения формулы (I) с основанием.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) является кислым и взаимодействует с основанием. В таких случаях кислый протон соединения формулы (I) замещается ионом металла, например, ионом лития, натрия, калия, магния, кальция или алюминия. В некоторых случаях описанные в настоящем документе соединения образуют координационные связи с органическим основанием, таким как без ограничения этаноламин, диэтанолламин, триэтанолламин, трометамин, меглумин, N-метилглюкамин, дициклогексиламин, трис(гидрокси метил)метиламин. В других случаях описанные в настоящем документе соединения формируют соли с аминокислотами, такими как без ограничения аргинин, лизин и т. п. Приемлемые неорганические основания, используемые для формирования солей с соединениями, которые содержат кислый протон, включают в себя без ограничения гидроксид алюминия, гидроксид кальция, гидроксид калия, карбонат натрия, карбонат калия, гидроксид натрия, гидроксид лития и т. п. Согласно некоторым вариантам осуществления представленные в настоящем документе соединения получают в виде натриевой соли, кальциевой соли, калиевой соли, магниевой соли, меглуминовой соли, N-метилглюкаминовой соли или аммониевой соли.

Следует понимать, что ссылка на фармацевтически приемлемую соль включает в себя формы с добавлением растворителя. Согласно некоторым вариантам осуществления сольваты содержат стехиометрические или нестехиометрические количества растворителя и формируются в процессе кристаллизации с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и т. п. Гидраты формируются в том случае, когда растворителем является вода, или алкоголяты формируются в том случае, когда растворителем является спирт. Сольваты описанных в настоящем документе соединений получают удобным способом или формируются в ходе процессов, описанных в настоящем документе. Кроме того, представленные в настоящем документе соединения необязательно существуют как в несольватированных, так и в сольватированных формах.

Способы и лекарственные формы, описанные в настоящем документе, включают в себя использование N-оксидов (при необходимости) или фармацевтически приемлемых солей соединений, имеющих структуру формулы (I), а также активных метаболитов указанных соединений, обладающих тем же типом активности.

Согласно некоторым вариантам осуществления области на органических радикалах (например, алкильных группах, ароматических кольцах) соединений формулы (I) подвержены различным метаболическим реакциям. Введение подходящих заместителей на органические радикалы будет уменьшать, минимизировать или устранять осуществление такого пути метаболизма. Согласно частным вариантам осуществления приведенным исключительно в качестве примера заместителем, подходящим для уменьшения или устранения подверженности ароматического кольца к метаболическим реакциям, является галоген, дейтерий, алкильная группа, галогеналкильная группа или дейтероалкильная группа.

Согласно другому варианту осуществления описанные в настоящем документе соединения являются изотопно-мечеными (например, радиоактивным изотопом) или

мечеными иными средствами, включая без ограничения использование хромофоров или флуоресцентных фрагментов, биолюминесцентных меток или хемилуминесцентных меток.

Описанные в настоящем документе соединения включают в себя изотопно-меченые соединения, которые идентичны соединениям, перечисленным в различных формулах и структурах, представленных в настоящем документе, за исключением того факта, что один или несколько атомов заменены атомом с атомной массой или массовым числом, отличными от атомной массы или массового числа, обычно встречающихся в природе. Примеры изотопов, которые могут быть включены в состав соединений согласно настоящему изобретению, включают в себя изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, серы, фтора, хлора, йода, фосфора, такие как например ^2H , ^3H , ^{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 документе изотопно-меченые соединения, например, такие, в состав которых включены радиоактивные изотопы, такие как ^3H и ^{14}C , применимы для лекарственного средства и/или методов анализа распределения субстрата в тканях. Согласно одному аспекту замещение изотопами, такими как дейтерий, наделяет определенными терапевтическими эффектами, возникающими вследствие большей метаболической стабильности, например, такими как увеличенное время полужизни *in vivo* или сниженные требования к дозировке.

Согласно некоторым вариантам осуществления, соединения формулы (I) содержат один или несколько стереоцентров, и каждый стереоцентр независимо находится либо в *R*, либо в *S* конфигурации. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) находится в *R* конфигурации. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) находится в *S* конфигурации. Соединения, представленные в настоящем документе, включают в себя все диастереоизомерные, отдельные энантиомерные, атропоизомерные и эпимерные формы, а также их соответствующие смеси. Соединения и способы, представленные в настоящем документе, включают в себя все *цис*-, *транс*-, *син*-, *entgegen* (*E*), и *zusammen* (*Z*) изомеры, а также их соответствующие смеси.

При желании, отдельные стереоизомеры получают такими способами, как стереоселективный синтез и/или разделение стереоизомеров на хиральных хроматографических колонках, или разделение диастереоизомеров на нехиральных или хиральных хроматографических колонках, или кристаллизация и перекристаллизация в подходящем растворителе или смеси растворителей. Согласно определенным вариантам осуществления, соединения формулы (I) получают в виде их отдельных стереоизомеров путем осуществления взаимодействия рацемической смеси соединения с оптически активным расщепляющим агентом с формированием пары диастереоизомерных соединений/солей, разделения диастереоизомеров и восстановления оптически чистых отдельных энантиомеров. Согласно некоторым вариантам осуществления разделение отдельных энантиомеров проводят с использованием ковалентных диастереоизомерных производных соединений, описанных в настоящем документе. Согласно другому варианту осуществления диастереоизомеры разделяют методиками сепарации/разделения,

основанными на разнице в растворимости. Согласно другим вариантам осуществления разделение стереоизомеров проводят методом хроматографии или путем формирования диастереоизомерных солей и разделения путем перекристаллизации или хроматографии, или любого их сочетания (Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley And Sons, Inc., 1981). Согласно некоторым вариантам осуществления стереоизомеры получают путем стереоселективного синтеза.

Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе соединения получают в виде пролекарств. Термин «пролекарство» относится к средству, которое преобразуется *in vivo* в исходное лекарство. Пролекарства часто применимы, поскольку в некоторых ситуациях их легче вводить, чем исходное лекарство. Например, они обладают биодоступностью при пероральном введении, тогда как исходное лекарство ею не обладает. В качестве дополнения или альтернативы, пролекарство также обладает улучшенной растворимостью в фармацевтических композициях по сравнению с исходным лекарством. Согласно некоторым вариантам осуществления исполнение в виде пролекарства увеличивает эффективную растворимость в воде. Примером пролекарства без ограничения является описанное в настоящем документе соединение, которое вводится в виде сложного эфира («пролекарства»), но затем метаболически гидролизуется с получением активного вещества. Дополнительным примером пролекарства является короткий пептид (полиаминокислота), связанный с кислой группой, где пептид метаболизируется с высвобождением активного фрагмента. Согласно определенным вариантам осуществления после введения *in vivo* пролекарство химически преобразуется до биологически, фармацевтически или терапевтически активной формы соединения согласно настоящему изобретению. Согласно определенным вариантам осуществления пролекарство ферментативно метаболизируется в ходе одной или нескольких стадий или процессов до биологически, фармацевтически или терапевтически активной формы соединения согласно настоящему изобретению.

Пролекарства описанных в настоящем документе соединений 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, конъюгаты аминокислот, сложные фосфатные эфиры и сложные сульфонатные эфиры (см., например, документы Design of Prodrugs, Bundgaard, A. Ed., Elsevier, 1985 и 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, каждый из которых включен в настоящий документ посредством ссылки). Согласно некоторым вариантам осуществления для формирования пролекарства в раскрытых в настоящем документе соединениях используется гидроксильная группа, причем гидроксильная группа включена в состав сложного ацилоксиалкильного эфира, сложного алкоксикарбонилоксиалкильного эфира, сложного алкильного эфира, сложного

арильного эфира, сложного фосфатного эфира, сложного эфира сахара, простого эфира и т. п. Согласно некоторым вариантам осуществления гидроксильная группа в раскрытых в настоящем документе соединениях представляет собой пролекарство, где гидроксил в дальнейшем метаболизируется *in vivo* с получением карбоксикислотной группы. Согласно некоторым вариантам осуществления карбоксильная группа используется для получения сложного эфира или амида (т. е. пролекарства), который в дальнейшем метаболизируется *in vivo* с получением карбоксикислотной группы. Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе соединения получают в виде пролекарств, являющихся сложными алкильными эфирами.

Пролекарственные формы соединений, описанных в настоящем документе, где пролекарство метаболизируется *in vivo* с получением соединения формулы (I), представленного в настоящем документе, включены в объем настоящего изобретения. В некоторых случаях, некоторые из описанных в настоящем документе соединений представляют собой пролекарство для другого производного или активного соединения.

Согласно некоторым вариантам осуществления любая из гидроксильной(ых) группы(групп), аминогруппы(групп) и/или карбоксильной(ых) кислотной(ых) группы(групп) соответствующим образом функционализована с получением пролекарственного фрагмента. Согласно некоторым вариантам осуществления пролекарственный фрагмент представляет собой фрагмент описан выше.

Согласно дополнительным или другим вариантам осуществления описанные в настоящем документе соединения метаболизируются после введения в нуждающийся в этом организм с получением метаболита, который затем используется для получения целевого эффекта, включая целевой терапевтический эффект.

«Метаболит» соединения, раскрытого в настоящем документе, представляет собой производное соединения, которое образуется при метаболизме указанного соединения. Термин «активный метаболит» относится к биологически активному производному соединения, которое образуется при метаболизме указанного соединения. Используемый в настоящем документе термин «метаболизированный» относится к сумме процессов (включая без ограничения реакции гидролиза и реакции, катализируемые ферментами), посредством которых конкретное вещество изменяется в организме. Таким образом, ферменты могут продуцировать специфические структурные изменения в соединении. Например, цитохром P450 катализирует целый ряд окислительных и восстановительных реакций, тогда как уридиндифосфатглюкурозилтрансферазы катализируют перенос активированной молекулы глюкуроновой кислоты на ароматические спирты, алифатические спирты, карбоновые кислоты, амины и свободные сульфгидрильные группы. Метаболиты соединений, раскрытых в настоящем документе, необязательно идентифицируют либо путем введения соединений хозяину и анализа образцов тканей хозяина, либо путем инкубирования соединений с клетками печени *in vitro* и анализа полученных в результате соединений.

Синтез соединений

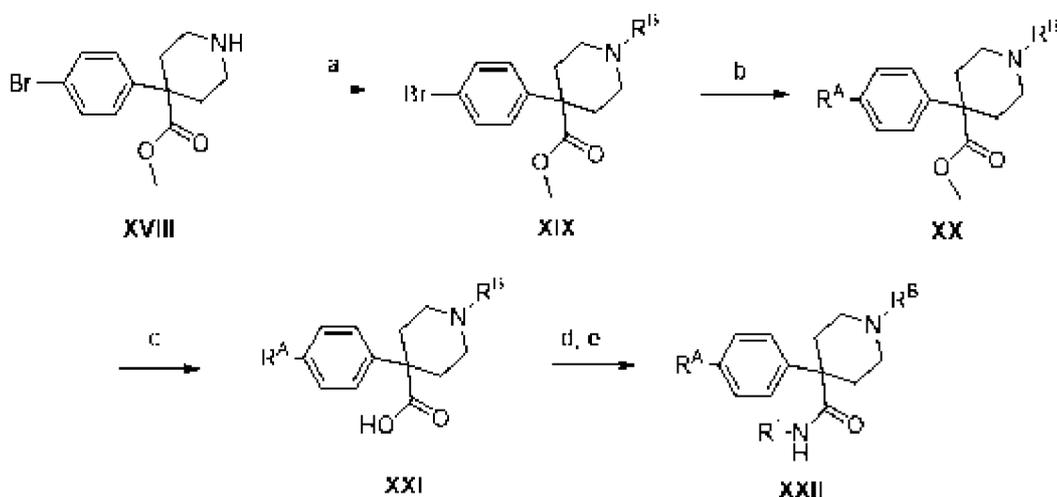
Соединения формулы (I), описанные в настоящем документе, синтезировали с использованием стандартных методик синтеза или с использованием способов, известных из уровня техники, в комбинации со способами, описанными в настоящем документе.

Если не указано иное, то применялись традиционные способы масс-спектрометрии, ЯМР, HPLC, химии белков, биохимии, технологии рекомбинантных ДНК и фармакологии.

Соединения получают с использованием стандартных методик органической химии, таких как описанные, например, в документе March's Advanced Organic Chemistry, 6th Edition, John Wiley and Sons, Inc. Для синтетических трансформаций, описанных в настоящем документе, могут использоваться альтернативные реакционные условия, такие как варьирование растворителя, температуры реакции, продолжительности реакции, а также различных химических реагентов и других реакционных условий.

Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе соединения получают, как описано на схеме А.

Схема А

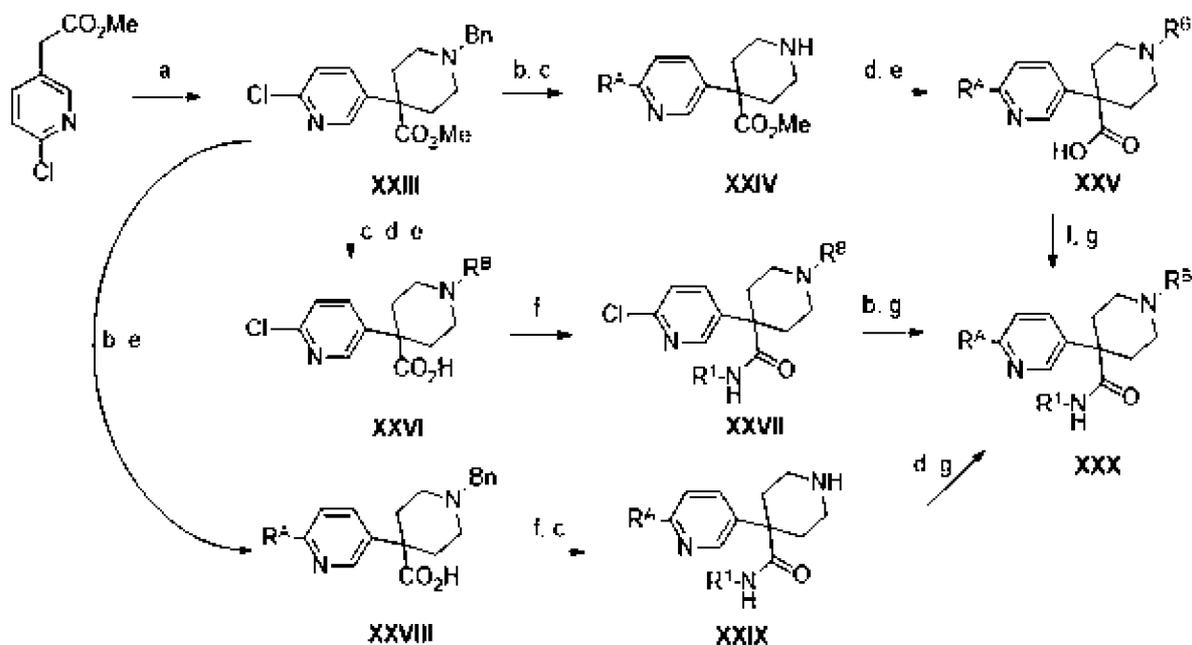


a) $R^{13}X$, Pd(II), или $R^{13}X$, DIEA; b) $R^A B(OH)_2$, Pd(DIBPF)Cl₂, K₂CO₃, диоксан/H₂O; c) LiOH, EtOH; d) $R^1 NH_2$, HATU, TEA; e) снятие защиты

Коммерчески доступное соединение XVIII преобразуют до соединения XIX путем проведения либо стандартной реакции S_NAr с R^BX, либо реакции кросс-сочетания по Бухвальду-Хартвигу с R^BX. Затем, путем введения R^A посредством реакции сочетания по Сузуки-Мияура с R^AB(OH)₂ или посредством сочетания по Стилле с R^ASnBu₃ получают соединение XX. Путем гидролиза сложного эфира до кислоты XXI с последующей реакцией HATU-опосредованного амидного сочетания с R¹NH₂ получают конечное соединение XXII. Если R¹ содержит защитную группу, то проводится дополнительная стадия снятия защиты с получением соединения XXII.

Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе соединения получают, как описано на схеме В.

Схема В

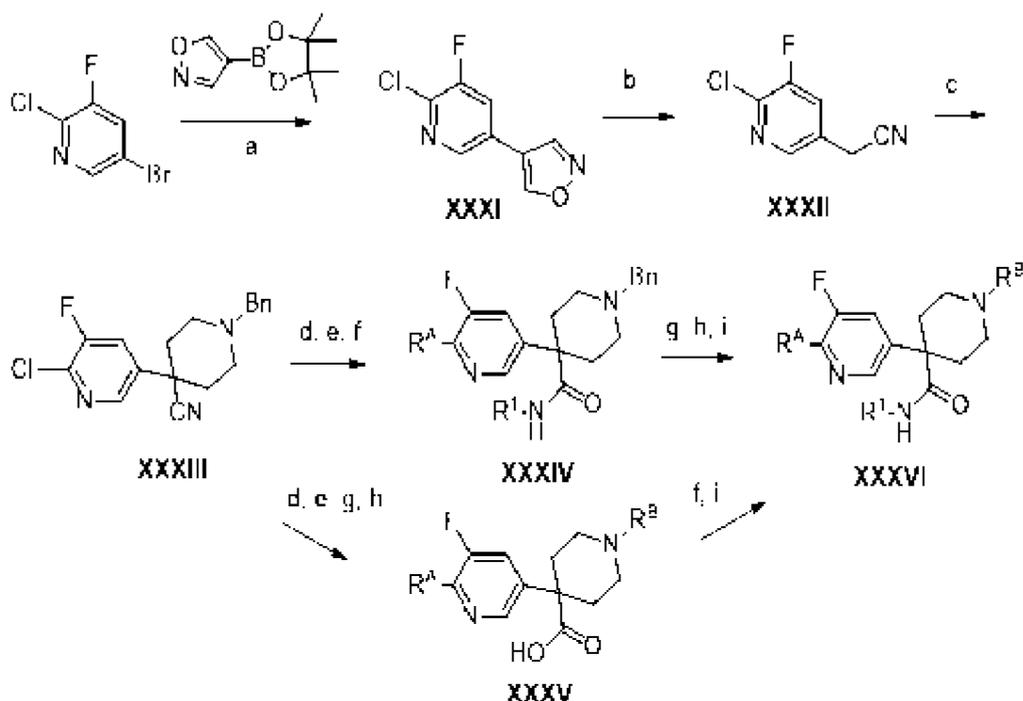


а) *N*-бензил-2-бром-*N*-(2-бромэтил)этан-1-амин, KOH; б) $R^A B(OH)_2$, Pd(DtBPF)Cl₂, K₂CO₃, диоксан/H₂O; в) Pd(OH)₂, Pd/C, H₂; д) R^BX, DILA или R^BX, Pd(II); е) LiOH, MeOH; ф) R¹NH₂, HATU, TLA; г) снятие защиты

Метил-2-(6-хлорпиридин-3-ил)ацетат успешно претерпевает одnoreакторное взаимодействие с *N*-бензил-2-бром-*N*-(2-бромэтил)этан-1-амином в присутствии сильного неорганического основания, такого как KOH, с получением пиперидинильного промежуточного соединения XXIII. Затем, путем введения R^A посредством реакции сочетания по Сузуки-Мияура с R^AB(OH)₂ и последующего дебензилирования получают соединение XXIV. R^B вводят либо путем стандартной реакции S_NAr с R^BX, либо путем реакции кросс-сочетания по Бухвальду-Хартвигу с R^BX и последующего гидролиза с получением кислоты XXV. Вариации R¹ в конечном соединении XXX достаются путем HATU-опосредованной реакции сочетания с R¹NH₂. Используя промежуточное соединение XXIII в качестве исходного вещества, введение 5- и 6-членных ароматических колец R^A (XXVI-XXVII-XXX) и различных R^B (XXVIII-XXIX-XXX) проводят путем изменения последовательности реакций, описанной на схеме. Если R¹ содержит защитную группу, то проводится дополнительная стадия снятия защиты с получением соединения XX.

Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе соединения получают, как описано на схеме С.

Схема С

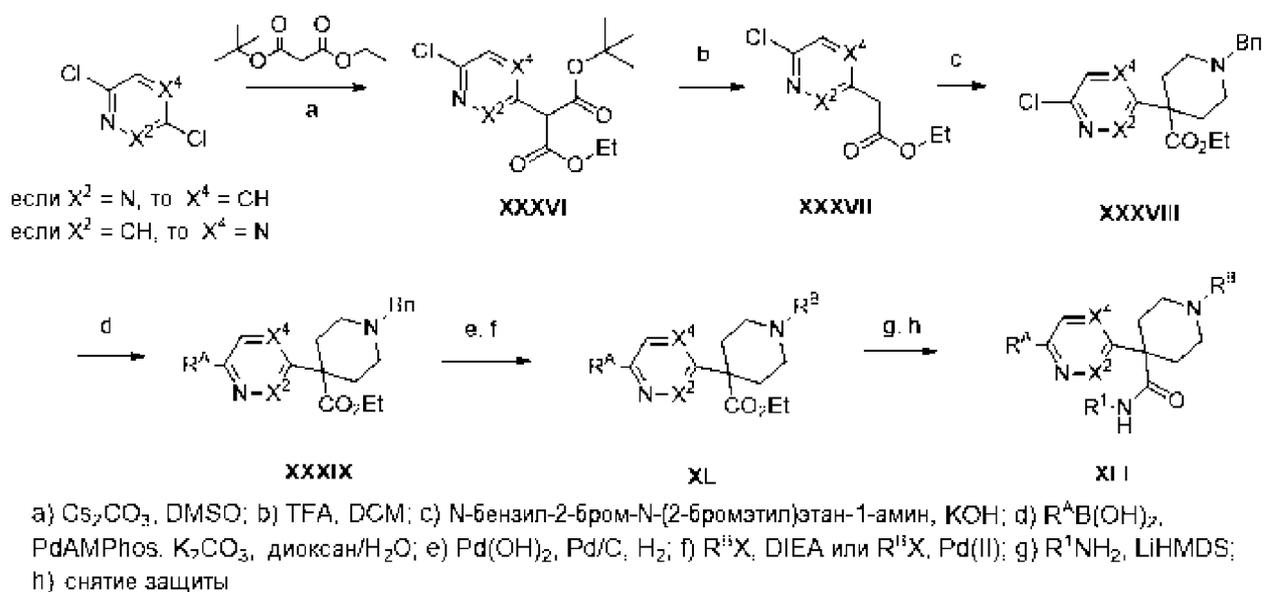


a) Pd(DTBPF)Cl₂, KF, DMSO/H₂O; b) KF, MeOH/H₂O; c) N-бензил-2-бром-N-(2-бромэтил)этан-1-амин, KOH; d) R^AB(OH)₂, PdAMI²hos, K₂CO₃, диоксан/H₂O; e) KOH, I₂O₁₁, H₂O; f) R¹NH₂, HATU, TEA; g) Pd(OH)₂, Pd/C, H₂; h) R^BX, DIEA или R^BX, Pd(II); i) снятие защиты

Цианометилирование 5-бром-2-хлор-3-фторпиридина до соединения **XXXII** успешно проводят посредством реакции сочетания по Сузуки-Мияура с пинаколовым эфиром изоксазол-4-бороновой кислоты, индуцированного основанием фрагментирования и деформирувания. Азотсодержащий гетероцикл **XXXIII** получают путем циклоконденсации соединения **XXXII** с N-бензил-2-бром-N-(2-бромэтил)этан-1-амином в сильнощелочной среде. Используя промежуточное соединение **XXXIII** в качестве исходного вещества, введение различных R^B и R¹ в конечное соединение **XXXVI** проводят через промежуточные соединения **XXXIV** и **XXXV**, соответственно. Реакционные условия для каждого пути сходны с условиями, описанными на предыдущей схеме. Если R¹ содержит защитную группу, то проводится дополнительная стадия снятия защиты с получением **XXXVI**.

Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе соединения получают, как описано на схеме D.

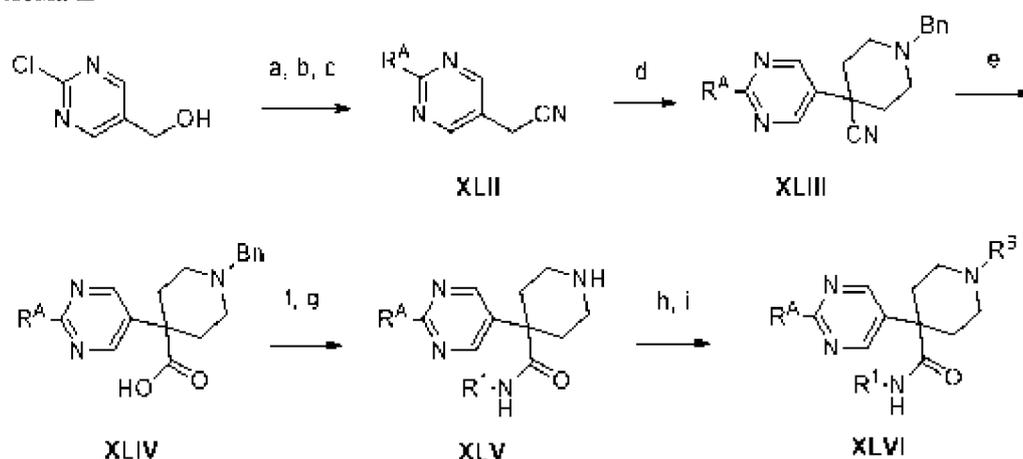
Схема D



Дихлорпиридазин или дихлорпиразин преобразуют до ацетата **XXXVII** путем формирования аддукта с малонатом и последующего удаления *tert*-бутилокси-карбонильной группы в кислых условиях. Используя соединение **XXXVII** в качестве исходного вещества, промежуточное соединение **XL** получают способом, сходным с описанным на схеме В. По причине химической нестабильности кислоты в соединении **XL**, сразу вводится амидная связь посредством реакции S_N2 сложного эфира с $R^1 NH_2/LiHMDS$. Если R^1 содержит защитную группу, то проводится дополнительная стадия снятия защиты с получением **XLI**.

Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе соединения получают, как описано на схеме Е.

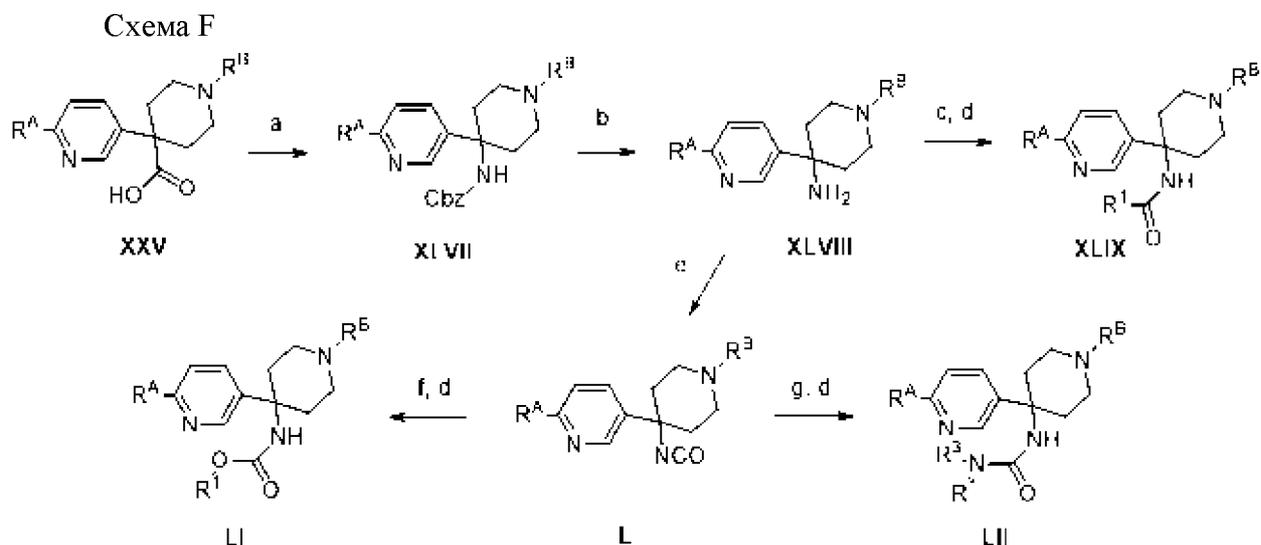
Схема Е



Цианометил-замещенный пиримидин **XLII** получают в трехстадийной последовательности реакций сочетания по Сузуки, метилирования и цианирования. Используя в качестве исходного вещества соединение **XLII**, конечное соединение **XLVI**

получают способом, сходным с описанным на схеме С. Если R^1 содержит защитную группу, то проводится дополнительная стадия снятия защиты с получением XLVI.

Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе соединения получают, как описано на схеме F.



- a) DPPA, TEA, толуол, ВпОН. 4Å MS ; b) Pd(OH)₂, Pd/C, H₂; c) R¹NH₂, HATU, TEA;
d) снятие защиты e) трифосген, толуол f) R¹OH, 4Å MS; g) R¹R³NH, TEA, толуол

Путем перегруппировки Курциуса в реакции соединения XXV с дифенилфосфорилазидом (DPPA) получают промежуточное соединение-изоцианат, которое перехватывает бензиловый спирт *in situ* с получением соединения XLVII. Путем снятия защиты с соединения XLVIII с последующей HATU-опосредованной реакцией сочетания с R¹NH₂ получают конечное соединение XLIX. Изоцианат L, полученный из соединения XLVIII, претерпевает реакцию S_N2 с различными нуклеофидами, такими как спирты (R¹OH) и амины (R¹R³NH), с получением карбаматных (LI) или мочевиновых (LII) производных, соответственно. Если R¹ в соединении XLIX, LI и LII содержит защитную группу, то для получения конечного продукта требуется дополнительная стадия снятия защиты.

Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе соединения аге синтезируют, как отражено в разделе «Примеры».

Некоторая терминология

Если не указано иное, то следующие термины, используемые в настоящей заявке, характеризуются представленными ниже определениями. Использование термина «включая», а также других форм, таких как «включают», «включает» и «включали» не является ограничивающим. Используемые в настоящем документе заголовки разделов приведены исключительно с организационными целями и не должны истолковываться как ограничивающие описанный объект изобретения.

Используемый в настоящем документе C₁-C_x включает в себя C₁-C₂, C₁-C₃ ... C₁-C_x. Исключительно в качестве примера, группа, обозначенная как «C₁-C₆», означает, что в фрагменте содержится 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, исключительно в качестве примера, «С₁-С₄ алкил» означает, что в алкильной группе содержится от одного до четырех атомов углерода, т. е. алкильная группа выбрана из метила, этила, пропила, изопропила, *n*-бутила, изобутила, *втор*-бутила и *трет*-бутила.

«Алкильная» группа относится к алифатической углеводородной группе. Алкильная группа является разветвленной или неразветвленной. Согласно некоторым вариантам осуществления «алкильная» группа содержит от 1 до 10 атомов углерода, т. е. С₁-С₁₀алкил. В случае каждого появления в настоящем документе, численный диапазон, такой как «от 1 до 10» относится к каждому целому числу в данном диапазоне; например, «от 1 до 10 атомов углерода» означает, что алкильная группа состоит из 1 атома углерода, 2 атомов углерода, 3 атомов углерода, и т. д., до 10 атомов углерода включительно, хотя настоящее определение также охватывает случай появления термина «алкил», для которого численный диапазон не указан. Согласно некоторым вариантам осуществления алкил представляет собой С₁-С₆алкил. Согласно одному аспекту алкил представляет собой метил, этил, пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, *втор*-бутил или *трет*-бутил. Типичные алкильные группы включают в себя без какого-либо ограничения метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил, пентил, неопентил или гексил.

«Алкиленовая» группа относится к двухвалентному алкильному радикалу. Любая из упомянутых выше одновалентных алкильных групп могут представлять собой алкилен после удаления второго атома водорода у алкила. Согласно некоторым вариантам осуществления алкилен представляет собой С₁-С₆алкилен. Согласно другим вариантам осуществления алкилен представляет собой С₁-С₄алкилен. Типичные алкиленовые группы включают в себя без ограничения -СН₂-, -СН₂СН₂-, -СН₂СН₂СН₂-, -СН₂СН₂СН₂СН₂-, и т. п. Согласно некоторым вариантам осуществления алкилен представляет собой -СН₂-.

«Алкоксигруппа» относится к группе (алкил)О-, где значение алкила определено в настоящем документе.

Термин «алкиламин» относится к группе -N(алкил)_xН_y, где x равен 0, и y равен 2, или где x равен 1, и y равен 1, или где x равен 2, и y равен 0.

«Гидроксиалкил» относится к алкилу, у которого один атом водорода заменен гидроксилом. Согласно некоторым вариантам осуществления гидроксиалкил представляет собой С₁-С₄гидроксиалкил. Типичные гидроксиалкильные группы включают в себя без ограничения -СН₂ОН, -СН₂СН₂ОН, -СН₂СН₂СН₂ОН, -СН₂СН₂СН₂СН₂ОН, и т. п.

«Аминоалкил» относится к алкилу, у которого один атом водорода заменен амином. Согласно некоторым вариантам осуществления аминоалкил представляет собой С₁-С₄аминоалкил. Типичные аминоалкильные группы включают в себя без ограничения -СН₂NH₂, -СН₂СН₂NH₂, -СН₂СН₂СН₂NH₂, -СН₂СН₂СН₂СН₂NH₂, и т. п.

Термин «алкенил» относится к типу алкильной группы, в которой присутствует по меньшей мере одна углерод-углеродная двойная связь. Согласно одному варианту осуществления алкенильная группа характеризуется формулой -C(R)=CR₂, где R относится к оставшимся частям алкенильной группы, которые могут быть одинаковыми или

различными. Согласно некоторым вариантам осуществления R представляет собой H или алкил. Согласно некоторым вариантам 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 $-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, $-\text{CH}=\text{CHCH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_3$ и $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$.

Термин «алкинил» относится к типу алкильной группы, в которой присутствует по меньшей мере одна углерод-углеродная тройная связь. Согласно одному варианту осуществления алкинильная группа характеризуется формулой $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}$, где R относится к оставшимся частям алкинильной группы. Согласно некоторым вариантам осуществления R представляет собой H или алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления алкинил выбран из этинила, пропинила, бутинила, пентинила, гексинила, и т. п. Неограничивающие примеры алкинильной группы включают в себя $-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}\equiv\text{CCH}_3$, $-\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$.

Термин «гетероалкил» относится к алкильной группе, в которой один или несколько скелетных атомов алкила выбраны из атома, отличного от атома углерода, например, кислорода, азота (например, $-\text{NH}-$, $-\text{N}(\text{алкил})-$), серы и их комбинаций. Гетероалкил присоединен к оставшейся части молекулы по атому углерода гетероалкила. Согласно одному аспекту гетероалкил представляет собой C_1 - C_6 гетероалкил.

Термин «ароматический» относится к плоскому кольцу, характеризующемуся делокализованной π -электронной системой, содержащей $4n+2$ π электронов, где n равен целому числу. Термин «ароматический» включает в себя как карбоциклические арильные («арильные», например, фенил), так и гетероциклические арильные (или «гетероарильные» или «гетероароматические») группы (например, пиридин). Термин включает в себя моноциклические или конденсированные полициклические (т. е. кольца с общими парами смежных атомов углерода) группы.

Термин «карбоциклический» или «карбоцикл» относится к кольцу или системе колец, где все формирующие каркас атомы представляют собой атомы углерода. Таким образом, термин отличает карбоциклические от «гетероциклических» колец или «гетероциклов», в которых каркас кольца содержит по меньшей мере один атом, который отличен от атома углерода. Согласно некоторым вариантам осуществления карбоцикл представляет собой моноциклический карбоцикл или бициклический карбоцикл. Согласно некоторым вариантам осуществления карбоцикл представляет собой моноциклический карбоцикл. Карбоциклы являются неароматическими или ароматическими. Неароматические карбоциклы являются насыщенными или частично ненасыщенными. Согласно некоторым вариантам осуществления карбоцикл представляет собой бициклический карбоцикл. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере одно из двух колец бициклического карбоцикла является ароматическим. Согласно некоторым вариантам осуществления оба кольца бициклического карбоцикла являются ароматическими. Карбоциклы включают в себя арилы и циклоалкилы.

Используемый в настоящем документе термин «арил» относится к ароматическому кольцу, где каждый из формирующих кольцо атомов представляет собой атом углерода.

Согласно одному аспекту арил представляет собой фенил или нафтил. Согласно некоторым вариантам осуществления арил представляет собой фенил. Согласно некоторым вариантам осуществления арил представляет собой фенил, нафтил, инданил, инденил или тетрагидронафтил. Согласно некоторым вариантам осуществления арил представляет собой C_6 - C_{10} арил. В зависимости от структуры, арильная группа представляет собой монаорадикал или дирадикал (т. е. ариленовую группу).

Термин «циклоалкил» относится к моноциклическому, бициклическому или полициклическому алифатическому неароматическому радикалу, где каждый из формирующих кольцо атомов (т. е. скелетных атомов) представляет собой атом углерода. Согласно некоторым вариантам осуществления циклоалкилы являются спироциклическими или связанными мостиковыми связями соединениями. Согласно некоторым вариантам осуществления циклоалкилы необязательно конденсированы с ароматическим кольцом, и точкой присоединения является атом углерода, который не является атомом углерода ароматического кольца. Циклоалкильные группы включают в себя группы, содержащие от 3 до 10 кольцевых атомов. Согласно некоторым вариантам осуществления циклоалкильные группы выбраны из циклопропила, циклобутила, циклопентил, циклопентенил, циклогексил, циклогексенил, циклогептил, циклооктил, спиро[2.2]пентил, норборнил, норборненил, бикло[1.1.1]пентил, адамантил, норборнил, норборненил, декалинил или 7,7-диметилбицикло[2.2.1]гептанил. Согласно некоторым вариантам осуществления циклоалкил представляет собой C_3 - C_6 циклоалкил. Согласно некоторым вариантам осуществления циклоалкил представляет собой моноциклический циклоалкил. Моноциклические циклоалкилы включают в себя без ограничения циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил. Полициклические циклоалкилы включают в себя, например, адамантил, норборнил (т. е. бицикло[2.2.1]гептанил), норборненил, декалинил, 7,7-диметилбицикло[2.2.1]гептанил, и т. п.

Термин «галогено» или, в качестве альтернативы, «галоген» или «галогенид» означает фтор, хлор, бром или йод. Согласно некоторым вариантам осуществления галогено представляет собой фтор, хлор или бром.

Термин «фторалкил» относится к алкилу, в котором один или несколько атомов водорода заменены атомом фтора. Согласно одному аспекту фторалкил представляет собой C_1 - C_6 фторалкил.

Термин «гетероцикл» или «гетероциклический» относится к гетероароматическим кольцам (также известным как гетероарилы) и гетероциклоалкильным кольцам, содержащим от одного до четырех гетероатомов в кольце (кольцах), где каждый гетероатом в кольце (кольцах) выбран из O, S и N, где каждая гетероциклическая группа содержит от 3 до 10 атомов в кольцевой системе, и при условии, что любое кольцо не содержит два смежных атома O или S. Неароматические гетероциклические группы (также известные как гетероциклоалкилы) включают в себя кольца, содержащие от 3 до 10 атомов в кольцевой системе, и ароматические гетероциклические группы включают в себя кольца, содержащие

от 5 до 10 атомов в 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, азиридилил, азетидинил, оксетанил, тиетанил, гомопиперидинил, оксепанил, тиепанил, оксазепинил, диазепинил, тиазепенил, 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. Приведенные выше группы являются либо С-присоединенными (или С-связанными) или N-присоединенными, где это возможно. Например, группа, полученная из пиррола, включает в себя как пиррол-1-ил (N-присоединенный), так и 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 (=O) фрагментами, как пирролидин-2-он. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере одно из двух колец бициклического гетероцикла является ароматическим. Согласно некоторым вариантам осуществления оба кольца бициклического гетероцикла являются ароматическими.

Термины «гетероарил» или, в качестве альтернативы, «гетероароматический» относится к арильной группе, которая содержит один или несколько кольцевых гетероатомов, выбранных из атомов 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. Бициклические гетероарилы включают в себя индолизин, индол, бензофуран, бензотиофен, индазол, бензимидазол, пурин, хинолизин, хинолин,

изохинолин, циннолин, фталазин, хиназолин, хиноксалин, 1,8-нафтиридин и птеридин. Согласно некоторым вариантам осуществления гетероарил содержит 0-4 атомов N в кольце. Согласно некоторым вариантам осуществления гетероарил содержит 1-4 атома N в кольце. Согласно некоторым вариантам осуществления гетероарил содержит 0-4 атомов N, 0-1 атомов O и 0-1 атомов S в кольце. Согласно некоторым вариантам осуществления гетероарил содержит 1-4 атома N, 0-1 атомов O и 0-1 атомов S в кольце. Согласно некоторым вариантам осуществления гетероарил представляет собой C₁-C₉гетероарил. Согласно некоторым вариантам осуществления моноциклический гетероарил представляет собой C₁-C₅гетероарил. Согласно некоторым вариантам осуществления моноциклический гетероарил представляет собой 5-членный или 6-членный гетероарил. Согласно некоторым вариантам осуществления бициклический гетероарил представляет собой C₆-C₉гетероарил.

«Гетероциклоалкильная» группа относится к циклоалкильной группе, которая содержит по меньшей мере один гетероатом, выбранный из атомов азота, кислорода и серы. Согласно некоторым вариантам осуществления гетероциклоалкил конденсирован с арилом или гетероарилом. Согласно некоторым вариантам 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. Термин «гетероциклоалкил» также включает в себя все кольцевые формы углеводов, включая без ограничения моносахариды, дисахариды и олигосахариды. Согласно одному аспекту гетероциклоалкил представляет собой C₂-C₁₀гетероциклоалкил. Согласно другому аспекту, гетероциклоалкил представляет собой C₄-C₁₀гетероциклоалкил. Согласно некоторым вариантам осуществления гетероциклоалкил содержит 0-2 атомов N в кольце. Согласно некоторым вариантам осуществления гетероциклоалкил содержит 0-2 атомов N, 0-2 атомов O и 0-1 атомов S в кольце.

Термин «связь» или «одинарная связь» относится к химической связи между двумя атомами или двумя фрагментами, когда соединенные связью атомы считаются частью большей подструктуры. Согласно одному аспекту описанная в настоящем документе группа представляет собой связь, то указанная группа отсутствует, тем самым делая возможным формирование связи между оставшимися указанными группами.

Термин «фрагмент» относится к конкретному сегменту или функциональной группе молекулы. Химические фрагменты представляют собой общепризнанные химические структурные элементы, внедренные в молекулу или присоединенные к ней.

Термин «необязательно замещенный» или «замещенный» означают, что указанная группа необязательно замещена одной или несколькими дополнительными группами, по отдельности и независимо выбранными из галогена, -CN, -NH₂, -NH(алкил), -N(алкил)₂, -OH, -CO₂H, -CO₂алкила, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(алкил), -C(=O)N(алкил)₂, -S(=O)₂NH₂, -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, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{OH}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкил})$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкил})$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкил})_2$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкил})$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкил})_2$, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкила}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{циклоалкила}$, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{фторалкила}$, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{гетероалкила}$, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкокси}$, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{фторалкокси}$, $-\text{SC}_1\text{-C}_4\text{алкила}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкила}$ и $-\text{S}(=\text{O})_2\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкила}$. Согласно некоторым другим вариантам осуществления необязательные заместители независимо выбраны из галогена, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{OH}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкил})$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкил})$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкил})_2$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкил})$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкил})_2$, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкила}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{циклоалкила}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{гетероциклоалкила}$, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{фторалкила}$, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{гетероалкила}$, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкокси}$, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{фторалкокси}$, $-\text{SC}_1\text{-C}_4\text{алкила}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкила}$ и $-\text{S}(=\text{O})_2\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкила}$. Согласно некоторым вариантам осуществления необязательные заместители независимо выбраны из галогена, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCH}_3$ и $-\text{OCF}_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления замещенные группы замещены одной или двумя из представленных выше групп. Согласно некоторым вариантам осуществления необязательный заместитель на алифатическом атоме углерода (ацилическом или циклическом) включает в себя $(=\text{O})$.

Используемый в настоящем документе применительно к лекарственной форме, композиции или ингредиенту термин «приемлемый» означает отсутствие устойчивого неблагоприятного эффекта на общее состояние здоровья подвергаемого лечению субъекта.

Используемый в настоящем документе термин «модулировать» означает взаимодействовать с мишенью, напрямую или опосредованно, таким образом, чтобы изменять активность мишени, исключительно в качестве примера включая усиление активности мишени, ингибирование активности мишени, ограничение активности мишени или расширение активности мишени.

Используемый в настоящем документе термин «модулятор» относится к молекуле, которая взаимодействует с мишенью, напрямую или опосредованно. Такие взаимодействия включают в себя без ограничения взаимодействия агониста, частичного агониста, обратного агониста, антагониста, деструктора, или их сочетаний. Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор представляет собой агонист.

Используемые в настоящем документе термины «вводить», «процесс введения», «введение» и т. п. относятся к способам, которые могут применяться для осуществления доставки соединений или композиций в требуемое место приложения биологического действия. Такие способы включают в себя без ограничения пероральные пути, интрадуоденальные пути, парентеральную инъекцию (включая внутривенную, подкожную, интраперитонеальную, внутримышечную, внутрисосудистую или инфузию), местное и ректальное введение. Специалисты в данной области техники знакомы с методиками введения, которые могут быть использованы для соединений и способов, описанных в

настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления, соединения и композиции, описанные в настоящем документе, вводят перорально.

Подразумевается, что используемые в настоящем документе термины «совместное введение» и т. п. охватывают введение выбранных терапевтических средств отдельному пациенту, а также предполагается, что они включают в себя схемы лечения, при которых средства вводят тем же или иным путем или в то же самое или другое время.

Используемые в настоящем документе термины «эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество» относятся к достаточному количеству вводимого средства или соединения, которое будет до некоторой степени облегчать один или несколько симптомов заболевания или состояния, подвергаемого лечению. Результат включает в себя снижение и/или облегчение признаков, симптомов или причин заболевания или любое другое желаемое изменение биологической системы. Например, «эффективное количество» для терапевтических применений представляет собой количество композиции, содержащей раскрытое в настоящем документе соединение, необходимое для обеспечения клинически значимого снижения симптомов заболевания. В любом конкретном случае подходящее «эффективное» количество необязательно определяют с использованием методик, таких как исследование с увеличением дозы.

Используемые в настоящем документе термины «усиливать» или «усиление» означают увеличение или пролонгирование либо активности, либо длительности целевого эффекта. Таким образом, применительно к усилению эффекта терапевтических средств, термин «усиление» относится к способности увеличивать или пролонгировать либо активность, либо длительность эффекта других терапевтических средств на систему. Используемый в настоящем документе термин «усиливающее эффективное количество» относится к количеству, адекватному для усиления эффекта другого терапевтического средства в желаемой системе.

Используемый в настоящем документе термин «фармацевтическая комбинация» означает продукт, который является результатом смешивания или комбинирования более чем одного активного ингредиента, и включает в себя как фиксированные или нефиксированные комбинации активных ингредиентов. Термин «фиксированная комбинация» означает, что активные ингредиенты, например соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и сочтанное средство, вводят пациенту одновременно в форме единого целого или дозированной формы. Термин «нефиксированная комбинация» означает, что активные ингредиенты, например соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и совместно применяемое средство, вводят пациенту в виде отдельных единиц одновременно, параллельно или последовательно без конкретных ограничений в интервалах времени, причем такое введение обеспечивает эффективные уровни двух соединений в организме пациента. Последний способ также применим при коктейльной терапии, например, при введении трех или более активных ингредиентов.

Термины «изделие» и «набор» используются в качестве синонимов.

Термин «субъект» или «пациент» охватывает млекопитающих. Примеры млекопитающих включают в себя без ограничения любого представителя класса Млекопитающие: людей, отличных от людей приматов, таких как шимпанзе, и других видов приматов и обезьян; сельскохозяйственных животных, таких как крупный рогатый скот, лошади, овцы, козы, свиньи; домашних животных, таких как кролики, собаки и кошки; лабораторных животных, включая грызунов, таких как крысы, мыши и морские свинки и т. п. Согласно одному аспекту млекопитающее представляет собой человека.

Используемые в настоящем документе термины «лечить», «процесс лечения» или «лечение» включают в себя облегчение, ослабление или смягчение по меньшей мере одного симптома заболевания или состояния, предотвращение дополнительных симптомов, ингибирование заболевания или состояния, например, остановку развития заболевания или состояния, облегчение заболевания или состояния, иницирование регрессии заболевания или состояния, облегчение состояния, вызванного заболеванием или состоянием, или отмену симптомов заболевания или состояния, профилактически и/или терапевтически.

Фармацевтические композиции

Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе соединения включают в состав фармацевтических композиций. Фармацевтические композиции составляют общепринятым способом с использованием одного или нескольких фармацевтически приемлемых неактивных ингредиентов, которые облегчают переработку активных соединений в препараты, которые используются в фармацевтике. Подходящий состав зависит от выбранного пути введения. Краткое описание фармацевтических композиций, описанных в настоящем документе, может быть найдено, например, в документах 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 в целях настоящего раскрытия.

Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе соединения вводят как отдельно, так и в фармацевтической композиции в комбинации с фармацевтически приемлемыми носителями, вспомогательными веществами или разбавителями. Введение соединений и композиций, описанных в настоящем документе, может быть осуществлено любым способом, который делает возможным доставку соединений в место приложения действия. Такие способы включают в себя без ограничения доставку посредством энтеральных путей (включая пероральный, зонд для гастрального или дуоденального питания, ректальный суппозиторий и ректальную клизму), парентеральных путей (инъекция или инфузия, включая интраартериальную, интракардиальную, интрадермальную, интрадуоденальную, интрамедуллярную, внутримышечную, внутрикостную, интраперитонеальную, интратекальную, внутрисосудистую, внутривенную, интравитреальную, эпидуральную и подкожную),

ингаляционного, чрескожного, чресслизистого, сублингвального, буккального и местного (включая накожное, дермальное, клизму, глазные капли, ушные капли, интраназальное, вагинальное) введения, хотя наиболее подходящий путь может зависеть, например, от состояния и нарушения реципиента. Исключительно в качестве примера, описанные в настоящем документе соединения могут вводиться локально в нуждающуюся в лечении область, например, посредством локальной инфузии в процессе хирургического вмешательства, посредством местного применения, такого как кремы или мази, инъекция, катетер или имплант. Введение также может быть осуществлено посредством прямой инъекции в область пораженной ткани или органа.

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтические композиции, подходящие для перорального введения, представлены в виде дискретных единиц, таких как капсулы, пастилки или таблетки, каждая из которых содержит predetermined количество активного ингредиента; в виде порошка или гранул; в виде раствора или суспензии в водной жидкости или неводной жидкости; или в виде жидкой эмульсии типа «масло-в-воде» или жидкой эмульсии типа «вода-в-масле». Согласно некоторым вариантам осуществления активный ингредиент представлен в виде болюса, электуария или пасты.

Фармацевтические композиции, которые могут использоваться перорально, включают в себя таблетки, твердые капсулы из желатина, а также мягкие герметизированные капсулы из желатина и пластификатора, такого как глицерин или сорбит. Таблетки могут быть получены путем прессования или формования, необязательно с одним или несколькими вспомогательными ингредиентами. Спрессованные таблетки могут быть получены путем прессования в подходящем устройстве активного ингредиента в свободной сыпучей форме, такой как порошок или гранулы, необязательно смешанного со связующими веществами, инертными разбавителями или лубрикантами, поверхностно-активными средствами или средствами, способствующими диспергированию. Формованные таблетки могут быть получены путем формования в подходящем устройстве смеси порошкообразного соединения, увлажненного инертным жидким разбавителем. Согласно некоторым вариантам осуществления таблетки снабжены покрытием или рисками, и составлены таким образом, чтобы обеспечивать медленное или контролируемое высвобождение находящегося в них активного ингредиента. Все составы для перорального введения должны находиться в виде лекарственных форм, подходящих для такого введения. Твердые капсулы могут содержать активные ингредиенты в смеси с наполнителем, таким как лактоза, со связующими веществами, такими как крахмалы, и/или с лубрикантами, такими как тальк или стеарат магния, и необязательно со стабилизаторами. В мягких капсулах активные соединения могут быть растворены или суспендированы в подходящих жидкостях, таких как жирные масла, жидкий парафин или жидкие полиэтиленгликоли. Согласно некоторым вариантам осуществления добавляются стабилизаторы. Ядра драже снабжают подходящими покрытиями. С этой целью могут быть использованы концентрированные растворы сахара, которые могут необязательно содержать аравийскую камедь, тальк, поливинилпирролидон, карбополовый гель,

полиэтиленгликоль и/или диоксид титана, лакирующие растворы и подходящие органические растворители или смеси растворителей. Для идентификации или для того, чтобы отличать разные комбинации доз активного соединения, в покровные средства для таблеток или драже могут быть добавлены красители или пигменты.

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтические композиции составляют для парентерального введения посредством инъекции, например, посредством болюсной инъекции или непрерывной инфузии. Составы для инъекции могут быть представлены в виде стандартной лекарственной формы, например в ампулах или многодозовых контейнерах, с добавлением консерванта. Композиции могут принимать такие формы, как суспензии, растворы или эмульсии в масляных или водных несущих средах, и могут содержать вспомогательные средства, такие как средства, способствующие суспендированию, стабилизаторы и/или средства, способствующие диспергированию. Композиции могут быть представлены в однодозовых или многодозовых контейнерах, например в герметизированных ампулах и флаконах, и могут храниться в порошкообразной форме или в сублимированном (лиофилизированном) состоянии, требующем лишь добавления стерильного жидкого носителя, например, солевого раствора или стерильной апиrogenной воды, непосредственно перед применением. Экстемпоральные инъекционные растворы и суспензии могут быть приготовлены из стерильных порошков, гранул и таблеток, типы которых описаны ранее.

Фармацевтические композиции для парентерального введения включают в себя водные и неводные (масляные) стерильные инъекционные растворы активных соединений, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостатические средства и растворы, которые наделяют состав изотоничностью по отношению к крови предполагаемого реципиента; и водные и неводные стерильные суспензии, которые могут включать в себя средства, способствующие суспендированию, и загустители. Подходящие липофильные растворители или несущие среды 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 увеличивают вязкость суспензии, такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, сорбит или декстран. Суспензия также может необязательно содержать подходящие стабилизаторы или средства, которые увеличивают растворимость соединений, что позволяет приготавливать высоко концентрированные растворы.

Фармацевтические композиции также могут быть составлены в виде препарата-депо. Такие лекарственные формы пролонгированного действия могут вводиться путем имплантации (например, подкожной или внутримышечной) или путем внутримышечной инъекции. Таким образом, соединения могут быть включены в состав с подходящими полимерными или гидрофобными веществами (например, в виде эмульсии в приемлемом масле) или ионообменными смолами, или в виде малорастворимых производных, например, в виде малорастворимой соли.

Для буккального или сублингвального введения композиции могут принимать форму таблеток, леденцов, пастилок или гелей, составленных общепринятым способом. Такие композиции могут содержать активный ингредиент во вкусоароматизированной основе, такой как сахароза и акация, или трагакант.

Фармацевтические композиции могут вводиться местно, т. е. посредством несистемного введения. Такое введение включает в себя нанесение соединения согласно настоящему изобретению наружно на эпидермис или полость рта, и инстилляцию такого соединения в уши, глаза и нос, так что соединение по существу не проникает в кровоток. Напротив, системное введение относится к пероральному, внутривенному, интраперитонеальному и внутримышечному введению.

Фармацевтические композиции, подходящие для местного введения, включают в себя жидкие или полужидкие препараты, подходящие для проникновения через кожу в область воспаления, такие как гели, линименты, лосьоны, кремы, мази или пасты, и капли, подходящие для введения в глаза, уши или нос. Для местного введения содержание активного ингредиента может составлять от 0,001% до 10% масс./масс., например, от 1 масс.% до 2 масс.% от массы лекарственной формы.

Фармацевтические композиции для введения посредством ингаляции традиционно доставляются через инсуффлятор, небулайзер с находящимися под давлением баллонами или посредством других общепринятых средств доставки распыляемого аэрозоля. Баллоны под давлением могут содержать подходящий пропеллент, такой как дихлордифторметан, трихлорфторметан, дихлортетрафторэтан, диоксид углерода или другой подходящий газ. В случае аэрозоля под давлением, стандартная дозировка может определяться посредством снабжения клапаном для доставки отмеренного количества. В качестве альтернативы, для введения посредством ингаляции или инсуффляции, фармацевтические препараты могут принимать форму сухой порошкообразной композиции, например, порошкообразной смеси соединения и подходящей порошкообразной основы, такой как лактоза или крахмал. Порошкообразная композиция может быть представлена в стандартной лекарственной форме, например, в капсулах, картриджах, желатиновых или блистерных упаковках, из которых порошок может вводиться с помощью ингалятора или инсуффлятора.

Следует понимать, что исходя из конкретного типа лекарственной формы, в дополнение к ингредиентам, отдельно упомянутым выше, соединения и композиции согласно настоящему документу могут включать в себя другие средства, общепринятые в данной области техники, например составы, подходящие для перорального введения, могут включать в себя вкусоароматизаторы.

Способы введения доз и схемы лечения

Согласно одному варианту осуществления, соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемую соль используют для получения лекарственных средств для лечения у млекопитающих заболеваний или состояний, при которых модулирование активности меланокортиновых рецепторов будет оказывать положительный эффект. Способы лечения любого из заболеваний или состояний, описанных в настоящем

документе, у нуждающихся в таком лечении млекопитающих включают в себя введение указанным млекопитающим фармацевтических композиций, которые содержат по меньшей мере одно соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, активный метаболит, пролекарство или фармацевтически приемлемый сольват в терапевтически эффективных количествах.

Согласно определенным вариантам осуществления, композиции, содержащие соединение(я), описанное(ые) в настоящем документе, вводят для профилактического и/или терапевтического лечения. Согласно определенным терапевтическим способам применения, композиции вводят пациенту, уже страдающему от заболевания или состояния, в количестве, достаточном для излечения или по меньшей мере для частичного устранения по меньшей мере одного из симптомов заболевания или состояния. Количества, эффективные для указанного применения, зависят от тяжести и течения заболевания или состояния, предшествующего лечению, состояния здоровья пациента, массы и ответа на лекарства, и от суждения лечащего врача. Терапевтически эффективные количества необязательно определяют способами, включающими без ограничения исследование с повышением дозы и/или клинические исследования с целью подбора оптимальной дозы.

При профилактических способах применения, композиции, содержащие описанные в настоящем документе соединения, вводят пациенту, предрасположенному к конкретному заболеванию, нарушению или состоянию или, в ином случае, имеющему риск его развития. Такое количество определено как «профилактически эффективное количество или доза». При таком применении конкретные количества также зависят от состояния здоровья пациента, массы и т. п. При использовании у пациентов, эффективные количества при таком применении будут зависеть от тяжести и течения заболевания, нарушения или состояния, предшествующего лечению, состояния здоровья пациента и ответа на лекарства, и от суждения лечащего врача. Согласно одному аспекту профилактические виды лечения включают в себя введение млекопитающему, которое ранее испытывало по меньшей мере один симптом подлежащего лечению заболевания и на настоящий момент находится в состоянии ремиссии, фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, с целью предупреждения возврата симптомов заболевания или состояния.

Согласно определенным вариантам осуществления, если состояние пациента не улучшается, то по усмотрению врача введение соединений осуществляется длительно, т. е. в течение продолжительного периода времени, включая введение на протяжении всей жизни пациента, с целью облегчить или иным образом контролировать или ограничивать у пациента симптомы заболевания или состояния.

В случае улучшения состояния пациента, при необходимости вводят поддерживающую дозу. Кроме того, согласно конкретным вариантам осуществления дозировку или частоту введения, или и то и другое, снижают в зависимости от симптомов до уровня, при котором улучшение течения заболевания, нарушения или состояния сохраняется. Тем не менее, согласно определенным вариантам осуществления после

любого рецидива симптомов пациенту необходимо интермиттирующее лечение на долгосрочной основе.

Количество данного средства, которое соответствует такому количеству, варьирует в зависимости от таких факторов, как конкретное соединение, состояние заболевания и его тяжесть, особенности (например, масса, пол) нуждающегося в лечении субъекта или хозяина, но тем не менее определяется в соответствии с конкретными обстоятельствами, касающимися каждого случая, включая, например, конкретно вводимое средство, путь введения, подвергнутое лечению состояние, и подвергнутого лечению субъекта или хозяина.

Тем не менее в общем случае используемые дозы для лечения взрослого человека обычно находятся в диапазоне от 0,01 мг до 2000 мг в сутки. Согласно одному варианту осуществления желаемая доза для удобства представлена в виде однократной дозы или в виде отдельных доз, вводимых одновременно или через соответствующие интервалы времени, например, в виде двух, трех, четырех или более дробных доз в сутки.

Согласно одному варианту осуществления суточные дозировки, подходящие для соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, описанных в настоящем документе, составляют приблизительно от 0,01 приблизительно до 50 мг/кг массы тела. Согласно некоторым вариантам осуществления суточные дозировки или количество активного средства в стандартной лекарственной форме являются меньшими или большими, чем указанный в настоящем документе диапазон, в зависимости от целого ряда переменных применительно к индивидуальной схеме лечения. Согласно различным вариантам осуществления суточные и стандартные дозировки изменяются в зависимости от целого ряда переменных, включая без ограничения активность используемого соединения, подлежащее лечению заболевание или состояние, способ введения, потребности конкретного субъекта, тяжесть подвергнутого лечению заболевания или состояния и суждение лечащего врача.

Токсичность и терапевтическую эффективность указанных терапевтических схем определяют путем стандартных фармацевтических методик на клеточных культурах или экспериментальных животных, включая без ограничения определение LD_{50} и ED_{50} . Соотношение дозы между токсическими и терапевтическими эффектами представляет собой терапевтический индекс, и он выражается в виде соотношения LD_{50} и ED_{50} . Согласно определенным вариантам осуществления полученные методами анализа клеточной культуры и в исследованиях на животных данные используют для составления терапевтически эффективного диапазона суточных доз и/или терапевтически эффективного количества в стандартной лекарственной форме для применения у млекопитающих, включая людей. Согласно некоторым вариантам осуществления количество соединений, описанных в настоящем документе, в суточной дозе находится в диапазоне концентраций в циркулирующей крови, который включает в себя ED_{50} с минимальной токсичностью. Согласно определенным вариантам осуществления диапазон суточных доз и/или количество в стандартной лекарственной форме варьирует в границах указанного

диапазоне в зависимости от используемой лекарственной формы и используемого пути введения.

Согласно любому из вышеупомянутых аспектов, существуют дополнительные варианты осуществления, при 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 посредством инъекции; и/или (e) вводят млекопитающему местно; и/или (f) вводят млекопитающему способом, отличным от системного или местного.

Согласно любому из вышеупомянутых аспектов, существуют дополнительные варианты осуществления, включающие однократные введения эффективного количества соединения, включая дополнительные варианты осуществления, при которых (i) соединение вводят однократно в сутки; или (ii) соединение вводят млекопитающему несколько раз в течение промежутка времени, равного одним суткам.

Согласно любому из вышеупомянутых аспектов, существуют дополнительные варианты осуществления, включающие многократные введения эффективного количества соединения, включая дополнительные варианты осуществления, при которых (i) соединение вводят непрерывно или периодически: в виде однократной дозы; (ii) интервал времени между многократными введениями составляет каждые 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 включает в себя перерыв в приеме лекарств, при котором введение соединения временно приостанавливается или вводимую дозу соединения временно снижают; в конце перерыва в приеме лекарств дозирование соединения возобновляют. Согласно одному варианту осуществления длительность перерыва в приеме лекарств варьирует от 2 суток до 1 года.

Комбинированные способы лечения

При определенных случаях, целесообразно введение по меньшей мере одного соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с одним или несколькими другими терапевтическими средствами.

Согласно одному варианту осуществления терапевтическая эффективность одного из описанных в настоящем документе соединений усиливается за счет введения адьюванта (т. е. сам по себе адьювант обладает минимальным терапевтическим эффектом, но в комбинации с другим терапевтическим средством результирующая терапевтическая польза для пациента увеличивается). Иначе, согласно некоторым вариантам осуществления получаемый пациентом эффект увеличивается за счет введения одного из описанных в настоящем документе соединений вместе с другим средством (которое также включает в себя схему лечения), которое также обладает терапевтическим эффектом.

Согласно одному конкретному варианту осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят совместно со вторым терапевтическим

средством, причем соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль и второе терапевтическое средство модулируют разные аспекты подвергаемого лечению заболевания, нарушения или состояния, обеспечивая тем самым большую конечную пользу, чем при введении любого из терапевтических средств в отдельности.

В любом случае, независимо от подвергаемого лечению заболевания, нарушения или состояния, результирующая польза, получаемая пациентом, будет просто суммарной от действия двух терапевтических средств, или пациент получит синергический эффект.

Для комбинированных видов терапии, описанных в настоящем документе, дозировки совместно вводимых соединений будут варьировать в зависимости от типа совместно используемых лекарств, от конкретного используемого лекарства, от подвергаемого лечению заболевания или состояния, и т. п. Согласно дополнительным вариантам осуществления при совместном введении с одним или несколькими другими терапевтическими средствами, представленное в настоящем документе соединение вводят либо одновременно с одним или несколькими другими терапевтическими средствами, либо последовательно.

При комбинированных видах терапии, множество терапевтических средств (одно из которых представляет собой одно из соединений, описанных в настоящем документе) вводят в любом порядке или даже одновременно. В случае одновременного введения, множество терапевтических средств предоставлено исключительно в качестве примера в виде единой унифицированной формы или в виде множества форм (например, в виде одной пилюли или в виде двух отдельных пилюль).

Соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемую соль, а также комбинированные лекарственные средства вводят до, в течение или после возникновения заболевания или состояния, а время введения содержащей соединение композиции варьирует. Таким образом, согласно одному варианту осуществления описанные в настоящем документе соединения используются в качестве профилактических и постоянно вводятся субъектам с предрасположенностью к развитию состояний или заболеваний с целью предупредить возникновение заболевания или состояния. Согласно другому варианту осуществления, соединения и композиции вводят субъекту в процессе возникновения симптомов или как можно скорее после их возникновения. Согласно конкретным вариантам осуществления описанное в настоящем документе соединение вводят настолько раньше, насколько это практически осуществимо, после того, как возникновение заболевания или состояния определено или заподозрено, и в течение такого периода времени, который необходим для лечения заболевания. Согласно некоторым вариантам осуществления требуемая для лечения длительность варьирует, и продолжительность лечения адаптируют в соответствии с конкретными потребностями каждого субъекта.

Сокращения:

DIEA: N, N-диизопропилэтиламин;

DMSO: диметилсульфоксид;

CuI: йодид меди (I);
 TBAF: тетра-*n*-бутиламмония фторид;
 P(*t*-Bu)₃: три-*трет*-бутилфосфин;
 HBF₄: тетрафторборная кислота;
 DBU: 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен;
 преп-HPLC: препаративная высокоэффективная жидкостная хроматография;
 TFA: трифторуксусная кислота;
 CH₃CN: ацетонитрил;
 MeOD: дейтерированный метанол;
 CDCl₃: дейтерированный хлороформ;
 DME: 1,2-диметоксиэтан;
 H₂O: вода;
 KOAc: ацетат калия;
 NaOAc: ацетат натрия;
 Cs₂CO₃: карбонат цезия;
 P-TsOH: *пара*-толуолсульфоновая кислота;
 NaNO₂: нитрат натрия;
 THF: тетрагидрофуран;
 NBS: N-бромсукцинимид;
 4 Å MS: 4 Å молекулярные сита;
 DPPA: дифенилфосфорилиазид;
 Br₂: бром;
 AgF: фторид серебра;
 LiAlH₄: алюмогидрид лития;
 LiHMDS: бис(триметилсилил)амид лития;
 IBX: 2-йодоксибензойная кислота;
 CDI: 1,1'-карбонилдиимидазол;
 TEA: триметиламин;
 НОВТ: гидроксibenзотриазол;
 EDCI: 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид;
 Pd(PPh₃)₄: тетракис(трифенилфосфин)палладий (0);
 Pd(OH)₂: гидроксид палладия;
 Pd(PPh₃)₂Cl₂: дихлорид бис(трифенилфосфин)палладия (II);
 Pd(dppf)Cl₂: [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II);
 PdAMphos или Pd (amphos)Cl₂ или : бис(ди-*трет*-бутил(4-диметиламинофенил)-фосфин)дихлорпалладий (II);
 Pd(DTBPF)Cl₂: [1,1'-бис(ди-*трет*-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II);
 Pd₂(dba)₃·CHCl₃: аддукт трис(добензилиденацетон)дипалладий (0)-хлорформ;
 XPhos: 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил;

RuPhos-Pd-G3: метансульфонат (2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия (II);

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

к.т.: комнатная температура;

ч: час или часы;

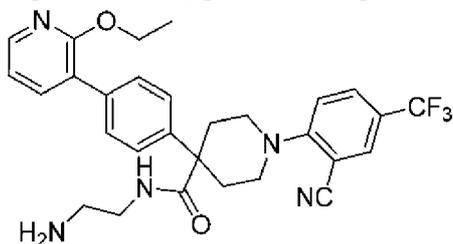
соед.: соединение.

Примеры

Последующие примеры представлены исключительно с иллюстративными целями и не ограничивают объем формулы изобретения, представленной в настоящем документе.

Синтез соединений

Пример 1: N-(2-аминоэтил)-1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[4-(2-этоксипиридин-3-ил)фенил]пиперидин-4-карбоксамид (соед. 1-3)



Стадия 1-1, получение метил-4-(4-бромфенил)-1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]пиперидин-4-карбоксилата: Метил-4-(4-бромфенил)пиперидин-4-карбоксилата гидрохлорид (500 мг, 1,49 ммоль), 2-фтор-5-(трифторметил)бензонитрил (706 мг, 3,74 ммоль), DIEA (772 мг, 5,98 ммоль) и DMSO (5 мл) загружали в толстостенную пробирку. Пробирку герметизировали, а затем полученный раствор перемешивали при 125°C в течение 16 ч и охлаждали до к.т. Реакционную смесь немедленно очищали методом обращенно-фазовой хроматографии на колонке C18 с получением указанного в заголовке соединения (600 мг, 86%). LCMS (M+H)⁺=467,3.

Стадия 1-2, получение метил-1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[4-(2-этоксипиридин-3-ил)фенил]пиперидин-4-карбоксилата: Метил-4-(4-бромфенил)-1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]пиперидин-4-карбоксилат (480 мг, 1,03 ммоль), (2-этоксипиридин-3-ил)бороновую кислоту (343 мг, 2,05 ммоль), PdAMphos (73 мг, 0,103 ммоль), карбонат калия (284 мг, 2,05 ммоль) и диоксан/H₂O (5 мл/0,5 мл) загружали в толстостенную пробирку. Полученную смесь дегазировали N₂ в течение 5 мин, герметизировали, и перемешивали при 80°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и концентрировали. Остаток немедленно очищали методом обращенно-фазовой хроматографии на колонке C18 с получением указанного в заголовке соединения (450 мг, 86%). LCMS (M+H)⁺=510,3.

Стадия 1-3, получение 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[4-(2-этоксипиридин-3-ил)фенил]пиперидин-4-карбоновой кислоты: К суспензии метил-1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[4-(2-этоксипиридин-3-ил)фенил]пиперидин-4-карбоксилата (450

мг, 0,883 ммоль) в EtOH (8 мл) при к.т. добавляли 2н гидроксид лития (4 мл, 8,83 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 85°C в течение 3 ч и охлаждали до к.т. После удаления летучего растворителя, водный слой фильтровали для удаления неорганического твердого вещества. Водный фильтрат подкисляли до ~рН 4 добавлением 1н HCl с формированием осаждающихся твердых веществ. Осаждающиеся твердые вещества собирали, промывали H₂O и сушили с получением указанного в заголовке соединения (270 мг, 62%). LCMS (M+H)⁺=496,1.

Стадия 1-4, получение *трет*-бутил-N-[2-({1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[4-(2-этоксипиридин-3-ил)фенил]пиперидин-4-ил}формамидо)этил]карбамата: К раствору 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[4-(2-этоксипиридин-3-ил)фенил]пиперидин-4-карбоновой кислоты (30 мг, 0,061 ммоль) в ACN (1 мл) при к.т. добавляли NATU (25 мг, 0,067 ммоль) и TEA (12 мг, 0,12 ммоль). После перемешивания в течение 5 мин при к.т., реакционную смесь обрабатывали *трет*-бутил-(2-аминоэтил)карбаматом (12 мг, 0,073 ммоль). Полученный раствор перемешивали при к.т. в течение 30 мин, а затем немедленно очищали методом обращенно-фазовой хроматографии на колонке C18 с получением указанного в заголовке соединения (30 мг, 78%). LCMS (M+H)⁺=638,1.

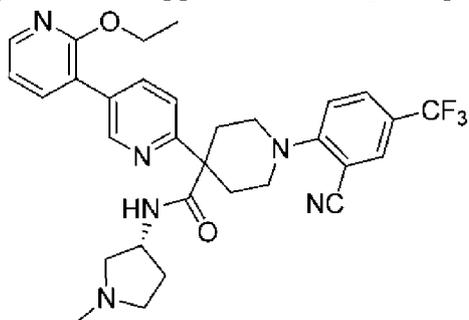
Стадия 1-5, получение N-(2-аминоэтил)-1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[4-(2-этоксипиридин-3-ил)фенил]пиперидин-4-карбоксамид: К раствору *трет*-бутил-N-[2-({1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[4-(2-этоксипиридин-3-ил)фенил]пиперидин-4-ил}формамидо)этил]карбамата (30 мг, 0,047 ммоль) в DCM (0,4 мл) при к.т. добавляли TFA (0,1 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч и концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали методом обращенно-фазовой хроматографии на колонке C18 с получением указанного в заголовке соединения (18,5 мг, 73%). LCMS (M+H)⁺=538,4.

Следующие соединения получали по аналогии с примером 1 с использованием соответствующих реагентов и субстратов на различных стадиях. В некоторых примерах снятие защиты на конечной стадии не требовалось.

Соединение №	MS (M+H) ⁺
1-1	578,3
1-2	564,4
1-4	552,3
1-5	552,3
1-6	552,2
1-7	552,4
1-8	566,3
1-23	579,4
1-29	612,3
1-75	596,4

Соединение №	MS (M+H) ⁺
1-159	583,6
1-164	567,4
1-165	587,2

Пример 2: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-этокси-[3,3'-бипиридин]-6-ил}-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид (соед. 1-22)



Стадия 2-1, получение 2-(5-хлорпиридин-2-ил)ацетонитрил: В круглодонную колбу емкостью 250 мл помещали 5-хлор-2-(хлорметил)пиридин (8,0 г, 49 ммоль), цианид калия (4,5 г, 69 ммоль), EtOH (80 мл) и H₂O (60 мл). Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 1 ч и охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь гасили добавлением воды (200 мл), а затем экстрагировали этилацетатом (3×). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях вакуума. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:1) с получением указанного в заголовке соединения (4,3 г, 57%) в виде желтого масла. LCMS (M+H)⁺=153,2.

Стадия 2-2, получение 1-бензил-4-(5-хлорпиридин-2-ил)пиперидин-4-карбонитрила: К раствору 2-(5-хлорпиридин-2-ил)ацетонитрила (2,0 г, 13 ммоль) и N-бензил-2-бром-N-(2-бромэтил)этан-1-амин (5,0 г, 16 ммоль) в DMSO (20 мл) при к.т. добавляли KOH (2,0 г, 36 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 30°C в течение 1 ч, а затем гасили добавлением воды (50 мл). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (3×). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях вакуума. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:1). Это приводило к получению указанного в заголовке соединения (2,0 г, 49%) в виде желтого масла. LCMS (M+H)⁺=312,0.

Стадия 2-3, получение 1-бензил-4-{2'-этокси-[3,3'-бипиридин]-6-ил}пиперидин-4-карбонитрила: В круглодонную колбу емкостью 50 мл, продуваемую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали 1-бензил-4-(5-хлорпиридин-2-ил)пиперидин-4-карбонитрил (1,0 г, 3,2 ммоль), (2-этоксипиридин-3-ил)бороновую кислоту (1,0 г, 6,0 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (0,3 г, 0,4 ммоль), K₂CO₃ (1,2 г, 8,7 ммоль) и диоксан/H₂O (10 мл/1 мл). Полученный раствор перемешивали при 80°C в течение 1 ч в атмосфере N₂ и охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь гасили добавлением воды (50 мл) и

экстрагировали этилацетатом (3×). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях вакуума. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (30:70) с получением указанного в заголовке соединения (1,0 г, 78%) в виде желтого масла. LCMS (M+H)⁺=399,1.

Стадия 2-4, получение 1-бензил-4-{2'-этокси-[3,3'-бипиридин]-6-ил}пиперидин-4-карбоновой кислоты: В круглодонную колбу емкостью 50 мл помещали 1-бензил-4-{2'-этокси-[3,3'-бипиридин]-6-ил}пиперидин-4-карбонитрил (1,0 г, 2,5 ммоль), KOH (1,0 г, 17,8 ммоль), EtOH (10 мл) и H₂O (10 мл). Полученный раствор перемешивали при 100°C в течение 30 ч, охлаждали до к.т. и концентрировали в условиях вакуума. Остаток разбавляли H₂O, а затем корректировали раствор до pH~4 добавлением 4M HCl. Выпавшие в осадок твердые вещества собирали, промывали водой и сушили с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (800 мг, 80%). LCMS (M+H)⁺=418,3.

Стадия 2-5, получение *трет*-бутил-(3R)-3-(1-бензил-4-{2'-этокси-[3,3'-бипиридин]-6-ил}пиперидин-4-амидо)пирролидин-1-карбоксилата: К раствору 1-бензил-4-{2'-этокси-[3,3'-бипиридин]-6-ил}пиперидин-4-карбоновой кислоты (230 мг, 0,55 ммоль) в DMF (4 мл) при к.т. добавляли HATU (251 мг, 0,66 ммоль) и DIEA (427 мг, 3,3 ммоль). После перемешивания при к.т. в течение 5 мин, реакционную смесь обрабатывали *трет*-бутил-(R)-3-аминопирролидин-1-карбоксилатом (123 мг, 0,66 ммоль). Полученный раствор перемешивали при к.т. в течение 2 ч и немедленно очищали методом преп-HPLC с получением указанного в заголовке соединения (230 мг, 71%) в виде желтого твердого вещества. LCMS (M+H)⁺=586,3.

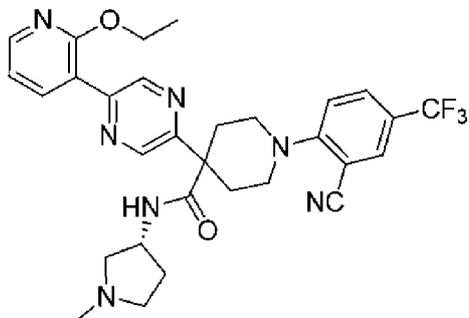
Стадия 2-6, получение *трет*-бутил-(3R)-3-(4-{2'-этокси-[3,3'-бипиридин]-6-ил}-пиперидин-4-амидо)пирролидин-1-карбоксилата: В круглодонную колбу емкостью 50 мл помещали *трет*-бутил-(3R)-3-(1-бензил-4-{2'-этокси-[3,3'-бипиридин]-6-ил}пиперидин-4-амидо)пирролидин-1-карбоксилат (230 мг, 0,39 ммоль), MeOH (10 мл), увлажненный 10% Pd/C (30 мг) и Pd(OH)₂ (30 мг, 0,21 ммоль). Реакционную колбу вакуумировали и трижды продували азотом, а затем продували водородом. Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч в атмосфере водорода (баллон). Реакционную смесь разбавляли MeOH и фильтровали через слой Celite. Фильтрат концентрировали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения (180 мг, 92%) в виде желтого масла. LCMS (M+H)⁺=496,4.

Стадия 2-7, получение *трет*-бутил-(3R)-3-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-этокси-[3,3'-бипиридин]-6-ил}пиперидин-4-амидо}пирролидин-1-карбоксилата: Раствор *трет*-бутил-(3R)-3-(4-{2'-этокси-[3,3'-бипиридин]-6-ил}пиперидин-4-амидо)пирролидин-1-карбоксилата (180 мг, 0,36 ммоль), 2-фтор-5-(трифторметил)бензонитрила (83 мг, 0,44 ммоль) и DIEA (142 мг, 1,1 ммоль) в DMSO (2 мл) перемешивали 70°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и немедленно очищали методом преп-HPLC с получением указанного в заголовке соединения (190 мг, 78%) в виде желтого твердого вещества. LCMS (M+H)⁺=665,3.

Стадия 2-8, получение 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-этокси-[3,3'-бипиридин]-6-ил}-N-[(3R)-пирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид (соед. 2-21): К раствору *трет*-бутил-(3R)-3-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-этокси-[3,3'-бипиридин]-6-ил}пиперидин-4-амидо}пирролидин-1-карбоксилата (190 мг, 0,28 ммоль) в DCM (2 мл) при к.т. добавляли TFA (0,4 мл). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч, а затем разбавляли H₂O. Раствор корректировали до pH 8-9 добавлением нас. NaHCO₃. Раствор экстрагировали этилацетатом (3×). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (130 мг, 80%) в виде желтого твердого вещества. LCMS (M+H)⁺=565,2.

Стадия 2-9, получение 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-этокси-[3,3'-бипиридин]-6-ил}-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамидформиата: К раствору 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-этокси-[3,3'-бипиридин]-6-ил}-N-[(3R)-пирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид (55 мг, 0,097 ммоль) в MeOH (2 мл) при к.т. добавляли формальдегид (20 мг, 0,67 ммоль) и AcOH (6,0 мг, 0,10 ммоль), а затем цианотригидроборат натрия (12 мг, 0,19 ммоль) Полученный раствор перемешивали при к.т. в течение 2 ч, а затем концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали методом преп-HPLC с получением указанного в заголовке соединения (20 мг, 33%) в виде белого твердого вещества. LCMS (M+H)⁺=579,3.

Пример 3: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[5-(2-этоксипиридин-3-ил)пиразин-2-ил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид (соед. 1-51)



Стадия 3-1, получение 1-*трет*-бутил-3-этил-2-(5-хлорпиразин-2-ил)пропандиоата: В круглодонную колбу емкостью 100 мл, продуваемую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали 2,5-дихлорпиразин (4,0 г, 27 ммоль), карбонат цезия (26 г, 80 ммоль), *трет*-бутилэтилмалонат (5,6 г, 30 ммоль) и DMSO (40 мл). Полученную смесь перемешивали 100°C в течение 2 ч и охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь гасили добавлением воды (200 мл), а затем экстрагировали этилацетатом (3×). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях вакуума. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:3). Это приводило к получению указанного в заголовке соединения (4,6 г, 57%) в виде желтого масла. LCMS (M+H)⁺=301,1.

Стадия 3-2, получение этил-2-(5-хлорпиразин-2-ил)ацетата: К раствору 1-трет-бутил-3-этил-2-(5-хлорпиразин-2-ил)пропандиоата (4,6 г, 15 ммоль) в DCM (40 мл) на бане со льдом добавляли TFA (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и гасили добавлением воды (100 мл). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (3×). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях вакуума. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:3) с получением указанного в заголовке соединения (2,6 г, 85%) в виде желтого масла. LCMS (M+H)⁺=201,1.

Стадия 3-3, получение этил-1-бензил-4-(5-хлорпиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата: В круглодонную колбу емкостью 50 мл помещали этил-2-(5-хлорпиразин-2-ил)ацетат (1,0 г, 5,0 ммоль), 18-краун-6 (300 мг, 1,13 ммоль) и DMF (10 мл). Реакционную смесь охлаждали до 0°C, а затем обрабатывали 60% NaH (600 мг, 15 ммоль). После перемешивания при 0°C в течение 0,5 ч, реакционную смесь обрабатывали N-бензил-2-бром-N-(2-бромэтил)этан-1-амином (1,8 г, 5,6 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч, а затем гасили добавлением воды (50 мл). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (3×). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях вакуума. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:3). Это приводило к получению указанного в заголовке соединения (800 мг, 45%) в виде желтого масла. LCMS (M+H)⁺=360,2.

Стадия 3-4, получение этил-1-бензил-4-[5-(2-этоксипиридин-3-ил)пиразин-2-ил]пиперидин-4-карбоксилата: В трехгорлую бутылку емкостью 50 мл, продутую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, добавляли этил-1-бензил-4-(5-хлорпиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат (800 мг, 2,22 ммоль), (2-этоксипиридин-3-ил)бороновую кислоту (557 мг, 3,34 ммоль), Pd(DTBPF)Cl₂ (145 мг, 0,22 ммоль), K₂CO₃ (922 мг, 6,67 ммоль) и диоксан/H₂O (8 мл/0,8 мл). Полученную смесь перемешивали 90°C в течение 2 ч в атмосфере N₂, а затем охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь гасили добавлением воды (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях вакуума. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:1) с получением указанного в заголовке соединения (800 мг, 80%) в виде желтого масла. LCMS (M+H)⁺=447,5.

Стадия 3-5, получение этил-4-[5-(2-этоксипиридин-3-ил)пиразин-2-ил]пиперидин-4-карбоксилата: К раствору этил-1-бензил-4-[5-(2-этоксипиридин-3-ил)пиразин-2-ил]пиперидин-4-карбоксилата (800 мг, 1,79 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли 10% Pd/C (191 мг) и Pd(OH)₂ (252 мг, 1,79 ммоль). Колбу вакуумировали и трижды продували азотом, а затем продували водородом. Смесь перемешивали при к.т. 40 мин в атмосфере водорода (баллон). Полученный раствор разбавляли MeOH и фильтровали через слой Celite.

Фильтрат концентрировали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения (580 мг, 91%) в виде белого масла. LCMS (M+H)⁺=357,3.

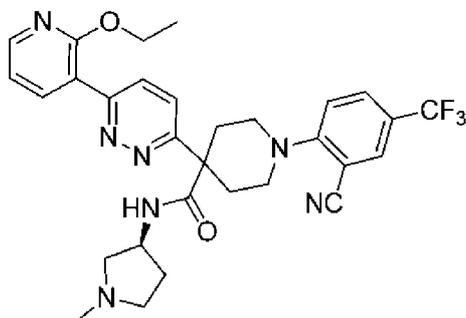
Стадия 3-6, получение этил-1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[5-(2-этоксипиридин-3-ил)пиразин-2-ил]пиперидин-4-карбоксилата: Во флакон емкостью 8 мл помещали этил-4-[5-(2-этоксипиридин-3-ил)пиразин-2-ил]пиперидин-4-карбоксилат (200 мг, 0,56 ммоль), DIEA (218 мг, 1,69 ммоль), 2-фтор-5-(трифторметил)бензонитрил (212 мг, 1,12 ммоль) и DMSO (2 мл). Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры. Неочищенный продукт очищали методом преп-HPLC с получением указанного в заголовке соединения (220 мг, 74%). LCMS (M+H)⁺=526,5.

[0001] Стадия 3-7, получение 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[5-(2-этоксипиридин-3-ил)пиразин-2-ил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид: Во флакон емкостью 8 мл, продутый и поддерживаемый в инертной атмосфере азота, помещали этил-1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[5-(2-этоксипиридин-3-ил)пиразин-2-ил]пиперидин-4-карбоксилат (40 мг, 0,076 ммоль), (R)-1-метилпирролидин-3-амин (23 мг, 0,23 ммоль), LHMDs (130 мг, 0,77 ммоль) и THF (1,3 мл). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч в атмосфере N₂ а затем гасили добавлением нас. NH₄Cl (20 мл). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (3×). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали методом преп-HPLC с получением указанного в заголовке соединения (13 мг, 28%). LCMS (M+H)⁺=580,2.

[0002] Следующие соединения получали по аналогии с примером 3 с использованием соответствующих реагентов и субстратов на различных стадиях.

Соединение №	MS (M+H) ⁺
1-58	580,2

Пример 4: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-этоксипиридин-3-ил)пиридазин-3-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид (соед. 1-56)



Стадия 4-1, получение этил-1-бензил-4-[6-(2-этоксипиридин-3-ил)пиридазин-3-ил]пиперидин-4-карбоксилата: Используя в качестве исходного вещества соединение 3,6-дихлорпиридазин, указанное в заголовке соединения получали способом, аналогичным описанному для стадий 3-1-3-4 в примере 3. LCMS (M+H)⁺=447,3.

Стадия 4-2, получение 1-*трет*-бутил-4-этил-4-[6-(2-этоксипиридин-3-ил)-пиридазин-3-ил]пиперидин-1,4-дикарбоксилата: В круглодонную колбу емкостью 100 мл помещали этил-1-бензил-4-[6-(2-этоксипиридин-3-ил)пиридазин-3-ил]пиперидин-4-карбоксилат (240 мг, 0,54 ммоль), ди-*трет*-бутилдикарбонат (350 мг, 1,60 ммоль), MeOH (30 мл), TEA (160 мг, 1,58 ммоль), 10% Pd/C (20 мг) и Pd(OH)₂ (20 мг, 0,14 ммоль). Колбу вакуумировали и трижды продували азотом, а затем продували водородом. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч в атмосфере водорода (баллон). Реакционную смесь фильтровали через слой Celite, и концентрировали фильтрат. Остаток очищали методом преп-HPLC с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, 81%) в виде светло-желтого масла. LCMS (M+H)⁺=457,4.

Стадия 4-3, получение этил-4-[6-(2-этоксипиридин-3-ил)пиридазин-3-ил]пиперидин-4-карбоксилаттрифторацетата: К раствору 1-*трет*-бутил-4-этил-4-[6-(2-этоксипиридин-3-ил)пиридазин-3-ил]пиперидин-1,4-дикарбоксилата (200 мг, 0,44 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли TFA (1 мл). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч, а затем концентрировали в условиях вакуума. Это приводило к получению указанного в заголовке соединения (200 мг, 96%) в виде желтого масла. LCMS (M+H)⁺=357,2.

Стадия 4-4, получение этил-1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-этоксипиридин-3-ил)пиридазин-3-ил]пиперидин-4-карбоксилатформиата: Во флакон емкостью 8 мл помещали этил-4-[6-(2-этоксипиридин-3-ил)пиридазин-3-ил]пиперидин-4-карбоксилаттрифторацетат (200 мг, 0,42 ммоль), 2-фтор-5-(трифторметил)бензонитрил (96 мг, 51 ммоль), DIEA (200 мг, 1,55 ммоль) и DMSO (3 мл). Полученный раствор перемешивали при 60°C в течение 1 ч и охлаждали до к.т. Реакционную смесь немедленно очищали методом преп-HPLC с получением указанного в заголовке соединения (145 мг, 60%) в виде светло-желтого масла. LCMS (M+H)⁺=526,3.

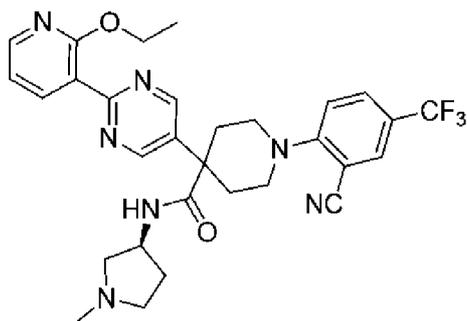
Стадия 4-5, получение 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-этоксипиридин-3-ил)пиридазин-3-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид: Во флакон емкостью 8 мл в атмосфере N₂ помещали этил-1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-этоксипиридин-3-ил)пиридазин-3-ил]пиперидин-4-карбоксилат (60 мг, 0,11 ммоль), (S)-1-метилпирролидин-3-амин (30 мг, 0,30 ммоль) и 1M LiHMDS в THF (1,0 мл, 1,0 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч, а затем гасили добавлением нас. NH₄Cl. Полученный раствор экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали методом преп-HPLC с получением указанного в заголовке соединения (16 мг, 22%). LCMS (M+H)⁺=580,2.

[0003] Следующие соединения получали по аналогии с примером 4 с использованием соответствующих реагентов и субстратов на различных стадиях.

Соединение №	MS (M+H) ⁺
1-57	580,2
1-134	545,3

Соединение №	MS (M+H) ⁺
1-135	531,2
1-136	565,3
1-139	546,3
1-140	566,3
1-168	538,2
1-169	547,2
1-170	504,3
1-171	531,2
1-174	572,2
1-175	588,2
1-183	565,5
1-331	568,4

Пример 5: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[2-(2-этоксипиридин-3-ил)пиримидин-5-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид (соед. 1-106)



Стадия 5-1, получение [2-(2-этоксипиридин-3-ил)пиримидин-5-ил]метанола: В трехгорлую бутылку емкостью 100 мл, продуваемую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, при к.т. добавляли (2-хлорпиримидин-5-ил)метанол (3,0 г, 21 ммоль), (2-этоксипиридин-3-ил)бороновую кислоту (4,0 г, 21 ммоль), Pd(DTBPF)Cl₂ (1,4 г, 2,1 ммоль), K₂CO₃ (9,0 г, 65 ммоль) и диоксан (30 мл)/H₂O (3 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 1 ч и охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь гасили добавлением воды и экстрагировали этилацетатом (3×). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях вакуума. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (2:1) с получением указанного в заголовке соединения (4,2 г, 88%). LCMS (M+H)⁺=232,1.

Стадия 5-2, получение [2-(2-этоксипиридин-3-ил)пиримидин-5-ил]метилметансульфоната: К раствору [2-(2-этоксипиридин-3-ил)пиримидин-5-ил]метанола (2,0 г, 8,6 ммоль) и ТЕА (3,0 г, 30 ммоль) в DCM (20 мл) на бане со льдом медленно добавляли

MsCl (1,0 г, 8,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, гасили добавлением воды (30 мл) и экстрагировали DCM (3×). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях вакуума. Это приводило к получению указанного в заголовке соединения (2,3 г, 86%) в виде желтого масла. LCMS (M+H)⁺=310,1.

Стадия 5-3, получение 2-[2-(2-этоксипиридин-3-ил)пиримидин-5-ил]ацетонитрила: В круглодонную колбу емкостью 50 мл помещали [2-(2-этоксипиридин-3-ил)пиримидин-5-ил]метилметансульфонат (2,3 г, 7,4 ммоль), цианид натрия (1,1 г, 22 ммоль) и DMSO (20 мл). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч, гасили добавлением водн. FeSO₄ (~100 мл), а затем экстрагировали этилацетатом (3×). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях вакуума. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси DCM/MeOH (10:1) с получением указанного в заголовке соединения (1,3 г, 73%) в виде желтого масла. LCMS (M+H)⁺=241,1.

Стадия 5-4, получение 1-бензил-4-[2-(2-этоксипиридин-3-ил)пиримидин-5-ил]пиперидин-4-карбонитрила: В круглодонную колбу емкостью 50 мл помещали 2-[2-(2-этоксипиридин-3-ил)пиримидин-5-ил]ацетонитрил (600 мг, 2,5 ммоль), N-бензил-2-бром-N-(2-бромэтил)этан-1-амин (962 мг, 3,0 ммоль), KOH (420 мг, 7,49 ммоль) и DMSO (10 мл). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч, гасили добавлением воды (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях вакуума. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:1). Это приводило к получению указанного в заголовке соединения (450 мг, 45%) в виде желтого масла. LCMS (M+H)⁺=400,2.

Стадия 5-5, получение 1-бензил-4-[2-(2-этоксипиридин-3-ил)пиримидин-5-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты: В круглодонную колбу емкостью 50 мл помещали 1-бензил-4-[2-(2-этоксипиридин-3-ил)пиримидин-5-ил]пиперидин-4-карбонитрил (450 мг, 1,13 ммоль), KOH (632 мг, 11,3 ммоль) и EtOH (5 мл)/H₂O (2,5 мл). Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч и охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл), затем корректировали до pH 6~7 добавлением 3н HCl и экстрагировали этилацетатом (3×). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях вакуума. Это приводило к получению указанного в заголовке соединения (400 мг, 85%) в виде желтого масла. LCMS (M+H)⁺=419,2.

Стадия 5-6, получение 1-бензил-4-[2-(2-этоксипиридин-3-ил)пиримидин-5-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид: К раствору 1-бензил-4-[2-(2-этоксипиридин-3-ил)пиримидин-5-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты (180 мг, 0,43 ммоль) в DMF (2 мл) при к.т. добавляли HATU (164 мг, 0,43 ммоль) и DIEA (167 мг, 1,29 ммоль). После перемешивания в течение 10 мин при к.т., реакционную смесь обрабатывали (S)-1-метилпирролидин-3-амином (52 мг, 0,52 ммоль). Полученную смесь перемешивали

при к.т. в течение 1 ч, а затем немедленно очищали методом преп-HPLC с получением указанного в заголовке соединения (150 мг, 70%) в виде белого масла. LCMS (M+H)⁺=501,3.

Стадия 5-7, получение *трет*-бутил-4-[2-(2-этоксипиридин-3-ил)пиримидин-5-ил]-4-{[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]карбамоил}пиперидин-1-карбоксилата: В круглодонную колбу емкостью 50 мл помещали 1-бензил-4-[2-(2-этоксипиридин-3-ил)пиримидин-5-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид (160 мг, 0,32 ммоль), TEA (98 мг, 0,97 ммоль), (Вос)₂O (209 мг, 0,96 ммоль), увлажненный 10% Pd/C (34 мг), Pd(OH)₂ (45 мг, 0,32 ммоль) и MeOH (10 мл). Колбу вакуумировали и трижды продували азотом, а затем продували водородом. Смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин в атмосфере водорода (баллон). Реакционную смесь разбавляли MeOH и фильтровали через слой Celite. Фильтрат концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали методом преп-HPLC с получением указанного в заголовке соединения (40 мг, 25%) в виде белого масла. LCMS (M+H)⁺=511,3.

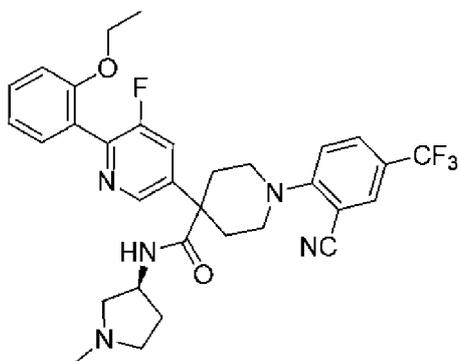
Стадия 5-8, получение 4-[2-(2-этоксипиридин-3-ил)пиримидин-5-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамида бис(трифтор)ацетата: К раствору *трет*-бутил-4-[2-(2-этоксипиридин-3-ил)пиримидин-5-ил]-4-{[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]карбамоил}пиперидин-1-карбоксилата (40 мг, 0,078 ммоль) в DCM (1 мл) добавляли TFA (0,3 мл). Полученный раствор перемешивали при к.т. в течение 1 ч, а затем концентрировали в условиях вакуума. Это приводило к получению указанного в заголовке соединения (30 мг, 60%) в виде желтого масла. LCMS (M+H)⁺=411,3.

Стадия 5-9, получение 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[2-(2-этоксипиридин-3-ил)пиримидин-5-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамида бис(трифтор)ацетата: Во флакон емкостью 8 мл помещали 4-[2-(2-этоксипиридин-3-ил)пиримидин-5-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамида бис(трифтор)ацетат (30 мг, 0,047 ммоль), DIEA (28 мг, 0,22 ммоль), 2-фтор-5-(трифторметил)бензонитрил (28 мг, 0,15 ммоль) и DMSO (1 мл). Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч и охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь очищали методом преп-HPLC с получением указанного в заголовке соединения (14 мг, 38%). LCMS (M+H)⁺=580,3.

[0004] Следующие соединения получали по аналогии с примером 5 с использованием соответствующих реагентов и субстратов на различных стадиях:

Соединение №	MS (M+H) ⁺
1-107	580,3

Пример 6: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-этоксифенил)-5-фторпиридин-3-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид (соед. 1-124)



Стадия 6-1, получение 2-хлор-3-фтор-5-(1,2-оксазол-4-ил)пиридина: В трехгорлую бутылку емкостью 250 мл, продутую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, добавляли 5-бром-2-хлор-3-фторпиридин (5,0 г, 24 ммоль), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоксазол (5,6 г, 29 ммоль), Pd(DTBPF)Cl₂ (1,5 г, 2,3 ммоль), KF (4,1 г, 71 ммоль) и DMSO (50 мл)/H₂O (5 мл). Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 1 ч и охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли H₂O и экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали методом преп-HPLC с получением указанного в заголовке соединения (3,5 г, 74%) в виде желтого твердого вещества. LCMS (M+H)⁺=199,0.

Стадия 6-2, получение 2-(6-хлор-5-фторпиридин-3-ил)ацетонитрила: К раствору 2-хлор-3-фтор-5-(1,2-оксазол-4-ил)пиридина (3,5 г, 18 ммоль) в MeOH (35 мл)/H₂O (3,5 мл) добавляли KF (0,2 г, 3,0 ммоль). Полученный раствор перемешивали при 90°C в течение 1 ч и охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях вакуума. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:1) с получением указанного в заголовке соединения (2,3 г, 77%) в виде желтого твердого вещества. LCMS (M+H)⁺=171,1.

Стадия 6-3, получение 1-бензил-4-(6-хлор-5-фторпиридин-3-ил)пиперидин-4-карбонитрила: В круглодонную колбу емкостью 50 мл помещали 2-(6-хлор-5-фторпиридин-3-ил)ацетонитрил (2,3 г, 13 ммоль), N-бензил-2-бром-N-(2-бромэтил)этан-1-амин (4,3 г, 13 ммоль), KOH (2,3 г, 41 ммоль) и DMSO (25 мл). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч, гасили добавлением воды (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях вакуума. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:1). Это приводило к получению указанного в заголовке соединения (2,7 г, 61%) в виде желтого масла. LCMS (M+H)⁺=330,2.

Стадия 6-4, получение 1-бензил-4-[6-(2-этоксифенил)-5-фторпиридин-3-ил]пиперидин-4-карбонитрила: В трехгорлую бутылку емкостью 50 мл продутую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, при к.т. добавляли 1-бензил-4-(6-хлор-5-

фторпиридин-3-ил)пиперидин-4-карбонитрил (500 мг, 1,52 ммоль), (2-этоксифенил)-бороновую кислоту (300 мг, 1,81 ммоль), Pd(DTBPF)Cl₂ (99 мг, 0,15 ммоль), K₂CO₃ (630 мг, 4,56 ммоль) и диоксан (5 мл)/H₂O (0,5 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 1 ч и охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь гасили добавлением воды и экстрагировали этилацетатом (3×). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях вакуума. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:1) с получением указанного в заголовке соединения (500 мг, 79%) в виде светло-желтого масла. LCMS (M+H)⁺=416,3.

Стадия 6-5, получение 1-бензил-4-[6-(2-этоксифенил)-5-фторпиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты: В круглодонную колбу емкостью 50 мл помещали 1-бензил-4-[6-(2-этоксифенил)-5-фторпиридин-3-ил]пиперидин-4-карбонитрил (500 мг, 1,2 ммоль), KOH (675 мг, 12,0 ммоль) и EtOH (10 мл)/H₂O (5 мл). Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 24 ч и охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл), затем корректировали до pH 6~7 добавлением 3н HCl и экстрагировали этилацетатом (3×). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях вакуума. Это приводило к получению указанного в заголовке соединения (450 мг, 86%) в виде желтого твердого вещества. LCMS (M+H)⁺=435,2.

Стадия 6-6, получение 1-бензил-4-[6-(2-этоксифенил)-5-фторпиридин-3-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид: К раствору 1-бензил-4-[6-(2-этоксифенил)-5-фторпиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты (140 мг, 0,32 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли HATU (123 мг, 0,32 ммоль) и DIEA (125 мг, 0,97 ммоль). После перемешивания в течение 10 мин при к.т., реакционную смесь обрабатывали дигидрохлоридом (S)-1-метилпирролидин-3-амина (56 мг, 0,32 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч, а затем немедленно очищали методом преп-НPLC с получением указанного в заголовке соединения (130 мг, 73%) в виде белого твердого вещества. LCMS (M+H)⁺=517,4.

Стадия 6-7, получение 4-[6-(2-этоксифенил)-5-фторпиридин-3-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид: В круглодонную колбу емкостью 50 мл помещали 1-бензил-4-[6-(2-этоксифенил)-5-фторпиридин-3-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид (130 мг, 0,25 ммоль), увлажненный 10% Pd/C (27 мг), Pd(OH)₂ (35 мг, 0,25 ммоль) и MeOH (5 мл). Колбу вакуумировали и трижды продували азотом, а затем продували водородом. Смесь перемешивали при к.т. 30 мин в атмосфере водорода (баллон). Реакционную смесь разбавляли MeOH и фильтровали через слой Celite. Фильтрат концентрировали в условиях вакуума. Это приводило к получению указанного в заголовке соединения (90 мг, 84%) в виде белого масла. LCMS (M+H)⁺=427,5.

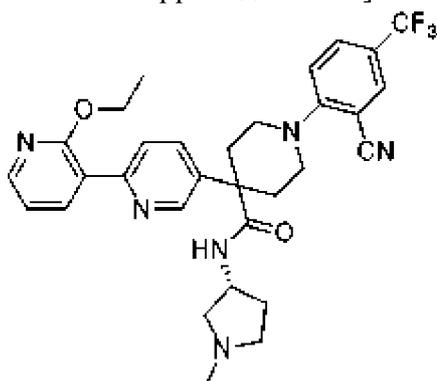
Стадия 6-8, получение 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-этоксифенил)-5-фторпиридин-3-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамидформата: Во флакон емкостью 8 мл помещали 4-[6-(2-этоксифенил)-5-фторпиридин-3-ил]-N-[(3S)-1-

метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид (45 мг, 0,11 ммоль), DIEA (41 мг, 0,32 ммоль), 2-фтор-5-(трифторметил)бензонитрил (40 мг, 0,21 ммоль) и DMSO (1 мл). Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч и охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь очищали методом преп-HPLC с получением указанного в заголовке соединения (29 мг, 43%) в виде белого твердого вещества. LCMS (M+H)⁺=596,3.

[0005] Следующие соединения получали по аналогии с примером 6 с использованием соответствующих реагентов и субстратов на различных стадиях. Для некоторых примеров на конечной стадии требовалось снятие защиты:

Соединение №	MS (M+H) ⁺
1-108	597,3
1-109	597,3
1-110	598,3
1-123	596,3
1-125	597,3
1-126	582,3
1-127	582,3
1-128	583,3
1-131	583,3
1-132	583,3
1-133	584,3
1-161	555,2
1-162	564,5
1-163	522,2
1-195	600,3
1-196	556,3
1-197	570,3
1-334	615,3

Пример 7: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-N-[(3*R*)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид (соед. 1-9)



Стадия 7-1, получение метил-1-бензил-4-(6-хлорпиридин-3-ил)пиперидин-4-карбоксилата: К раствору метил-6-хлорпиридин-3-карбоксилата (4,0 г, 22 ммоль) и 18-краун-6 (1,1 г, 4,2 ммоль) в DMF (30 мл) при 0°C порциями добавляли 60% гидрид натрия в минеральном масле (2,2 г, 55 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. К смеси добавляли раствор бензилбис(2-бромэтил)амин (8,3 г, 26 ммоль) в DMF (10 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Смесь гасили добавлением воды и экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические фазы сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (4,8 г, 65%) в виде желтого твердого вещества. LCMS (M+H)⁺=345,2.

Стадия 7-2, получение метил-1-бензил-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}пиперидин-4-карбоксилата: К суспензии метил-1-бензил-4-(6-хлорпиридин-3-ил)пиперидин-4-карбоксилата (1,8 г, 5,2 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) и воде (2 мл) в атмосфере азота добавляли карбонат калия (2,2 г, 16 ммоль), (2-этоксипиридин-3-ил)бороновую кислоту (1,7 г, 10 ммоль) и Pd(dtbpf)Cl₂ (0,10 г, 0,15 ммоль). Смесь нагревали при 90°C в течение 2 ч. Смесь гасили добавлением воды и экстрагировали EtOAc (2×). Объединенные органические фазы концентрировали досуха, и очищали остаток методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (1,8 г, 80%) в виде светло-желтого твердого вещества. LCMS (M+H)⁺=432,3.

Стадия 7-3, получение метил-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}пиперидин-4-карбоксилата: К раствору метил-1-бензил-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}пиперидин-4-карбоксилата (1,8 г, 4,2 ммоль) в MeOH (25 мл) добавляли 10 масс.% Pd на угле (100 мг) и 20 масс.% Pd(OH)₂ на угле (100 мг). К смеси подавали водород (газ), и перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Смесь фильтровали, и концентрировали фильтрат досуха с получением указанного в заголовке соединения (1,2 г, 60%) в виде желтого масла. LCMS (M+H)⁺=342,2.

Стадия 7-4, получение метил-1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}пиперидин-4-карбоксилата: К раствору метил-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}пиперидин-4-карбоксилата (1,2 г, 3,5 ммоль) и 2-фтор-5-(трифторметил)бензонитрила (0,8 г, 4 ммоль) в DMSO (15 мл) добавляли DIEA (1,4 г, 11 ммоль). Смесь нагревали при 60°C в течение 2 ч. Смесь гасили добавлением воды и экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические фазы концентрировали досуха, и очищали остаток методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (1,1 г, 61%) в виде белого твердого вещества. LCMS (M+H)⁺=511,3.

Стадия 7-5, получение 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}пиперидин-4-карбоновой кислоты: К суспензии метил-1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}пиперидин-4-карбоксилата (1,4 г, 2,7 ммоль) в смешанном растворителе из EtOH и воды (2:1, 12 мл) добавляли гидроксид лития (0,60 г, 25 ммоль). Смесь нагревали при 60°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали для удаления органических фаз, и водный остаток корректировали до pH 6-7 добавлением 1н HCl (водн.). Раствор экстрагировали EtOAc (3×), объединенные органические фазы

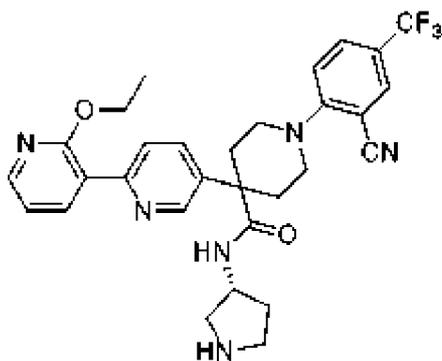
сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (1,2 г, 88%) в виде светло-желтого твердого вещества. LCMS $(\text{M}+\text{H})^+=497,3$.

Стадия 7-6, получение 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-*N*-[(3*R*)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид: К раствору 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}пиперидин-4-карбоновой кислоты (60 мг, 0,12 ммоль) и HATU (55 мг, 0,14 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли DIEA (94 мг, 0,73 ммоль). После перемешивания при к.т. в течение 5 мин, к представленному выше HATU-активированному раствору добавляли (3*R*)-1-метилпирролидин-3-амин дигидрохлорид (31 мг, 0,18 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч и очищали методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (42 мг, 56%) в виде белого твердого вещества. LCMS $(\text{M}+\text{H})^+=579,3$.

[0006] Следующие соединения получали по аналогии с примером 7 с использованием соответствующих реагентов и субстратов на различных стадиях:

Соединение №	MS $(\text{M}+\text{H})^+$
1-11	579,3
1-15	567,4
1-18	579,3
1-19	565,3
1-20	605,3
1-41	595,3
1-45	597,2
1-46	595,2
1-48	597,2
1-166	564,5
1-176	535,5
1-178	565,7
1-179	565,4

Пример 8: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-*N*-[(3*R*)-пирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид (соед. 1-10)



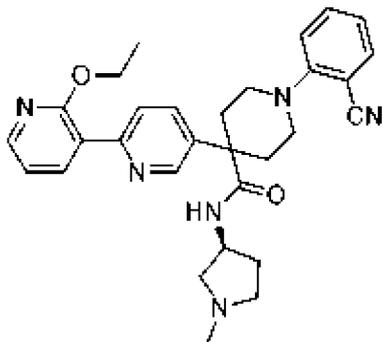
Стадия 8-1, получение *трет*-бутил-(3*R*)-3-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}пиперидин-4-амидо}пирролидин-1-карбоксилата: К раствору 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}пиперидин-4-карбоновой кислоты (60 мг, 0,10 ммоль), полученной на стадии 7-5, и HATU (58 мг, 0,15 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли DIEA (0,10 мл, 0,57 ммоль). После перемешивания при к.т. в течение 5 мин, к представленному выше HATU-активированному раствору добавляли *трет*-бутил-(3*R*)-3-аминопирролидин-1-карбоксилат (45 мг, 0,24 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч и очищали методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (69 мг, 100%) в виде светло-коричневого масла. LCMS (M+H)⁺=665,3.

Стадия 8-2, получение 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-*N*-[(3*R*)-пирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид: К раствору *трет*-бутил-(3*R*)-3-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}пиперидин-4-амидо}пирролидин-1-карбоксилата (69 мг, 0,10 ммоль) в DCM (4 мл) добавляли TFA (1 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Смесь концентрировали досуха, и очищали остаток методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (32 мг, 51%) в виде светло-коричневого масла. LCMS (M+H)⁺=565,3.

[0007] Следующие соединения получали по аналогии с примером 8 с использованием соответствующих реагентов и субстратов на различных стадиях:

Соединение №	MS (M+H) ⁺
1-12	565,3
1-13	539,3
1-14	553,3
1-16	553,3
1-17	569,3
1-28	569,2
1-44	583,3
1-47	583,3
1-21	565,3

Пример 9: 1-(2-цианофенил)-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-*N*-[(3*S*)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид (соед. 1-32)



Стадия 9-1, получение этил-1-бензил-4-(6-хлорпиридин-3-ил)пиперидин-4-карбоксилата: К раствору этил-6-хлорпиридин-3-карбоксилата (9,5 г, 48 ммоль) в DMF (100 мл) при 0°C порциями добавляли 60% гидрид натрия в минеральном масле (3,4 г, 0,14 моль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. К смеси добавляли бензилбис(2-бромэтил)амин (8,3 г, 26 ммоль), и перемешивали смесь при к.т. в течение 2 ч. Смесь гасили добавлением воды и экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические фазы сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали досуха. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (12 г, 70%) в виде желтого масла. LCMS (M+H)⁺=359,2.

Стадия 9-2, получение этил-1-бензил-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}пиперидин-4-карбоксилата: К суспензии этил-1-бензил-4-(6-хлорпиридин-3-ил)пиперидин-4-карбоксилата (5,0 г, 14 ммоль) в 1,4-диоксане (50 мл) и воде (5 мл) в атмосфере азота добавляли карбонат калия (5,8 г, 42 ммоль), (2-этоксипиридин-3-ил)бороновую кислоту (3,5 г, 21 ммоль) и Pd(dtbpf)Cl₂ (0,91 г, 1,4 ммоль). Смесь нагревали при 90°C в течение 2 ч. Смесь гасили добавлением воды и экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические фазы концентрировали досуха, и очищали остаток методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (5,5 г, 89%) в виде желтого твердого вещества. LCMS (M+H)⁺=446,3.

Стадия 9-3, получение 1-бензил-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}пиперидин-4-карбоновой кислоты: К суспензии этил-1-(4-хлор-2-цианофенил)-4-[6-(2-этоксифенил)-пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксилата (2,0 г, 4,5 ммоль) в смешанном растворителе из EtOH и воды (2:1, 45 мл) добавляли гидроксид лития (1,1 г, 46 ммоль). Смесь нагревали при 60°C в течение 1 ч. Смесь разбавляли водой и корректировали до pH 6-7 добавлением 3*N* HCl (водн.). Смесь экстрагировали EtOAc (3×), объединенные органические фазы сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (1,5 г, 80%) в виде желтого масла. LCMS (M+H)⁺=418,1.

Стадия 9-4, получение 1-бензил-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-*N*-[(3*S*)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид: К раствору 1-бензил-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}пиперидин-4-карбоновой кислоты (1,2 г, 2,9 ммоль) и HATU (1,1 г, 2,9 ммоль) в DMF (12 мл) добавляли DIEA (1,5 мл, 8,5 ммоль). После перемешивания при

к.т. в течение 5 мин, к представленному выше НАТУ-активированному раствору добавляли (3*S*)-1-метилпирролидин-3-амин (0,30 г, 3,0 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Смесь гасили добавлением воды и экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические фазы концентрировали досуха, и очищали остаток методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (1,1 г, 77%) в виде желтого масла. LCMS (M+H)⁺=500,4.

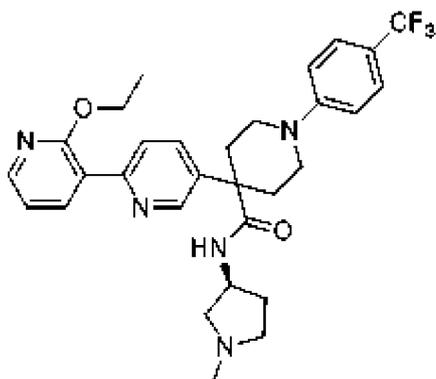
Стадия 9-5, получение 4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-*N*-[(3*S*)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамида: К раствору 1-бензил-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-*N*-[(3*S*)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамида (1,1 г, 2,2 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли 10 масс.% Pd на угле (0,23 г) и 20 масс.% Pd(OH)₂ на угле (0,31 г). К смеси подавали водород (газ), и перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Смесь фильтровали, и концентрировали фильтрат досуха с получением указанного в заголовке соединения (0,70 г, 78%) в виде белого масла. LCMS (M+H)⁺=410,3.

Стадия 9-6, получение 1-(2-цианофенил)-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-*N*-[(3*S*)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамида: К раствору 4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-*N*-[(3*S*)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамида (45 мг, 0,11 ммоль) и 2-фторбензонитрила (40 мг, 0,33 ммоль) в DMSO (1 мл) добавляли DIEA (28 мг, 0,22 ммоль). Смесь нагревали при 120°C в течение 1 ч. Смесь очищали методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (18 мг, 31%) в виде белого твердого вещества. LCMS (M+H)⁺=511,2.

[0008] Следующие соединения получали по аналогии с примером 9 с использованием соответствующих реагентов и субстратов на различных стадиях:

Соединение №	MS (M+H) ⁺
1-34	545,2
1-35	555,3
1-36	553,2
1-37	561,3
1-38	579,2
1-39	595,2
1-40	536,2
1-42	580,3
1-59	575,3
1-150	588,4
1-308	585,3
1-311	571,3

Пример 10: 4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-*N*-[(3*S*)-1-метилпирролидин-3-ил]-1-[4-(трифторметил)фенил]пиперидин-4-карбоксамид (соед. 1-33)

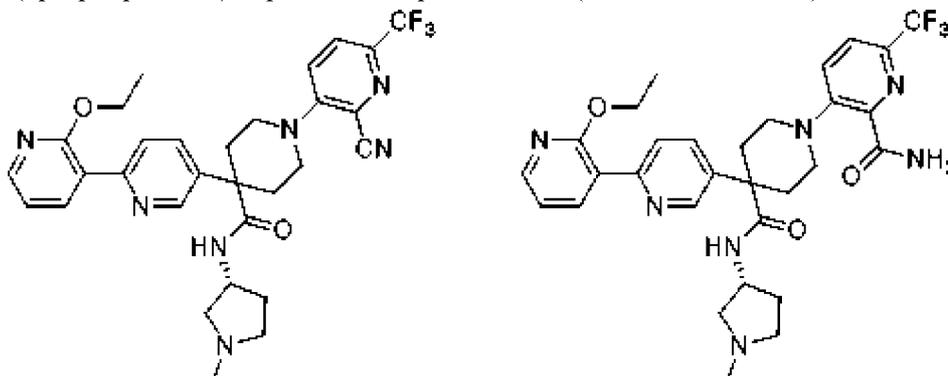


Стадия 10-1, получение 4-{2'-этоксидипиридин-5-ил}-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]-1-[4-(трифторметил)фенил]пиперидин-4-карбоксамидформиата: К смеси 4-{2'-этоксидипиридин-5-ил}-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксиамида (40 мг, 0,098 ммоль), 1-бром-4-(трифторметил)бензола (33 мг, 0,115 ммоль), XPhos (17 мг, 0,020 ммоль), Pd₂(dba)₃ (9,0 мг, 0,0098 ммоль) и *tert*-бутоксид натрия (28 мг, 0,29 ммоль) в атмосфере азота добавляли толуол (1 мл). Смесь нагревали при 80°C в течение 1 ч. Смесь фильтровали, и концентрировали фильтрат досуха. Остаток очищали методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (25 мг, 43%) в виде желтого масла. LCMS (M+H)⁺=554,2.

[0009] Следующие соединения получали по аналогии с примером 10 с использованием соответствующих реагентов и субстратов на различных стадиях:

Соединение №	MS (M+H) ⁺
1-154	592,2
1-155	591,2
1-156	571,2
1-186	572,3

Пример 11: 1-[2-циано-6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-4-{2'-этоксидипиридин-5-ил}-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид и 3-(4-{2'-этоксидипиридин-5-ил}-4-[[[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]карбамоил]пиперидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамид (соед. 1-24 и 1-25)



Стадия 11-1, получение этил-4-{2'-этоксидипиридин-5-ил}пиперидин-4-карбоксилата: К раствору этил-1-бензил-4-{2'-этоксидипиридин-5-ил}пиперидин-4-

карбоксилата (2,0 г, 4,5 ммоль) в MeOH (100 мл) добавляли 10 масс.% Pd на угле (100 мг) и 20 масс.% Pd(OH)₂ на угле (100 мг). Смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч в атмосфере водорода (3 бар). Смесь фильтровали, и концентрировали фильтрат досуха с получением указанного в заголовке соединения (1,0 г, 62%) в виде светло-желтого масла. LCMS (M+H)⁺=356,2.

Стадия 11-2, получение этил-1-[2-циано-6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}пиперидин-4-карбоксилата: К раствору этил-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}пиперидин-4-карбоксилата (0,2 г, 0,6 ммоль) и 3-фтор-6-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрила (0,16 г, 0,84 ммоль) в DMSO (5 мл) добавляли DIEA (0,4 мл, 2 ммоль). Смесь нагревали при 60°C в течение 2 ч. Смесь очищали методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (0,21 г, 70%) в виде светло-желтого масла. LCMS (M+H)⁺=526,5.

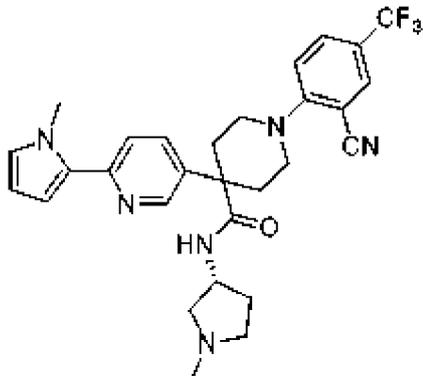
Стадия 11-3, получение 1-[2-циано-6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}пиперидин-4-карбоновой кислоты и 1-[2-карбамоил-6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}пиперидин-4-карбоновой кислоты: К суспензии этил-1-[2-циано-6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}пиперидин-4-карбоксилата (0,21 г, 0,40 ммоль) в смешанном растворителе из EtOH и воды (2:1, 6 мл) добавляли гидроксид лития (0,10 г, 4,2 ммоль). Смесь нагревали при 60°C в течение 1 ч. Смесь корректировали до pH 6-7 добавлением 1н HCl (водн.). Раствор экстрагировали EtOAc (3×), объединенные органические фазы сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали досуха с получением смеси указанных в заголовке соединений (0,17 г) в соотношении 47:53 в виде светло-желтого твердого вещества. LCMS (M+H)⁺=498,3 и 516,3.

Стадия 11-4, получение 1-[2-циано-6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамида и 3-(4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-4-{[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]карбамоил}пиперидин-1-ил)-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамида: К раствору смеси 1-[2-циано-6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}пиперидин-4-карбоновой кислоты и 1-[2-карбамоил-6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}пиперидин-4-карбоновой кислоты (85 мг, 0,17 ммоль) и NATU (79 мг, 0,21 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли DIEA (0,1 мл, 0,8 ммоль). После перемешивания при к.т. в течение 5 мин, к представленному выше NATU-активированному раствору добавляли (3R)-1-метилпирролидин-3-амин (64 мг, 0,64 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч и очищали методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с получением первого указанного в заголовке соединения (32 мг, выход 33%) в виде белого твердого вещества, LCMS (M+H)⁺=580,3; и второго указанного в заголовке соединения (44 мг, 43%) в виде белого твердого вещества, LCMS (M+H)⁺=598,3.

[0010] Следующие соединения получали по аналогии с примером 1 с использованием соответствующих реагентов и субстратов на различных стадиях:

Соединение №	MS (M+H) ⁺
1-26	580,3
1-27	598,3

Пример 12: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-метил-1*H*-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]-*N*-[(3*R*)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид (соед. 1-88)



Стадия 12-1, получение метил-4-(6-хлорпиридин-3-ил)пиперидин-4-карбоксилата: К раствору метил-1-бензил-4-(6-хлорпиридин-3-ил)пиперидин-4-карбоксилата (2,9 г, 8,4 ммоль), полученного на стадии 7-1, в DCM (30 мл) при 0°C добавляли хлорэтилхлороформат (2,3 мл, 21 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч, а затем добавляли MeOH (15 мл). Полученную смесь нагревали при reflux в течение 2 ч. Смесь концентрировали досуха, и растирали остаток со смешанным растворителем из гексанов и эфира (5:1, 40 мл). Твердое вещество собирали путем вакуум-фильтрации с получением указанного в заголовке соединения (1,7 г, 79%) в виде белого твердого вещества. LCMS (M+H)⁺=255,0.

Стадия 12-2, получение метил-4-(6-хлорпиридин-3-ил)-1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]пиперидин-4-карбоксилата: К раствору метил-4-(6-хлорпиридин-3-ил)пиперидин-4-карбоксилата (1,7 г, 6,7 ммоль) и 2-фтор-5-(трифторметил)бензонитрила (1,3 г, 7,0 ммоль) в DMSO (17 мл) добавляли DIEA (3,6 мл, 21 ммоль). Смесь нагревали при 60°C в течение 2 ч. Смесь разбавляли 10% лимонной кислотой (водн.) (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали досуха. Остаток растирали с гексанами, и собирали твердое вещество путем вакуум-фильтрации с получением указанного в заголовке соединения (1,8 г, 64%) в виде белого твердого вещества. LCMS (M+H)⁺=424,0.

Стадия 12-3, получение 4-(6-хлорпиридин-3-ил)-1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]пиперидин-4-карбоновой кислоты: К суспензии метил-4-(6-хлорпиридин-3-ил)-1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]пиперидин-4-карбоксилата (1,8 г, 4,2 ммоль) в смешанном растворителе из EtOH и воды (2:1, 22,5 мл) добавляли гидроксид лития (1,0 г, 42 ммоль). Смесь нагревали при 60°C в течение 2 ч. Смесь корректировали до pH 6-7 добавлением 1*n* HCl (водн.). Раствор экстрагировали EtOAc (3×), объединенные органические фазы сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали досуха. Остаток очищали методом обращенно-

фазовой колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (1,5 г, 83%) в виде не совсем белого твердого вещества. LCMS (M+H)⁺=409,9.

Стадия 12-4, получение 4-(6-хлорпиридин-3-ил)-1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-*N*-[(3*R*)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамида: К раствору 4-(6-хлорпиридин-3-ил)-1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]пиперидин-4-карбоновой кислоты (500 мг, 1,22 ммоль) и НАТУ (650 мг, 1,71 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли DIEA (0,43 мл, 2,4 ммоль). После перемешивания при к.т. в течение 5 мин, к представленному выше НАТУ-активированному раствору добавляли (3*R*)-1-метилпирролидин-3-амин (183 мг, 1,83 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 10 мин и очищали методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (483 мг, 80,5%) в виде не совсем белого твердого вещества; LCMS (M+H)⁺=492,0.

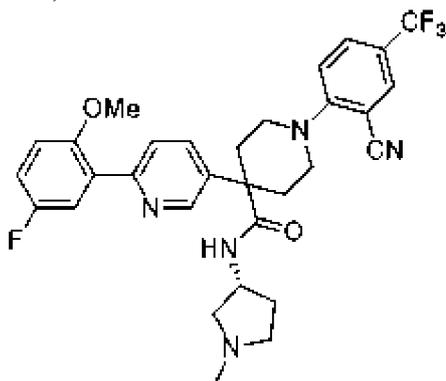
Стадия 12-5, получение 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-метил-1*H*-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]-*N*-[(3*R*)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамида: К смеси 4-(6-хлорпиридин-3-ил)-1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-*N*-[(3*R*)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамида (30,0 мг, 0,0610 ммоль), 1-метил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1*H*-пиррола (63,1 мг, 0,305 ммоль), Pd(amphos)Cl₂ (17,3 мг, 0,0244 ммоль) и карбоната калия (25,3 мг, 0,183 ммоль) в герметизированной пробирке добавляли 1,4-диоксан (2 мл) и воду (0,3 мл). Барботировали азотом (газ), и нагревали полученную смесь при 100°C в течение 2 ч. Смесь гасили добавлением воды и экстрагировали EtOAc (2×). Объединенные органические фазы концентрировали досуха, и очищали остаток методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (9,1 мг, 28%) в виде не совсем белого твердого вещества. LCMS (M+H)⁺=537,5.

[0011] Следующие соединения получали по аналогии с примером 12 с использованием соответствующих реагентов и субстратов на различных стадиях:

Соединение №	MS (M+H) ⁺
1-43	538,5
1-52	564,5
1-80	570,3
1-83	570,3
1-84	598,4
1-89	590,5
1-105	550,7
1-114	600,5
1-115	537,5
1-116	538,6
1-137	573,5
1-153	562,5

Соединение №	MS (M+H) ⁺
1-157	539,5
1-158	563,6
1-160	546,2
1-173	530,2

Пример 13: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(5-фтор-2-метоксифенил)пиридин-3-ил]-*N*-[(3*R*)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид (соед. 1-81)



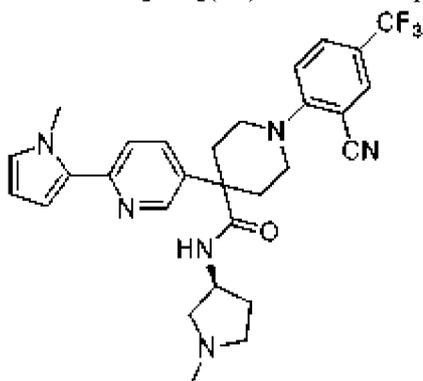
Стадия 13-1, получение 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(5-фтор-2-метоксифенил)пиридин-3-ил]-*N*-[(3*R*)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид: К смеси 4-(6-хлорпиридин-3-ил)-1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-*N*-[(3*R*)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид, полученного на стадии 12-4 (30,0 мг, 0,0610 ммоль), (5-фтор-2-метоксифенил)бороновой кислоты (51,8 мг, 0,305 ммоль), Pd(dtbpf)Cl₂ (15,9 мг, 0,0244 ммоль) и карбоната калия (25,3 мг, 0,183 ммоль) в герметизированной пробирке добавляли 1,4-диоксан (2 мл) и воду (0,3 мл). Барботировали азотом (газ), и нагревали полученную смесь при 80°C в течение 3 ч. Смесь гасили добавлением воды и экстрагировали EtOAc (2×). Объединенные органические фазы концентрировали досуха, и очищали остаток методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (17,2 мг, 48,5%) в виде коричневого твердого вещества. LCMS (M+H)⁺=582,2.

[0012] Следующие соединения получали по аналогии с примером 13 с использованием соответствующих реагентов и субстратов на различных стадиях:

Соединение №	MS (M+H) ⁺
1-31	578,2
1-53	576,3
1-54	574,4
1-55	564,5
1-60	562,5
1-61	570,3

Соединение №	MS (M+H) ⁺
1-62	552,2
1-63	592,5
1-64	552,4
1-65	570,3
1-66	548,7
1-67	614,3
1-68	570,3
1-69	596,5
1-70	594,4
1-71	618,5
1-72	596,3
1-73	588,1
1-74	552,4
1-77	602,4
1-78	559,4
1-79	578,4
1-82	582,3
1-85	601,5
1-86	583,2
1-87	600,4
1-98	565,5
1-99	566,5
1-112	554,4
1-113	574,7
1-117	576,7
1-118	563,5
1-129	568,5
1-130	578,4
1-138	554,1
1-148	577,5
1-151	584,2
1-177	549,5

Пример 14: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-метил-1*H*-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]-*N*-[(3*S*)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид (соед. 1-100)



Стадия 14-1, получение 4-(6-хлорпиридин-3-ил)-1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-*N*-[(3*S*)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид: К раствору 4-(6-хлорпиридин-3-ил)-1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]пиперидин-4-карбоновой кислоты (1,00 г, 2,44 ммоль), полученной на стадии 12-3, и НАТУ (1,21 г, 3,17 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли DIEA (0,85 мл, 4,9 ммоль). После перемешивания при к.т. в течение 5 мин, к представленному выше НАТУ-активированному раствору добавляли (3*S*)-1-метилпирролидин-3-амин (367 мг, 3,66 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 10 мин и очищали методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (1,14 г, 94,6%) в виде светло-коричневого твердого вещества; LCMS (M+H)⁺=492,2.

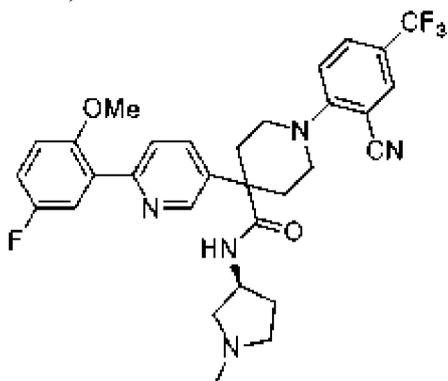
Стадия 14-2, получение 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-метил-1*H*-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]-*N*-[(3*S*)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид: К смеси 4-(6-хлорпиридин-3-ил)-1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-*N*-[(3*S*)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид (90,0 мг, 0,183 ммоль), 1-метил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1*H*-пиррола (189 мг, 0,915 ммоль), Pd(amphos)Cl₂ (51,8 мг, 0,0732 ммоль), карбоната калия (75,9 мг, 0,549 ммоль) в герметизированной пробирке добавляли 1,4-диоксан (3 мл) и воду (0,3 мл). Барботировали азотом (газ), и нагревали полученную смесь при 100°C в течение 2 ч. Смесь гасили добавлением воды и экстрагировали EtOAc (2×). Объединенные органические фазы концентрировали досуха, и очищали остаток методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (23,5 мг, 23,9%) в виде не совсем белого твердого вещества. LCMS (M+H)⁺=537,6.

[0013] Следующие соединения получали по аналогии с примером 14 с использованием соответствующих реагентов и субстратов на различных стадиях. Для некоторых примеров на конечной стадии требуется снятие защиты:

Соединение №	MS (M+H) ⁺
1-119	570,4
1-120	538,6
1-143	523,6

Соединение №	MS (M+H) ⁺
1-146	582,3
1-147	568,3
1-149	539,2
1-187	563,3
1-188	563,2

Пример 15: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(5-фтор-2-метоксифенил)пиридин-3-ил]-*N*-[(3*S*)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид (соед. 1-102)



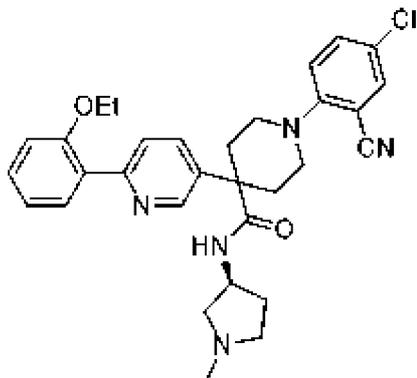
Стадия 15-1, получение 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(5-фтор-2-метоксифенил)пиридин-3-ил]-*N*-[(3*S*)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид: К смеси 4-(6-хлорпиридин-3-ил)-1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-*N*-[(3*S*)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид, полученного на стадии 14-1 (60,0 мг, 0,122 ммоль), (5-фтор-2-метоксифенил)бороновой кислоты (104 мг, 0,610 ммоль), Pd(dtbpf)Cl₂ (31,8 мг, 0,0488 ммоль) и карбоната калия (50,6 мг, 0,366 ммоль) в герметизированной пробирке добавляли 1,4-диоксан (2 мл) и воду (0,3 мл). Барботировали азотом (газ), и нагревали полученную смесь при 80°C в течение 3 ч. Смесь гасили добавлением воды и экстрагировали EtOAc (2×). Объединенные органические фазы концентрировали досуха, и очищали остаток методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (41,9 мг, 59%) в виде коричневого твердого вещества. LCMS (M+H)⁺=582,4.

[0014] Следующие соединения получали по аналогии с примером 15 с использованием соответствующих реагентов и субстратов на различных стадиях:

Соединение №	MS (M+H) ⁺
1-30	578,2
1-101	578,2
1-103	576,3
1-104	562,4
1-121	574,5

Соединение №	MS (M+H) ⁺
1-122	554,4

Пример 16: 1-(4-хлор-2-цианофенил)-4-[6-(2-этоксифенил)пиридин-3-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид (соед. 1-90)



Стадия 16-1, получение этил-1-бензил-4-[6-(2-этоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксилата: К суспензии этил-1-бензил-4-(6-хлорпиридин-3-ил)пиперидин-4-карбоксилата (4,2 г, 12 ммоль), полученного на стадии 9-1, в 1,4-диоксане (50 мл) и воде (5 мл) в атмосфере азота добавляли карбонат калия (3,2 г, 23 ммоль), (2-этоксифенил)бороновую кислоту (2,9 г, 17 ммоль) и Pd(dtbpf)Cl₂ (0,30 г, 0,46 ммоль). Смесь нагревали при 90°C в течение 2 ч. Смесь гасили добавлением воды и экстрагировали EtOAc (2×). Объединенные органические фазы концентрировали досуха, и очищали остаток методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (4,0 г, 77%) в виде желтого твердого вещества. LCMS (M+H)⁺=445,2.

Стадия 16-2, получение этил-4-[6-(2-этоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксилата: К раствору этил-1-бензил-4-[6-(2-этоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксилата (3,5 г, 7,9 ммоль) в MeOH (50 мл) добавляли 10 масс.% Pd на угле (160 мг) и 20 масс.% Pd(OH)₂ на угле (160 мг). К смеси подавали водород (газ), и перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Смесь фильтровали, и концентрировали фильтрат досуха с получением указанного в заголовке соединения (2,4 г, 86%) в виде желтого масла. LCMS (M+H)⁺=355,2.

Стадия 16-3, получение этил-1-(4-хлор-2-цианофенил)-4-[6-(2-этоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксилата: К смеси этил-4-[6-(2-этоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксилата (400 мг, 1,13 ммоль), 2-бром-5-хлорбензонитрила (320 мг, 1,48 ммоль), XPhos (33,3 мг, 0,0699 ммоль), Pd₂(dba)₃CHCl₃ (35,0 мг, 0,0338 ммоль) и карбоната цезия (735 мг, 2,26 ммоль) в атмосфере азота добавляли толуол (5 мл). Смесь нагревали при 90°C в течение 2 ч. Смесь фильтровали, и концентрировали фильтрат досуха. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (290 мг, 52,4%) в виде желтого масла. LCMS (M+H)⁺=490,3.

Стадия 16-4, получение 1-(4-хлор-2-цианофенил)-4-[6-(2-этоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты: К суспензии этил-1-(4-хлор-2-цианофенил)-4-[6-(2-этоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксилата (290 мг, 0,59 ммоль) в смешанном

растворителе из EtOH и воды (5:1, 6 мл) добавляли гидроксид лития (72 мг, 3,0 ммоль). Смесь нагревали при 60°C в течение 2 ч. Смесь разбавляли водой и корректировали до pH 6-7 добавлением 1н HCl (водн.). Смесь экстрагировали EtOAc (3×), объединенные органические фазы сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (250 мг, 91,4%) в виде желтого твердого вещества. LCMS (M+H)⁺=462,3.

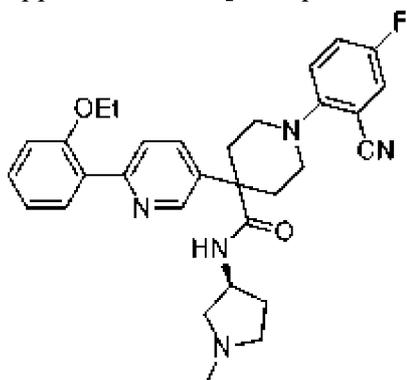
Стадия 16-5, получение 1-(4-хлор-2-цианофенил)-4-[6-(2-этоксифенил)пиридин-3-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид: К раствору 1-(4-хлор-2-цианофенил)-4-[6-(2-этоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты (50 мг, 0,11 ммоль) и HATU (49 мг, 0,13 ммоль) в DMF (0,6 мл) добавляли DIEA (84 мг, 0,65 ммоль). После перемешивания при к.т. в течение 5 мин, к представленному выше HATU-активированному раствору добавляли (3S)-1-метилпирролидин-3-амин (14 мг, 0,14 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч и очищали методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (31 мг, 48%) в виде белого твердого вещества. LCMS (M+H)⁺=544,3.

[0015] Следующие соединения получали по аналогии с примером 16 с использованием соответствующих реагентов и субстратов на различных стадиях:

Соединение №	MS (M+H) ⁺
1-93	530,3
1-141	588,3
1-144	573,2
1-145	571,3
1-167	579,2
1-172	572,2
1-281	504,3
1-282	534,3
1-283	520,3
1-284	578,3
1-285	563,3
1-286	579,3
1-287	564,3
1-288	594,3
1-289	577,3
1-290	563,3
1-291	593,3
1-292	579,3

Соединение №	MS (M+H) ⁺
1-293	549,3
1-294	565,3
1-295	560,3
1-296	576,3
1-297	532,3
1-298	518,3
1-299	580,3
1-300	564,3
1-301	550,3
1-302	580,3
1-303	566,3
1-304	536,3
1-305	522,3
1-306	546,3
1-307	562,3
1-309	552,3
1-310	538,3
1-312	592,3
1-315	578,4
1-317	574,4
1-318	556,3
1-321	560,3
1-322	542,2

Пример 17: 1-(2-циано-4-фторфенил)-4-[6-(2-этоксифенил)пиридин-3-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид (соед. 1-96)



Стадия 17-1, получение 1-бензил-4-[6-(2-этоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты: К суспензии этил-1-бензил-4-[6-(2-этоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксилата (500 мг, 1,12 ммоль), полученного на стадии 16-1, в смешанном растворителе из EtOH и воды (5:1, 6 мл) добавляли гидроксид лития (269 мг, 11,2 ммоль). Смесь нагревали при 60°C в течение 1 ч. Смесь разбавляли водой и корректировали до pH 6-7 добавлением 1н HCl (водн.). Смесь экстрагировали EtOAc (3×), объединенные органические фазы сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (450 мг, 96,1%) в виде желтого масла. LCMS (M+H)⁺=417,3.

Стадия 17-2, получение 1-бензил-4-[6-(2-этоксифенил)пиридин-3-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамида: К раствору 1-бензил-4-[6-(2-этоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты (450 мг, 1,08 ммоль) и HATU (430 мг, 1,13 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли DIEA (450 мг, 3,48 ммоль). После перемешивания при к.т. в течение 5 мин, (3S)-1-метилпирролидин-3-амин (130 мг, 1,30 ммоль) к представленному выше HATU-активированному раствору добавляли. Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч и очищали методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (450 мг, 83,5%) в виде желтого твердого вещества. LCMS (M+H)⁺=499,4.

Стадия 17-3, получение 4-[6-(2-этоксифенил)пиридин-3-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамида: К раствору 1-бензил-4-[6-(2-этоксифенил)пиридин-3-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамида (430 мг, 0,862 ммоль) в MeOH (30 мл) добавляли 10 масс.% Pd на угле (20 мг) и 20 масс.% Pd(OH)₂ на угле (20 мг). К смеси подавали водород (газ), и перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Смесь фильтровали, и концентрировали фильтрат досуха. Остаток очищали методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (360 мг, 79,9%) в виде бесцветного масла. LCMS (M+H)⁺=409,3.

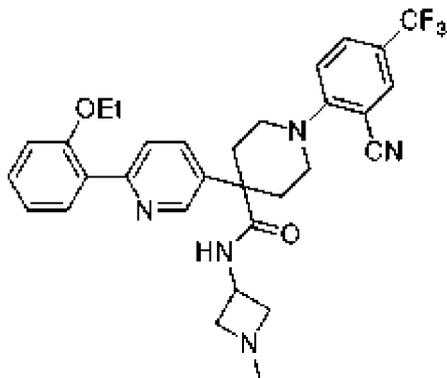
Стадия 17-4, получение 1-(2-циано-4-фторфенил)-4-[6-(2-этоксифенил)пиридин-3-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамида: К смеси 4-[6-(2-этоксифенил)пиридин-3-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамида (60 мг, 0,15 ммоль), 2-бром-5-фторбензонитрила (50 мг, 0,25 ммоль), XPhos (7,0 мг, 0,015 ммоль), Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (15 мг, 0,014 ммоль) и *tert*-бутоксид натрия (45 мг, 0,47 ммоль) в атмосфере азота добавляли толуол (2 мл). Смесь нагревали при 100°C в течение 4 ч. Смесь фильтровали, и концентрировали фильтрат досуха. Остаток очищали методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (8,5 мг, 10%) в виде белого твердого вещества. LCMS (M+H)⁺=528,3.

[0016] Следующие соединения получали по аналогии с примером 17 с использованием соответствующих реагентов и субстратов на различных стадиях:

Соединение №	MS (M+H) ⁺
1-95	553,2

Соединение №	MS (M+H) ⁺
1-97	587,3
1-111	562,3

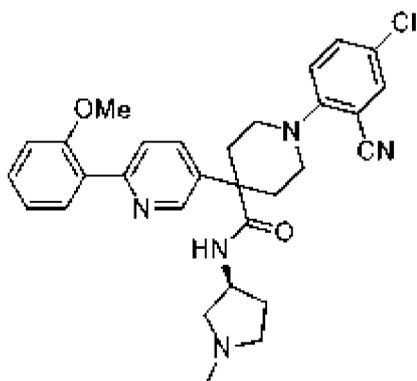
Пример 18: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-этоксифенил)пиридин-3-ил]-*N*-(1-метилазетидин-3-ил)пиперидин-4-карбоксамид (соед. 1-76)



Стадия 18-1, получение этил-1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-этоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксилата: К раствору этил-4-[6-(2-этоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксилата (0,38 г, 1,1 ммоль), полученного на стадии 16-2, и 2-фтор-5-(трифторметил)бензонитрила (0,31 г, 1,6 ммоль) в DMSO (5 мл) добавляли DIEA (0,55 мл, 3,2 ммоль). Смесь нагревали при 60°C в течение 2 ч. Смесь гасили добавлением воды и экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические фазы концентрировали досуха, и очищали остаток методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (0,41 г, 73%) в виде светло-желтого масла. LCMS (M+H)⁺=524,2.

Стадия 18-2, получение 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-этоксифенил)пиридин-3-ил]-*N*-(1-метилазетидин-3-ил)пиперидин-4-карбоксамид: К раствору этил-1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-этоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксилата (70 мг, 0,13 ммоль) и 1-метилазетидин-3-амина (20 мг, 0,23 ммоль) в THF (0,5 мл) в атмосфере азота добавляли 1M LiHMDS в THF (0,7 мл, 0,7 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 40 мин. Смесь гасили добавлением насыщенного NH₄Cl (водн.) и экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические фазы концентрировали досуха, и очищали остаток методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (29 мг, 36%) в виде белого твердого вещества. LCMS (M+H)⁺=564,3.

Пример 19: 1-(4-хлор-2-цианофенил)-4-[6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]-*N*-[(3*S*)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид (соед. 1-91)



Стадия 19-1, получение этил-1-бензил-4-[6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксилата: К смеси этил-1-бензил-4-(6-хлорпиридин-3-ил)пиперидин-4-карбоксилата (400 мг, 1,11 ммоль), полученного на стадии 9-1, (2-метоксифенил)-бороновой кислоты (200 мг, 1,32 ммоль), Pd(amphos)Cl₂ (60 мг, 0,085 ммоль) и карбоната калия (450 мг, 3,26 ммоль) в атмосфере азота добавляли 1,4-диоксан (5 мл) и воду (0,5 мл). Смесь нагревали при 90°C в течение 2 ч. Смесь гасили добавлением воды и экстрагировали EtOAc (2×). Объединенные органические фазы концентрировали досуха, и очищали остаток методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (450 мг, 93,8%) в виде желтого масла. LCMS (M+H)⁺=431,2.

Стадия 19-2, получение этил-4-[6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксилата: К раствору этил-1-бензил-4-[6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксилата (440 мг, 1,02 ммоль) в MeOH (30 мл) добавляли 10 масс.% Pd на угле (40 мг) и 20 масс.% Pd(OH)₂ на угле (40 мг). К смеси подавали водород (газ), и перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Смесь фильтровали, и концентрировали фильтрат досуха с получением указанного в заголовке соединения (260 мг, 74,8%) в виде светло-коричневого твердого вещества. LCMS (M+H)⁺=341,2.

Стадия 19-3, получение 1-(4-хлор-2-цианофенил)-4-[6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты: К смеси этил-4-[6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксилата (180 мг, 0,529 ммоль), 2-бром-5-хлорбензонитрила (180 мг, 0,832 ммоль), XPhos (30 мг, 0,063 ммоль), Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (45 мг, 0,043 ммоль) и *tert*-бутоксид натрия (100 мг, 1,04 ммоль) в атмосфере азота добавляли толуол (2 мл). Смесь нагревали при 80°C в течение 2 ч. Смесь фильтровали, и концентрировали фильтрат досуха. Остаток очищали методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (170 мг, 71,8%) в виде желтого твердого вещества. LCMS (M+H)⁺=448,2.

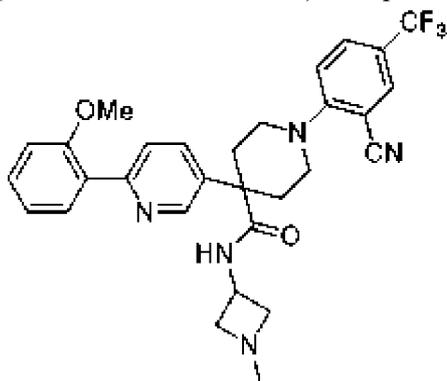
Стадия 19-4, получение 1-(4-хлор-2-цианофенил)-4-[6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]-*N*-[(3*S*)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамида: К раствору 1-(4-хлор-2-цианофенил)-4-[6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты (60 мг, 0,13 ммоль) и HATU (55 мг, 0,14 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли DIEA (70 мг, 0,54 ммоль). После перемешивания при к.т. в течение 5 мин, к представленному выше HATU-активированному раствору добавляли (3*S*)-1-метилпирролидин-3-амин (25 мг, 0,25 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч и очищали методом обращенно-фазовой

колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (35 мг, 45%) в виде белого твердого вещества. LCMS (M+H)⁺=530,3.

[0017] Следующие соединения получали по аналогии с примером 19 с использованием соответствующих реагентов и субстратов на различных стадиях:

Соединение №	MS (M+H) ⁺
1-92	516,2
1-142	574,2

Пример 20: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]-N-(1-метилазетидин-3-ил)пиперидин-4-карбоксамид (соед. 1-94)



Стадия 20-1, получение этил-1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксилата: К раствору этил-4-[6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксилата (70 мг, 0,21 ммоль), полученного на стадии 19-2, и 2-фтор-5-(трифторметил)бензонитрила (60 мг, 0,32 ммоль) в DMSO (2 мл) в герметизированной пробирке добавляли DIEA (80 мг, 0,62 ммоль). Смесь нагревали при 60°C в течение 1 ч. Смесь очищали методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (60 мг, 57%) в виде светло-коричневого твердого вещества. LCMS (M+H)⁺=510,3.

Стадия 20-2, получение 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты: К суспензии этил-1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксилата (60 мг, 0,12 ммоль) в смешанном растворителе из EtOH и воды (5:1, 2,4 мл) добавляли гидроксид лития (15 мг, 0,63 ммоль). Смесь нагревали при 60°C в течение 1 ч. Смесь разбавляли водой и корректировали до pH 6-7 добавлением 1н HCl (водн.). Смесь экстрагировали EtOAc (3×), объединенные органические фазы сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (55 мг, 97%) в виде желтого твердого вещества. LCMS (M+H)⁺=482,2.

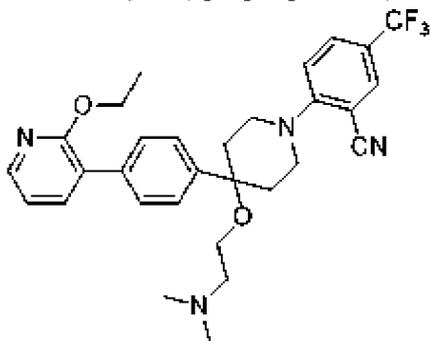
Стадия 20-3, получение 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]-N-(1-метилазетидин-3-ил)пиперидин-4-карбоксамид: К раствору 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты (55 мг, 0,11 ммоль) и HATU (50 мг, 0,13 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли DIEA (50 мг, 0,39 ммоль). После перемешивания при к.т. в течение

5 мин, к представленному выше HATU-активированному раствору добавляли 1-метилазетидин-3-амин (15 мг, 0,17 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч и очищали методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (47 мг, 69%) в виде белого твердого вещества. LCMS (M+H)⁺=550,3.

Следующие соединения получали по аналогии с примером 20 с использованием соответствующих реагентов и субстратов на различных стадиях. Для некоторых примеров на конечной стадии требуется снятие защиты:

Соединение №	MS (M+H) ⁺
1-313	581,4
1-314	567,4
1-316	525,4
1-319	599,4
1-320	585,3
1-323	551,3
1-324	557,3
1-325	565,3
1-326	543,3
1-327	594,3
1-328	594,3
1-329	594,3
1-330	594,3

Пример 21: 2-{4-[2-(диметиламино)этокси]-4-[4-(2-этоксипиридин-3-ил)фенил]-пиперидин-1-ил}-5-(трифторметил)бензонитрил (соед. 2-1)



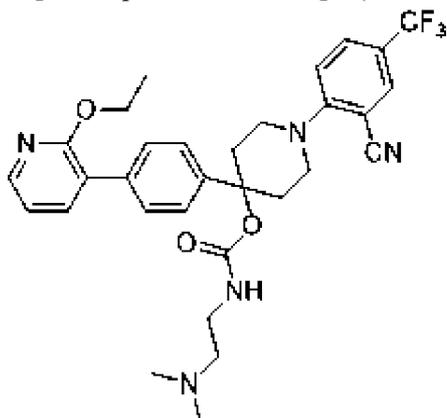
Стадия 21-1, получение 2-[4-(4-бромфенил)-4-гидроксипиперидин-1-ил]-5-(трифторметил)бензонитрила: К раствору 4-(4-бромфенил)пиперидин-4-ола (500 мг, 1,95 ммоль) и 2-фтор-5-(трифторметил)бензонитрила (443 мг, 2,34 ммоль) в DMSO (3 мл) в герметизированной пробирке добавляли DIEA (0,85 мл, 4,9 ммоль). Смесь нагревали при 130°C в течение 5 ч. Смесь очищали методом обращенно-фазовой колоночной

хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (779 мг, 93,8%) в виде светло-коричневой смолы. LCMS (M+H)⁺=425,2.

Стадия 21-2, получение 2-{4-[4-(2-этоксипиридин-3-ил)фенил]-4-гидроксипиперидин-1-ил}-5-(трифторметил)бензонитрила: К смеси 2-[4-(4-бромфенил)-4-гидроксипиперидин-1-ил]-5-(трифторметил)бензонитрила (779 мг, 1,83 ммоль), (2-этоксипиридин-3-ил)бороновой кислоты (459 мг, 2,75 ммоль), Pd(amphos)Cl₂ (130 мг, 0,183 ммоль) и карбоната калия (506 мг, 3,66 ммоль) в герметизированной пробирке добавляли 1,4-диоксан (5 мл) и воду (0,5 мл). К смеси подавали N₂ (газ) и нагревали при 100°C в течение 1 ч. Смесь гасили добавлением воды и экстрагировали EtOAc (2×). Объединенные органические фазы концентрировали досуха, и очищали остаток методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (777 мг, 90,7%) в виде не совсем белого твердого вещества. LCMS (M+H)⁺=468,1.

Стадия 21-3, получение 2-{4-[2-(диметиламино)этокси]-4-[4-(2-этоксипиридин-3-ил)фенил]пиперидин-1-ил}-5-(трифторметил)бензонитрила: К раствору 2-{4-[4-(2-этоксипиридин-3-ил)фенил]-4-гидроксипиперидин-1-ил}-5-(трифторметил)бензонитрила (40,0 мг, 0,0856 ммоль) и (2-хлорэтил)диметиламина гидрохлорид (24,6 мг, 0,171 ммоль) в DMF (1 мл) при 0°C порциями добавляли 60% гидрид натрия в минеральном масле (34 мг, 0,86 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч и при 50°C в течение 1 ч. Реакция не была завершена, но ее останавливали. Смесь гасили добавлением льда в воде и экстрагировали DCM (2×). Объединенные органические фазы концентрировали досуха, и очищали остаток методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (19,4 мг, 42,1%) в виде не совсем белого твердого вещества. LCMS (M+H)⁺=539,5.

Пример 22: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[4-(2-этоксипиридин-3-ил)фенил]-пиперидин-4-ил *N*-[2-(диметиламино)этил]карбамат (соед. 2-2)

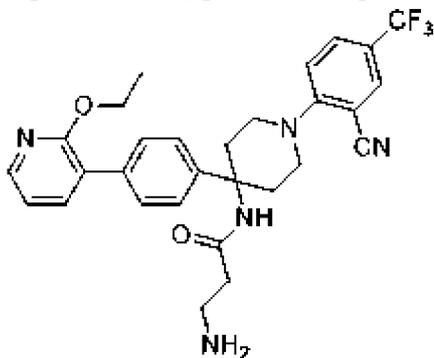


Стадия 22-1, получение 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[4-(2-этоксипиридин-3-ил)фенил]пиперидин-4-ил-1*H*-имидазол-1-карбоксилата: К суспензии 2-{4-[4-(2-этоксипиридин-3-ил)фенил]-4-гидроксипиперидин-1-ил}-5-(трифторметил)-бензонитрила (200 мг, 0,428 ммоль), полученного на стадии 21-2, в THF (3 мл) добавляли CDI (208 мг, 1,28 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Смесь концентрировали досуха, и очищали остаток методом колоночной хроматографии на

силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (185 мг, 77,1%) в виде белого твердого вещества. LCMS (M+H)⁺=561,7.

Стадия 22-2, получение 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[4-(2-этоксипиридин-3-ил)фенил]пиперидин-4-ил-*N*-[2-(диметиламино)этил]карбамата: К раствору 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[4-(2-этоксипиридин-3-ил)фенил]пиперидин-4-ил-1*H*-имидазол-1-карбоксилата (40,0 мг, 0,0712 ммоль) в THF (1 мл) в герметизированной пробирке добавляли (2-аминоэтил)диметиламин (12,6 мг, 0,142 ммоль) и DIEA (0,037 мл, 0,21 ммоль). Смесь нагревали при 100°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали досуха, и очищали остаток методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (14,9 мг, 36,0%) в виде желтого твердого вещества. LCMS (M+H)⁺=582,4.

Пример 23: 3-амино-*N*-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[4-(2-этоксипиридин-3-ил)фенил]пиперидин-4-ил}пропанамид (соед. 2-3)



Стадия 23-1, получение *трет*-бутил-4-амино-4-[4-(2-этоксипиридин-3-ил)фенил]пиперидин-1-карбоксилата: К смеси *трет*-бутил-4-амино-4-(4-бромфенил)пиперидин-1-карбоксилата (300 мг, 0,844 ммоль), (2-этоксипиридин-3-ил)бороновой кислоты (212 мг, 1,27 ммоль), Pd(amphos)Cl₂ (59,8 мг, 0,0844 ммоль) и карбоната калия (233 мг, 1,69 ммоль) в герметизированной пробирке добавляли 1,4-диоксан (5 мл) и воду (0,5 мл). К смеси подавали N₂ (газ), и нагревали при 100°C в течение 1 ч. Смесь гасили добавлением воды и экстрагировали EtOAc (2×). Объединенные органические фазы концентрировали досуха, и очищали остаток методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (287 мг, 85,4%) в виде коричневой смолы. LCMS (M+H)⁺=365,2.

Стадия 23-2, получение *трет*-бутил-4-(3-{{(бензилокси)карбонил}амино}-пропанамидо)-4-[4-(2-этоксипиридин-3-ил)фенил]пиперидин-1-карбоксилата: К раствору 3-{{(бензилокси)карбонил}амино}пропановой кислоты (44,9 мг, 0,201 ммоль) и HATU (68,9 мг, 0,181 ммоль) в DMF (0,2 мл) добавляли DIEA (0,053 мл, 0,30 ммоль). После перемешивания при к.т. в течение 5 мин, к представленному выше HATU-активированному раствору добавляли *трет*-бутил-4-амино-4-[4-(2-этоксипиридин-3-ил)фенил]пиперидин-1-карбоксилат (40,0 мг, 0,101 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 10 мин и очищали методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с получением

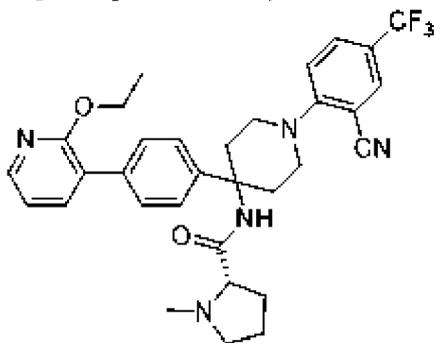
указанного в заголовке соединения (47,5 мг, 78,3%) в виде белого твердого вещества. LCMS (M+H)⁺=603,4.

Стадия 23-3, получение бензил-*N*-[2-({4-[4-(2-этоксипиридин-3-ил)фенил]пиперидин-4-ил}карбамоил)этил]карбамата: К раствору *трет*-бутил-4-(3-{{(бензилокси)карбонил}амино}пропанамидо)-4-[4-(2-этоксипиридин-3-ил)фенил]пиперидин-1-карбоксилата (47,5 мг, 0,0788 ммоль) в DCM (0,1 мл) добавляли TFA (0,091 мл, 1,2 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Смесь концентрировали досуха и растирали остаток с насыщенным NaHCO₃ (водн.) с получением указанного в заголовке соединения (35,9 мг, 90,6%) в виде не совсем белого твердого вещества. LCMS (M+H)⁺=502,9.

Стадия 23-4, получение бензил-*N*-[2-({1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[4-(2-этоксипиридин-3-ил)фенил]пиперидин-4-ил}карбамоил)этил]карбамата: К раствору бензил-*N*-[2-({4-[4-(2-этоксипиридин-3-ил)фенил]пиперидин-4-ил}карбамоил)этил]-карбамата (35,9 мг, 0,0714 ммоль) и 2-фтор-5-(трифторметил)бензонитрила (27,0 мг, 0,143 ммоль) в DMSO (1 мл) в герметизированной пробирке добавляли DIEA (0,031 мл, 0,18 ммоль). Смесь нагревали при 130°C в течение 16 ч и очищали методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (41,2 мг, 85,9%) в виде светло-коричневого твердого вещества. LCMS (M+H)⁺=672,1.

Стадия 23-5, получение 3-амино-*N*-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[4-(2-этоксипиридин-3-ил)фенил]пиперидин-4-ил}пропанамид: К бензил-*N*-[2-({1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[4-(2-этоксипиридин-3-ил)фенил]пиперидин-4-ил}карбамоил)-этил]карбамату (41,2 мг, 0,0613 ммоль) добавляли (метилсульфанил)бензол (0,030 мл, 0,26 ммоль) и TFA (0,15 мл, 2,0 ммоль). Смесь нагревали при 60°C в течение 0,5 ч и очищали методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (27,9 мг, 84,6%) в виде не совсем белого твердого вещества. LCMS (M+H)⁺=538,0.

Пример 24: (2*S*)-*N*-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[4-(2-этоксипиридин-3-ил)фенил]пиперидин-4-ил}-1-метилпирролидин-2-карбоксамид (соед. 2-11)



Стадия 24-1, получение *трет*-бутил-4-{{(бензилокси)карбонил}амино}-4-[4-(2-этоксипиридин-3-ил)фенил]пиперидин-1-карбоксилата: К раствору *трет*-бутил-4-амино-4-[4-(2-этоксипиридин-3-ил)фенил]пиперидин-1-карбоксилата (237 мг, 0,595 ммоль), полученного на стадии 23-1, и бензил-2,5-диоксопирролидин-1-илкарбоната (222 мг, 0,892 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли DIEA (0,21 мл, 1,2 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в

течение 20 мин. Смесь очищали методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (260 мг, 82,2%) в виде белого твердого вещества. LCMS (M+H)⁺=532,3.

Стадия 24-2, получение бензил-*N*-{4-[4-(2-этоксипиридин-3-ил)фенил]пиперидин-4-ил}карбамат-бис(2,2,2-трифторацетата): К раствору *трет*-бутил-4-{[(бензилокси)-карбонил]амино}-4-[4-(2-этоксипиридин-3-ил)фенил]пиперидин-1-карбоксилата (260 мг, 0,489 ммоль) в DCM (0,6 мл) добавляли TFA (0,56 мл, 7,3 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 0,5 ч. Смесь концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (323 мг, 100%) в виде коричневой смолы. LCMS (M+H)⁺=432,3.

Стадия 24-3, получение бензил-*N*-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[4-(2-этоксипиридин-3-ил)фенил]пиперидин-4-ил}карбамата: К раствору бензил-*N*-{4-[4-(2-этоксипиридин-3-ил)фенил]пиперидин-4-ил}карбамат-бис(2,2,2-трифторацетата) (323 мг, 0,489 ммоль) и 2-фтор-5-(трифторметил)бензонитрила (185 мг, 0,979 ммоль) в DMSO (1 мл) в герметизированной пробирке добавляли DIEA (0,43 мл, 2,4 ммоль). Смесь нагревали при 130°C в течение 16 ч. Смесь очищали методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (208 мг, 70,7%) в виде коричневого твердого вещества. LCMS (M+H)⁺=601,7.

Стадия 24-4, получение 2-{4-амино-4-[4-(2-этоксипиридин-3-ил)фенил]пиперидин-1-ил}-5-(трифторметил)бензонитрила: К бензил-*N*-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[4-(2-этоксипиридин-3-ил)фенил]пиперидин-4-ил}карбамату (208 мг, 0,346 ммоль) добавляли (метилсульфанил)бензол (0,050 мл, 0,43 ммоль) и TFA (0,25 мл, 3,3 ммоль). Смесь нагревали при 60°C в течение 1 ч и очищали методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (121 мг, 75,0%) в виде не совсем белого твердого вещества. LCMS (M+H)⁺=467,4.

Стадия 24-5, получение (2*S*)-*N*-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[4-(2-этоксипиридин-3-ил)фенил]пиперидин-4-ил}-1-метилпирролидин-2-карбоксамид: К раствору (2*S*)-1-метилпирролидин-2-карбоновой кислоты (16,6 мг, 0,129 ммоль) и HATU (44,0 мг, 0,193 ммоль) в DMF (0,2 мл) добавляли DIEA (0,034 мл, 0,19 ммоль). После перемешивания при к.т. в течение 5 мин, к представленному выше HATU-активированному раствору добавляли 2-{4-амино-4-[4-(2-этоксипиридин-3-ил)фенил]-пиперидин-1-ил}-5-(трифторметил)бензонитрил (30,0 мг, 0,0643 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 10 мин и очищали методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (33,8 мг, 91,0%) в виде белого твердого вещества. LCMS (M+H)⁺=578,3.

[0018] Следующие соединения получали по аналогии с примером 24 с использованием соответствующих реагентов и субстратов на различных стадиях:

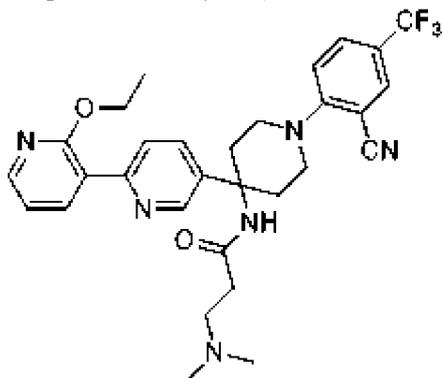
Соединение №	MS (M+H) ⁺
2-16	564,1
2-17	578,2

ил}пиперидин-4-ил}карбамоил)этил]-*N*-метилкарбамата (60 мг, 0,11 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли TFA (0,6 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Смесь концентрировали досуха, и очищали остаток методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (42 мг, 83%) в виде белого твердого вещества. LCMS (M+H)⁺=553,2.

[0019] Следующие соединения получали по аналогии с примером 25 с использованием соответствующих реагентов и субстратов на различных стадиях:

Соединение №	MS (M+H) ⁺
2-4	539,2
2-6	565,2
2-8	565,2
2-26	553,3
2-32	565,3

Пример 26: *N*-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}пиперидин-4-ил}-3-(диметиламино)пропанамид (соед. 2-10)

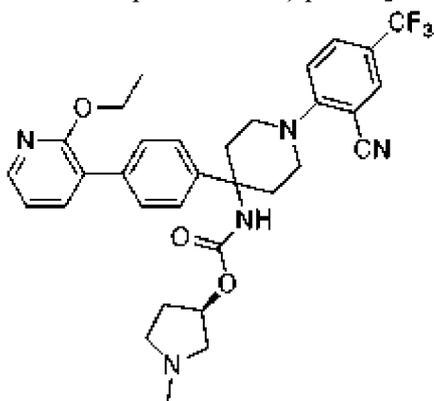


Стадия 26-1, получение *N*-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}пиперидин-4-ил}-3-(диметиламино)пропанамидформиата: К раствору *N*-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}пиперидин-4-ил}-3-(метиламино)пропанамид (55 мг, 0,10 ммоль), полученного на стадии 25-4, в MeOH (1 мл) добавляли формальдегид (10 мг, 0,33 ммоль), цианоборгидрид натрия (20 мг, 0,32 ммоль) и уксусную кислоту (0,6 мг, 0,01 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Смесь концентрировали и очищали методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (27 мг, 44%) в виде белого твердого вещества. LCMS (M+H)⁺=567,3.

[0020] Следующие соединения получали по аналогии с примером 26 с использованием соответствующих реагентов и субстратов на различных стадиях:

Соединение №	MS (M+H) ⁺
2-7	579,2
2-9	579,2

Пример 27: (3*R*)-1-метилпирролидин-3-ил-*N*-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[4-(2-этоксипиридин-3-ил)фенил]пиперидин-4-ил} карбамат (соед. 2-12)

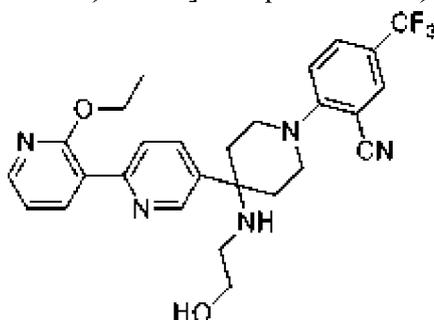


Стадия 27-1, получение (3*R*)-1-метилпирролидин-3-ил-*N*-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[4-(2-этоксипиридин-3-ил)фенил]пиперидин-4-ил} карбамата: К раствору (3*R*)-1-метилпирролидин-3-ола (7,8 мг, 0,077 ммоль) и DIEA (0,056 мл, 0,32 ммоль) в DCM (2 мл) при 0°C добавляли трифосген (8,0 мг, 0,027 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. К смеси добавляли 2-{4-амино-4-[4-(2-этоксипиридин-3-ил)фенил]пиперидин-1-ил}-5-(трифторметил)бензонитрил (30,0 мг, 0,0643 ммоль), полученный на стадии 24-4. Смесь перемешивали при к.т. в течение 0,5 ч, концентрировали и очищали методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (9,3 мг, 24%) в виде светло-желтого твердого вещества. LCMS (M+H)⁺=594,5.

[0021] Следующие соединения получали по аналогии с примером 27 с использованием соответствующих реагентов и субстратов на различных стадиях:

Соединение №	MS (M+H) ⁺
2-13	594,2

Пример 28: 2-(4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-4-[(2-гидроксиэтил)амино]пиперидин-1-ил)-5-(трифторметил)бензонитрил (соед. 2-14)

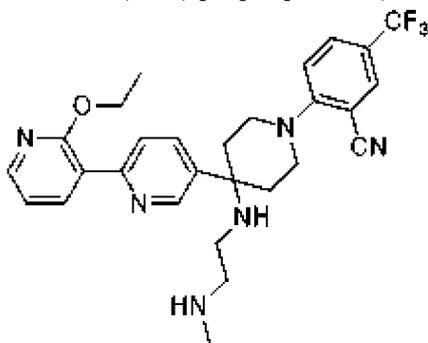


Стадия 28-1, получение 2-[4-({2-[(*tert*-бутилдиметилсилил)окси]этил}амино)-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}пиперидин-1-ил]-5-(трифторметил)бензонитрила: К раствору полученного на стадии 25-2 2-(4-амино-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}пиперидин-1-ил)-5-(трифторметил)бензонитрила (50 мг, 0,11 ммоль) в MeOH (2 мл) добавляли 2-[(*tert*-бутилдиметилсилил)окси]ацетальдегид (30 мг, 0,17 ммоль), цианоборгидрид натрия (20 мг, 0,32 ммоль) и уксусную кислоту (2,0 мг, 0,033 ммоль).

Смесь перемешивали при 30°C в течение 2 ч. Смесь гасили добавлением воды и экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические фазы сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (30 мг, 45%) в виде светло-желтого твердого вещества. LCMS (M+H)⁺=626,4.

Стадия 28-2, получение 2-(4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-4-[(2-гидроксиэтил)амино]пиперидин-1-ил)-5-(трифторметил)бензонитрилформиата: К раствору 2-[4-({2-[(*tert*-бутилдиметилсилил)окси]этил}амино)-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}пиперидин-1-ил)-5-(трифторметил)бензонитрила (30 мг, 0,048 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли TFA (1 мл). Смесь перемешивали при 30°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали досуха, и очищали остаток методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (24 мг, 88%) в виде коричневой смолы. LCMS (M+H)⁺=512,3.

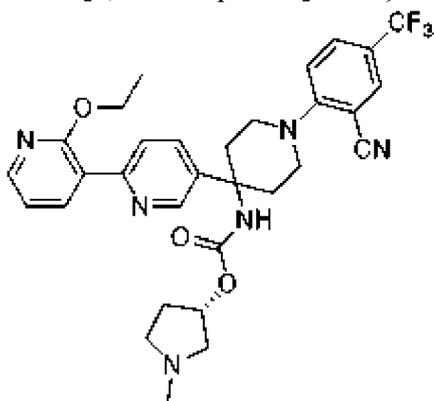
Пример 29: 2-(4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-4-{[2-(метиламино)этил]амино}-пиперидин-1-ил)-5-(трифторметил)бензонитрил (соед. 2-15)



Стадия 29-1, получение *tert*-бутил-*N*-[2-({1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}пиперидин-4-ил}амино)этил]-*N*-метилкарбамата: К раствору полученного на стадии 25-2 2-(4-амино-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}пиперидин-1-ил)-5-(трифторметил)бензонитрила (50 мг, 0,11 ммоль) в MeOH (2 мл) добавляли *tert*-бутил-*N*-метил-*N*-(2-оксоэтил)карбамат (30 мг, 0,17 ммоль), цианоборгидрид натрия (20 мг, 0,32 ммоль) и уксусную кислоту (5,0 мг, 0,083 ммоль). Смесь перемешивали при 30°C в течение 2 ч. Смесь гасили добавлением воды и экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические фазы сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (30 мг, 45%) в виде желтого твердого вещества. LCMS (M+H)⁺=625,4.

Стадия 29-2, получение 2-(4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-4-{[2-(метиламино)этил]амино}пиперидин-1-ил)-5-(трифторметил)бензонитрилформиата: К раствору *tert*-бутил-*N*-[2-({1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}пиперидин-4-ил}амино)этил]-*N*-метилкарбамата (30 мг, 0,048 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли TFA (1 мл). Смесь перемешивали при 30°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали досуха, и очищали остаток методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (25 мг, 90%) в виде белого твердого вещества. LCMS (M+H)⁺=525,2.

Пример 30: (3*S*)-1-метилпирролидин-3-ил *N*-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}пиперидин-4-ил}карбамат (соед. 2-18)

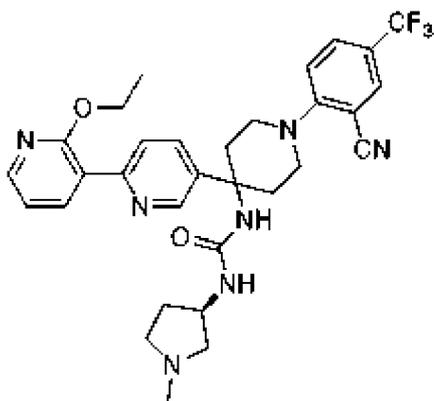


Стадия 30-1, получение (3*S*)-1-метилпирролидин-3-ил-*N*-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}пиперидин-4-ил}карбаматформиата: К раствору полученной на стадии 7-5 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}пиперидин-4-карбоновой кислоты (50 мг, 0,10 ммоль) в толуоле (1 мл) добавляли ТЕА (0,019 мл, 0,14 ммоль) и DPPA (33 мг, 0,12 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. К смеси добавляли (3*S*)-1-метилпирролидин-3-ол (20 мг, 0,20 ммоль) и 4Å MS (100 мг). Смесь нагревали при 100°C в течение 1 ч. Смесь гасили добавлением воды и экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические фазы концентрировали досуха, и очищали остаток методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (28 мг, 43%) в виде белого твердого вещества. LCMS (M+H)⁺=595,3.

[0022] Следующие соединения получали по аналогии с примером 30 с использованием соответствующих реагентов и субстратов на различных стадиях:

Соединение №	MS (M+H) ⁺
2-22	594,4
2-41	553,2
2-42	553,2
2-49	598,2
2-50	598,2
2-53	580,5
2-54	580,5
2-57	568,3

Пример 31: 1-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}пиперидин-4-ил}-3-[(3*R*)-1-метилпирролидин-3-ил]мочевина (соед. 2-19)

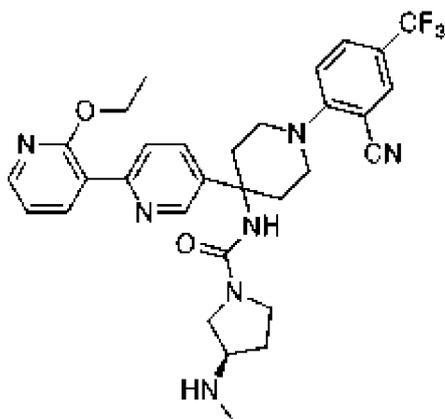


Стадия 31-1, получение 1-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}пиперидин-4-ил}-3-[(3*R*)-1-метилпирролидин-3-ил]мочевины бис(2,2,2-трифторацетата): К раствору полученного на стадии 25-2 2-(4-амино-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}пиперидин-1-ил)-5-(трифторметил)бензонитрила (50 мг, 0,11 ммоль) в толуоле (1 мл) добавляли трифосген (13 мг, 0,044 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. К смеси добавляли (3*R*)-1-метилпирролидин-3-амин (22 мг, 0,22 ммоль) и ТЕА (0,045 мл, 0,33 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Смесь концентрировали досуха и очищали методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (12 мг, 14%) в виде желтого масла. LCMS (M+H)⁺=594,3.

[0023] Следующие соединения получали по аналогии с примером 31 с использованием соответствующих реагентов и субстратов на различных стадиях:

Соединение №	MS (M+H) ⁺
2-20	594,3
2-43	552,4
2-48	553,1
2-51	597,3
2-52	597,3
2-55	579,2
2-56	579,2
2-58	567,4
2-59	565,5

Пример 32: (3*R*)-*N*-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}пиперидин-4-ил}-3-(метиламино)пирролидин-1-карбоксамид (соед. 2-21)



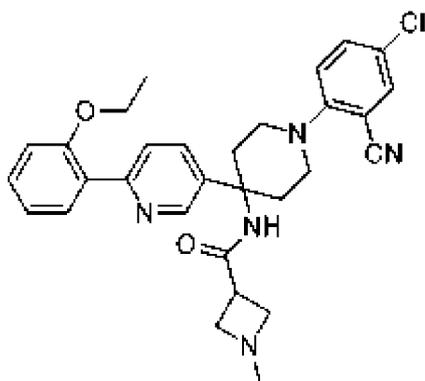
Стадия 32-1, получение *трет*-бутил-*N*-[(3*R*)-1-({1-[2-циано-4-(трифторметил)-фенил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}пиперидин-4-ил}карбамоил)пирролидин-3-ил]-*N*-метилкарбамата: К раствору полученного на стадии 25-2 2-(4-амино-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}пиперидин-1-ил)-5-(трифторметил)бензонитрила (50 мг, 0,11 ммоль) в толуоле (1 мл) добавляли трифосген (13 мг, 0,044 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. К смеси добавляли *трет*-бутил-*N*-метил-*N*-[(3*R*)-пирролидин-3-ил]карбамат (22 мг, 0,22 ммоль), и перемешивали полученную смесь при к.т. в течение 2 ч. Смесь гасили добавлением воды и экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические фазы концентрировали досуха и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (33 мг, 44%) в виде желтого масла. LCMS (M+H)⁺=694,5.

Стадия 32-2, получение (3*R*)-*N*-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}пиперидин-4-ил}-3-(метиламино)пирролидин-1-карбоксамидформиата: К раствору *трет*-бутил-*N*-[(3*R*)-1-({1-[2-циано-4-(трифторметил)-фенил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}пиперидин-4-ил}карбамоил)пирролидин-3-ил]-*N*-метилкарбамата (33 мг, 0,048 ммоль) в DCM (1 мл) добавляли TFA (0,3 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Смесь концентрировали досуха, и очищали остаток методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (12 мг, 41%) в виде белого твердого вещества. LCMS (M+H)⁺=594,3.

[0024] Следующие соединения получали по аналогии с примером 32 с использованием соответствующих реагентов и субстратов на различных стадиях:

Соединение №	MS (M+H) ⁺
2-23	580,4
2-24	594,3

Пример 33: *N*-[1-(4-хлор-2-цианофенил)-4-[6-(2-этоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-ил]-1-метилазетидин-3-карбоксамид (соед. 2-25)



Стадия 33-1, получение этил-1-бензил-4-(6-хлорпиридин-3-ил)пиперидин-4-карбоксилата: К раствору этил-6-хлорпиридин-3-карбоксилата (9,5 г, 48 ммоль) в DMF (100 мл) при 0°C порциями добавляли 60% гидрид натрия в минеральном масле (3,4 г, 0,14 моль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. К смеси добавляли бензилбис(2-бромэтил)амин (8,3 г, 26 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Смесь гасили добавлением воды и экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические фазы сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали досуха. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (12 г, 70%) в виде желтого масла. LCMS (M+H)⁺=359,2.

Стадия 33-2, получение этил-1-бензил-4-[6-(2-этоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксилата: К суспензии этил-1-бензил-4-(6-хлорпиридин-3-ил)пиперидин-4-карбоксилата (4,2 г, 12 ммоль) в 1,4-диоксане (50 мл) и воде (5 мл) в атмосфере азота добавляли карбонат калия (3,2 г, 23 ммоль), (2-этоксифенил)бороновую кислоту (2,9 г, 17 ммоль) и Pd(dtbpf)Cl₂ (0,3 г, 0,5 ммоль). Смесь нагревали при 90°C в течение 2 ч. Смесь фильтровали, и концентрировали фильтрат досуха. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (4,0 г, 77%) в виде желтого твердого вещества. LCMS (M+H)⁺=445,2.

Стадия 33-3, получение этил-4-[6-(2-этоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксилата: К раствору этил-1-бензил-4-[6-(2-этоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксилата (3,5 г, 7,9 ммоль) в MeOH (50 мл) добавляли 10 масс.% Pd на угле (160 мг) и Pd(OH)₂ (160 мг). К смеси подавали водород (газ), и перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Смесь фильтровали, и концентрировали фильтрат досуха с получением указанного в заголовке соединения (2,4 г, 86%) в виде желтого масла. LCMS (M+H)⁺=355,2.

Стадия 33-4, получение этил-1-(4-хлор-2-цианофенил)-4-[6-(2-этоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксилата: К смеси этил-4-[6-(2-этоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксилата (400 мг, 1,13 ммоль), 2-бром-5-хлорбензонитрила (320 мг, 1,48 ммоль), XPhos (33,3 мг, 0,0699 ммоль), Pd₂(dba)₃CHCl₃ (35,0 мг, 0,0338 ммоль) и карбоната цезия (735 мг, 2,26 ммоль) в атмосфере азота добавляли толуол (5 мл). Смесь нагревали при 90°C в течение 2 ч. Смесь фильтровали, и концентрировали фильтрат досуха. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (290 мг, 52,4%) в виде желтого масла. LCMS (M+H)⁺=490,3.

Стадия 33-5, получение 1-(4-хлор-2-цианофенил)-4-[6-(2-этоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты: К суспензии этил-1-(4-хлор-2-цианофенил)-4-[6-(2-этоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксилата (290 мг, 0,59 ммоль) в смешанном растворителе из EtOH и воды (5:1, 6 мл) добавляли гидроксид лития (72 мг, 3,0 ммоль). Смесь нагревали при 60°C в течение 2 ч. Смесь разбавляли водой и корректировали до pH 6-7 добавлением 1н HCl (водн.). Смесь экстрагировали EtOAc (3×), объединенные органические фазы сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (250 мг, 91,4%) в виде желтого твердого вещества. LCMS (M+H)⁺=462,3.

Стадия 33-6, получение бензил-N-[1-(4-хлор-2-цианофенил)-4-[6-(2-этоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-ил]карбамата: К раствору 1-(4-хлор-2-цианофенил)-4-[6-(2-этоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты (730 мг, 1,58 ммоль) в толуоле (10 мл) добавляли TEA (208 мг, 2,06 ммоль) и DPPA (478 мг, 1,74 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. К смеси добавляли бензиловый спирт (513 мг, 4,74 ммоль) и 4Å MS (80 мг). Смесь нагревали при 100°C в течение 1 ч. Смесь гасили добавлением воды и экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические фазы концентрировали досуха, и очищали остаток методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (550 мг, 61,4%) в виде желтого твердого вещества. LCMS (M+H)⁺=567,3.

Стадия 33-7, получение 2-{4-амино-4-[6-(2-этоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-1-ил}-5-хлорбензонитрила: К бензил-N-[1-(4-хлор-2-цианофенил)-4-[6-(2-этоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-ил]карбамату (550 мг, 0,97 ммоль) добавляли TFA (3 мл). Смесь нагревали при 70°C в течение 5 ч. Смесь концентрировали досуха и растирали с насыщенным NaHCO₃ (водн.) с получением указанного в заголовке соединения (420 мг, 90%) в виде светло-желтого твердого вещества. LCMS (M+H)⁺=433,2.

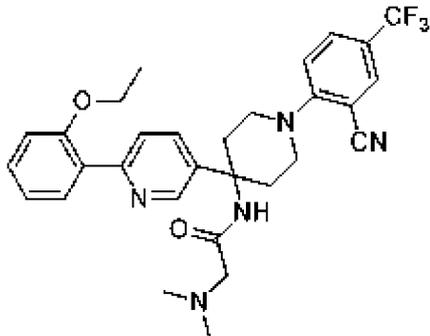
Стадия 33-8, получение N-[1-(4-хлор-2-цианофенил)-4-[6-(2-этоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-ил]-1-метилазетидин-3-карбоксамидформиата: К раствору 1-метилазетидин-3-карбоновой кислоты (18 мг, 0,16 ммоль) и NATU (60 мг, 0,16 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли DIEA (0,081 мл, 0,46 ммоль). После перемешивания при к.т. в течение 5 мин, к представленному выше NATU-активированному раствору добавляли 2-{4-амино-4-[6-(2-этоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-1-ил}-5-хлорбензонитрил (50 мг, 0,12 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Смесь очищали методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (28 мг, 42%) в виде белого твердого вещества. LCMS (M+H)⁺=530,3.

[0025] Следующие соединения получали по аналогии с примером 33 с использованием соответствующих реагентов и субстратов на различных стадиях:

Соединение №	MS (M+H) ⁺
2-28	544,3
2-29	544,3

Соединение №	MS (M+H) ⁺
2-30	532,3
2-31	518,3

Пример 34: *N*-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-этоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-ил}-2-(диметиламино)ацетамид (соед. 2-34)



Стадия 34-1, получение этил-1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-этоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксилата: К раствору полученного на стадии 33-3 этил-4-[6-(2-этоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксилата (800 мг, 2,26 ммоль) в DMSO (10 мл) добавляли 2-фтор-5-(трифторметил)бензонитрил (428 мг, 2,26 ммоль) и DIEA (875 мг, 6,77 ммоль). Смесь нагревали при 60°C в течение 1 ч. Смесь фильтровали, и концентрировали фильтрат досуха. Остаток очищали методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (600 мг, 50,8%) в виде желтого твердого вещества. LCMS (M+H)⁺=524,2.

Стадия 34-2, получение 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-этоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты: К суспензии этил-1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-этоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксилата (600 мг, 1,15 ммоль) в смешанном растворителе из EtOH и воды (5:1, 12 мл) добавляли гидроксид лития (138 мг, 5,76 ммоль). Смесь нагревали при 60°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали для удаления органических фаз, и корректировали водный остаток до pH 6-7 добавлением 1н HCl (водн.). Раствор экстрагировали EtOAc (3×), объединенные органические фазы сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (570 мг, 100%) в виде желтого твердого вещества. LCMS (M+H)⁺=496,1.

Стадия 34-3, получение бензил-*N*-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-этоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-ил}карбамата: К раствору 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-этоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты (570 мг, 1,15 ммоль) в толуоле (8 мл) добавляли TEA (163 мг, 1,61 ммоль) и DPPA (380 мг, 1,38 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. К смеси добавляли бензиловый спирт (1,6 мл) и 4Å MS (60 мг). Смесь нагревали при 100°C в течение 1 ч. Смесь гасили добавлением воды и экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические фазы концентрировали досуха, и очищали остаток методом колоночной хроматографии на

силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (550 мг, 79,6%) в виде желтого твердого вещества. LCMS (M+H)⁺=601,2.

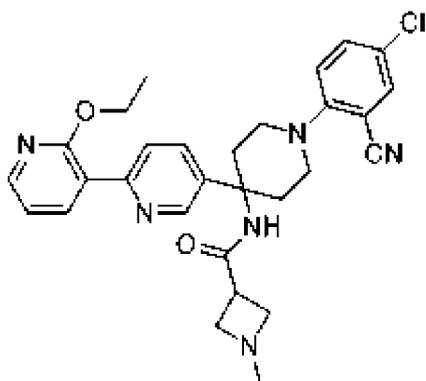
Стадия 34-4, получение 2-{4-амино-4-[6-(2-этоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-1-ил}-5-(трифторметил)бензонитрила: К бензил-*N*-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-этоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-ил}карбамату (544 мг, 0,97 ммоль) добавляли TFA (5 мл). Смесь нагревали при 70°C в течение 7 ч. Смесь концентрировали досуха, и очищали остаток методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (370 мг, 87,6%) в виде желтого твердого вещества. LCMS (M+H)⁺=467,1.

Стадия 34-5, получение *N*-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-этоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-ил}-2-(диметиламино)ацетамидформиата: К раствору 2-(диметиламино)уксусной кислоты (31 мг, 0,30 ммоль) и NATU (65 мг, 0,17 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли DIEA (0,091 мл, 0,52 ммоль). После перемешивания при к.т. в течение 5 мин, к представленному выше NATU-активированному раствору добавляли 2-{4-амино-4-[6-(2-этоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-1-ил}-5-(трифторметил)бензонитрил (50 мг, 0,11 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Смесь очищали методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (40,1 мг, 63,0%) в виде не совсем белого твердого вещества. LCMS (M+H)⁺=552,3.

[0026] Следующие соединения получали по аналогии с примером 34 с использованием соответствующих реагентов и субстратов на различных стадиях:

Соединение №	MS (M+H) ⁺
2-27	578,3
2-33	578,3
2-35	564,3
2-36	566,3
2-40	551,2
2-44	523,4
2-45	523,3
2-46	537,5
2-47	537,5
2-60	564,4
2-61	556,2

Пример 35: *N*-[1-(4-хлор-2-цианофенил)-4-[6-(2-этоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-ил]-1-метилазетидин-3-карбоксамид (соед. 2-37)



Стадия 35-1, получение этил-1-бензил-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}пиперидин-4-карбоксилата: К суспензии полученного на стадии 33-1 этил-1-бензил-4-(6-хлорпиридин-3-ил)пиперидин-4-карбоксилата (2,0 г, 5,6 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) и воде (2 мл) в атмосфере азота добавляли карбонат калия (2,3 г, 17 ммоль), (2-этоксипиридин-3-ил)бороновую кислоту (1,4 г, 8,4 ммоль) и Pd(dtbpf)Cl₂ (0,15 г, 0,23 ммоль). Смесь нагревали при 90°C в течение 2 ч. Смесь фильтровали, и концентрировали фильтрат досуха. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (2,1 г, 85%) в виде желтого масла. LCMS (M+H)⁺=446,3.

Стадия 35-2, получение этил-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}пиперидин-4-карбоксилата: К раствору этил-1-бензил-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}пиперидин-4-карбоксилата (2,1 г, 4,7 ммоль) в MeOH (30 мл) добавляли 10 масс.% Pd на угле (200 мг) и Pd(OH)₂ (200 мг). К смеси подавали водород (газ), и перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Смесь фильтровали, и концентрировали фильтрат досуха с получением указанного в заголовке соединения (1,6 г, 96%) в виде желтого масла. LCMS (M+H)⁺=356,2.

Стадия 35-3, получение этил-1-(4-хлор-2-цианофенил)-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}пиперидин-4-карбоксилата: К смеси этил-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}пиперидин-4-карбоксилата (1,59 г, 4,47 ммоль), 2-бром-5-хлорбензонитрила (1,26 г, 5,82 ммоль), XPhos (171 мг, 0,359 ммоль), Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (185 мг, 0,179 ммоль) и карбоната цезия (2,92 г, 8,96 ммоль) в атмосфере азота добавляли толуол (20 мл). Смесь нагревали при 100°C в течение 2 ч. Смесь фильтровали, и концентрировали фильтрат досуха. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (1,3 г, 59%) в виде желтого твердого вещества. LCMS (M+H)⁺=491,2.

Стадия 35-4, получение 1-(4-хлор-2-цианофенил)-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}пиперидин-4-карбоновой кислоты: К суспензии этил-1-(4-хлор-2-цианофенил)-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}пиперидин-4-карбоксилата (1,29 г, 2,63 ммоль) в смешанном растворителе из EtOH и воды (5:1, 18 мл) добавляли гидроксид лития (629 мг, 26,3 ммоль). Смесь нагревали при 60°C в течение 1 ч. Смесь корректировали до pH 6-7 добавлением 1N HCl (водн.) и экстрагировали EtOAc (3×), объединенные органические фазы сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (1,1 г, 90%) в виде желтого твердого вещества. LCMS (M+H)⁺=463,3.

Стадия 35-5, получение бензил-*N*-[1-(4-хлор-2-цианофенил)-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}пиперидин-4-ил]карбамата: К раствору 1-(4-хлор-2-цианофенил)-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}пиперидин-4-карбоновой кислоты (800 мг, 1,73 ммоль) в толуоле (10 мл) добавляли TEA (245 мг, 2,42 ммоль) и DPPA (571 мг, 2,07 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. К смеси добавляли бензиловый спирт (748 мг, 6,92 ммоль) и 4Å MS (80 мг). Смесь нагревали при 100°C в течение 1 ч. Смесь гасили добавлением воды и экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические фазы концентрировали досуха, и очищали остаток методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (820 мг, 83,5%) в виде желтого твердого вещества. LCMS (M+H)⁺=568,4.

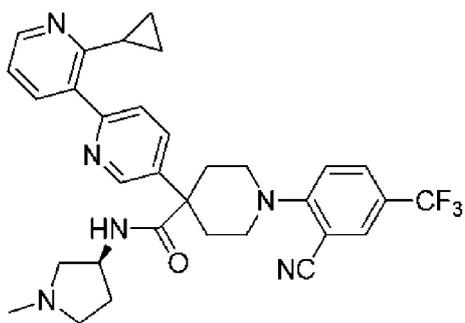
Стадия 35-6, получение 2-(4-амино-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}пиперидин-1-ил)-5-хлорбензонитрила: К бензил-*N*-[1-(4-хлор-2-цианофенил)-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}пиперидин-4-ил]карбамату (800 мг, 1,41 ммоль) добавляли TFA (10 мл). Смесь нагревали при 70°C в течение 3 ч. Смесь концентрировали досуха, и очищали остаток методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (450 мг, 73,6%) в виде желтого твердого вещества. LCMS (M+H)⁺=434,3.

Стадия 35-7, получение *N*-[1-(4-хлор-2-цианофенил)-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}пиперидин-4-ил]-1-метилазетидин-3-карбоксамидформиау: К раствору 1-метилазетидин-3-карбоновой кислоты (13 мг, 0,11 ммоль) и HATU (39 мг, 0,10 ммоль) в DMF (0,6 мл) добавляли DIEA (36 мг, 0,28 ммоль). После перемешивания при к.т. в течение 5 мин, к представленному выше HATU-активированному раствору добавляли 2-(4-амино-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}пиперидин-1-ил)-5-хлорбензонитрил (40 мг, 0,092 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Смесь очищали методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (26 мг, 49%) в виде светло-желтого твердого вещества. LCMS (M+H)⁺=531,3.

[0027] Следующие соединения получали по аналогии с примером 35 с использованием соответствующих реагентов и субстратов на различных стадиях:

Соединение №	MS (M+H) ⁺
2-38	519,3
2-39	545,3

Пример 36: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-циклопропил-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-*N*-[(3*S*)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид (соед. 1-180)



Стадия 36-1, получение 3-бром-2-циклопропилпиридина: Во флакон емкостью 100 мл в атмосфере N_2 помещали 2,3-дибромпиридин (1,5 г, 6,3 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0) (0,22 г, 0,19 ммоль) и THF (10 мл). Полученный раствор обрабатывали бромидом циклопропилцинка (II) (17 мл, 1,5 экв.) в THF. Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (150 мг, 12%) в виде желтого твердого вещества. LCMS (M+H)⁺=197,9.

Стадия 36-2, получение этил-1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(трибутилстаннил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксилата: Во флакон емкостью 20 мл помещали полученный на стадии 12-2 метил-4-(6-хлорпиридин-3-ил)-1-(2-циано-4-(трифторметил)фенил)пиперидин-4-карбоксилат (200 мг, 0,457 ммоль) и диоксан (2 мл). В раствор в атмосфере N_2 последовательно добавляли 1,1,1,2,2,2-гексабутилдиостаннан (291 мг, 0,502 ммоль), $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$ (23,6 мг, 0,023 ммоль) и тетрафторборат трициклогексилффония (16,8 мг, 0,046 ммоль). Полученный раствор перемешивали при 120°C в течение 4 ч. Методом LCMS обнаруживали ~57% целевого продукта, который немедленно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 36-3, получение этил-1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-циклопропил-[2,3'-бипиридин]-5-ил}пиперидин-4-карбоксилата: К раствору этил-1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(трибутилстаннил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксилата (316 мг, 0,456 ммоль) в диоксане (2 мл) при к.т. в атмосфере N_2 добавляли 3-бром-2-циклопропилпиридин (142 мг, 0,717 ммоль), дициклогексил(2'4'6'-триизопропил-[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфан (21,8 мг, 0,046 ммоль) и $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$ (23,6 мг, 0,023 ммоль). Полученный раствор перемешивали при 120°C в течение 1 ч. Выпавшие в осадок твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (96 мг, 40%) в виде желтого твердого вещества. LCMS (M+H)⁺=520,9.

Стадия 36-4, получение 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-циклопропил-[2,3'-бипиридин]-5-ил}пиперидин-4-карбоновой кислоты: В продуктую круглодонную колбу емкостью 50 мл, помещали этил-1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-циклопропил-[2,3'-бипиридин]-5-ил}пиперидин-4-карбоксилат (96 мг, 0,18 ммоль) и смесь EtOH (2 мл)/вода (0,4 мл). Раствор обрабатывали LiOH (31 мг, 1,3 ммоль), а затем перемешивали при 60°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и

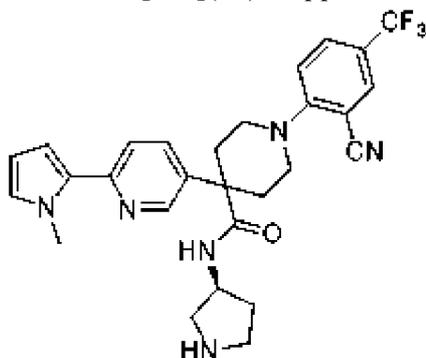
нейтрализовали до pH 6-7 добавлением 1н HCl. Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (3×). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Это приводило к получению указанного в заголовке соединения (85 мг, 94%) в виде желтого твердого вещества. LCMS (M+H)⁺=492,9.

Стадия 36-5, получение 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-циклопропил-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамидформиата: К раствору 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-циклопропил-[2,3'-бипиридин]-5-ил}пиперидин-4-карбоновой кислоты (45 мг, 0,091 ммоль) в DMF (0,6 мл) добавляли HATU (38 мг, 0,10 ммоль) и DIEA (35 мг, 0,27 ммоль). После перемешивания в течение 5 мин, реакционную смесь при к.т. обрабатывали (S)-1-метилпирролидин-3-амин (10 мг, 0,10 ммоль). Полученный раствор перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Неочищенный продукт дополнительно очищали методом преп-HPLC с получением указанного в заголовке соединения (25 мг, 44%) в виде не совсем белого твердого вещества. LCMS (M+H)⁺=575,2.

[0028] Следующие соединения получали по аналогии с примером 36 с использованием соответствующих реагентов и субстратов на различных стадиях:

Соединение №	MS (M+H) ⁺
1-181	585,2
1-182	565,2

Пример 37: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-метил-1H-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]-N-[(3S)-пирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид (соед. 1-152)



Стадия 37-1, получение 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-метил-1H-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты: К смеси полученного на стадии 12-3 4-(6-хлорпиридин-3-ил)-1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]пиперидин-4-карбоновой кислоты (1,00 г, 2,44 ммоль), 1-метил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиррола (1,52 г, 7,32 ммоль), Pd(amphos)Cl₂ (518 мг, 0,732 ммоль) и карбоната калия (1,01 г, 7,32 ммоль) в герметизированной пробирке добавляли 1,4-диоксан (20 мл) и воду (3 мл). Барботировали азотом (газ), и нагревали полученную смесь при 90°C в течение 2 ч. Смесь гасили добавлением воды, подкисляли добавлением 1н HCl (водн.) до pH 2-3 и экстрагировали EtOAc (2×). Объединенные органические фазы сушили

над безводным $MgSO_4$ и концентрировали досуха. Остаток очищали методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (911 мг, выход 82,1%) в виде коричневого твердого вещества. LCMS (M+H)⁺=455,4.

Стадия 37-2, получение *трет*-бутил-(3*S*)-3-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-метил-1*H*-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-амидо}пирролидин-1-карбоксилата: К раствору 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-метил-1*H*-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты (30,0 мг, 0,0660 ммоль) и HATU (35,1 мг, 0,0924 ммоль) в DMF (0,2 мл) добавляли DIEA (0,023 мл, 0,13 ммоль). После перемешивания при к.т. в течение 5 мин, к представленному выше HATU-активированному раствору добавляли *трет*-бутил-(3*S*)-3-аминопирролидин-1-карбоксилат (19,7 мг, 0,106 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 10 мин и очищали методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (23,9 мг, выход 58,1%) в виде не совсем белого твердого вещества. LCMS (M+H)⁺=523,3.

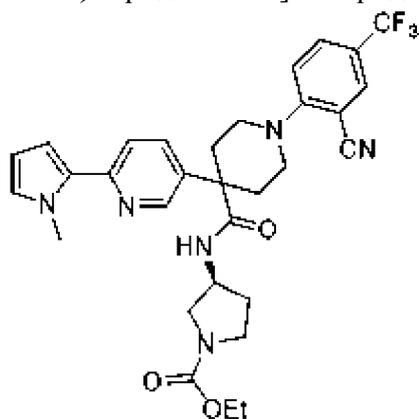
Стадия 37-3, получение 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-метил-1*H*-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]-*N*-[(3*S*)-пирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамида: К раствору *трет*-бутил-(3*S*)-3-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-метил-1*H*-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-амидо}пирролидин-1-карбоксилата (23,9 мг, 0,0384 ммоль) в DCM (0,05 мл) добавляли TFA (0,044 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Смесь концентрировали, и очищали остаток методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (17,3 мг, 86,3% выход) в виде светло-коричневого твердого вещества. LCMS (M+H)⁺=523,3.

Следующие соединения получали по аналогии с примером 37 с использованием соответствующих реагентов и субстратов на различных стадиях. В некоторых примерах снятие защиты на конечной стадии не требовалось.

Соединение №	MS (M+H) ⁺
1-206	525,4
1-207	539,2
1-211	564,5
1-212	552,0
1-213	550,7
1-218	590,5
1-219	523,6
1-220	537,4
1-221	549,5
1-229	551,5
1-231	537,4
1-233	523,5

Соединение №	MS (M+H) ⁺
1-234	523,3
1-235	523,3
1-236	550,6
1-237	568,3
1-238	568,3
1-245	564,4
1-246	582,3
1-247	582,3
1-248	537,5
1-253	551,4
1-258	509,4
1-259	509,4
1-260	539,4
1-261	539,2
1-262	567,3
1-263	551,4
1-264	567,2
1-265	539,3
1-266	551,5

Пример 38: этил-(3*S*)-3-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-метил-1*H*-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-амидо}пирролидин-1-карбоксилат (соед. 1-185)



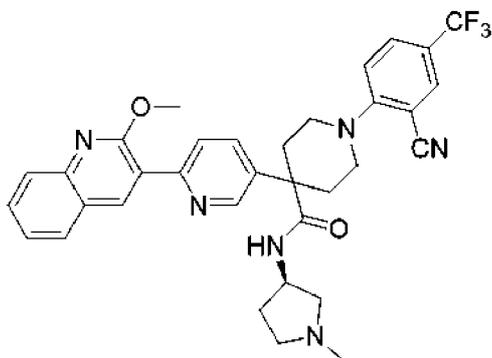
Стадия 38-1, получение этил-(3*S*)-3-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-метил-1*H*-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-амидо}пирролидин-1-карбоксилата: К раствору полученного на стадии 37-3 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-метил-1*H*-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]-*N*-[(3*S*)-пирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамида (7,0 мг, 0,013 ммоль) в DCM (1 мл) добавляли DIEA (0,005 мл, 0,027 ммоль) и

этилхлороформат (0,002 мл, 0,020 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Смесь концентрировали и очищали методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (5,6 мг, выход 70%) в виде не совсем белого твердого вещества. LCMS (M+H)⁺=595,4.

[0029] Следующие соединения получали по аналогии с примером 38 с использованием соответствующих реагентов и субстратов на различных стадиях:

Соединение №	MS (M+H) ⁺
1-185	565,5

Пример 39: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-метоксихинолин-3-ил)пиридин-3-ил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид (соед. 1-189)

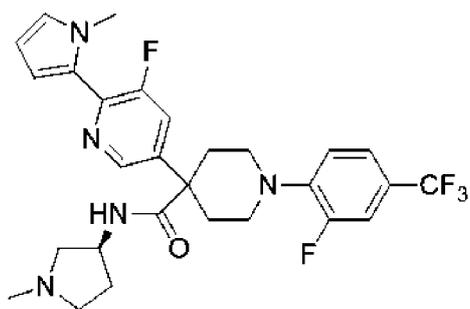


Стадия 39-1, получение 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-метоксихинолин-3-ил)пиридин-3-ил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид: К смеси полученного на стадии 12-4 4-(6-хлорпиридин-3-ил)-1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид (30,0 мг, 0,061 ммоль), (2-метоксихинолин-3-ил)бороновой кислоты (62,0 мг, 0,300 ммоль), Xphos (12,0 мг, 0,024 ммоль), карбоната калия (25,0 мг, 0,180 ммоль) и Xphos-Pd-G2 (9,6 мг, 0,012 ммоль) в герметизированной пробирке добавляли 1,4-диоксан (3,0 мл) и воду (0,30 мл). Барботировали азотом (газ), и нагревали полученную смесь при 90°C в течение 3 ч. Смесь гасили добавлением воды и экстрагировали EtOAc (2×). Органические слои объединяли, концентрировали и очищали методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (27,3 мг, выход 73%). LCMS (M+H)⁺=615,2.

[0030] Следующие соединения получали по аналогии с примером 39 с использованием соответствующих реагентов и субстратов на различных стадиях:

Соединение №	MS (M+H) ⁺
1-190	587,5
1-191	587,4

Пример 40: 1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]-4-[5-фтор-6-(1-метил-1H-пиррол-2-ил)-пиридин-3-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид (соед. 1-192)



Стадия 40-1, получение 1-бензил-4-[5-фтор-6-(1-метил-1H-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбонитрила: Раствор полученного на стадии 6-3 1-бензил-4-(6-хлор-5-фторпиридин-3-ил)пиперидин-4-карбонитрила (210 мг, 0,637 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) и воде (0,4 мл) перемешивали в круглодонной колбе емкостью 50 мл, продутой и поддерживаемой в атмосфере азота (газ). Добавляли 1-метил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиррол (185 мг, 0,893 ммоль), карбонат калия (264 мг, 1,91 ммоль) и RuPhos-Pd-G3 (26,6 мг, 0,0318 ммоль). Смесь нагревали при 100°C в течение 2 ч. Смесь очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием смеси EtOAc/петролейный эфир (1:2) с получением указанного в заголовке соединения (230 мг, выход 96,5%). LCMS (M+H)⁺=375,0.

Стадия 40-2, получение 1-бензил-4-[5-фтор-6-(1-метил-1H-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты: Раствор 1-бензил-4-[5-фтор-6-(1-метил-1H-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбонитрила (230 мг, 0,614 ммоль) в EtOH (6 мл) и воде (3 мл) перемешивали в круглодонной колбе емкостью 50 мл, продутой азотом (газ). Добавляли гидроксид калия (345 мг, 6,15 ммоль), и перемешивали смесь при 100°C в течение 48 ч. EtOH удаляли, и корректировали раствор до pH 6-7 добавлением 3N HCl. Раствор экстрагировали смесью DCM/MeOH (10:1) (3×15 мл). Органические слои промывали солевым раствором (2×20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, выход 82,8%). LC/MS (M+H)⁺=394,0.

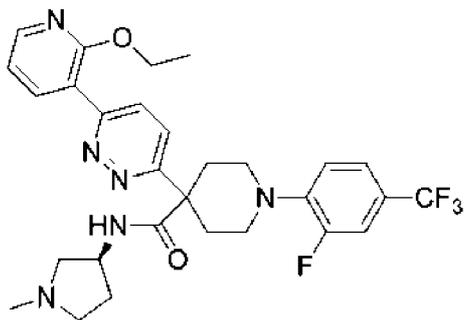
Стадия 40-3, получение 1-бензил-4-[5-фтор-6-(1-метил-1H-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамида: Раствор 1-бензил-4-[5-фтор-6-(1-метил-1H-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты (230 мг, 0,508 ммоль) в DMF (3 мл) перемешивали в круглодонной колбе емкостью 50 мл, продутой азотом (газ). Добавляли HATU (232 мг, 0,610 ммоль), DIEA (197 мг, 1,52 ммоль) и (3S)-1-метилпирролидин-3-амин (57,0 мг, 0,569 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 1 ч. Смесь очищали методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (210 мг, выход 86,8%). LCMS (M+H)⁺=476,2.

Стадия 40-4, получение 4-[5-фтор-6-(1-метил-1H-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамида: Раствор 1-бензил-4-[5-фтор-6-(1-метил-1H-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамида (210 мг, 0,442 ммоль) в MeOH (5 мл) перемешивали в круглодонной колбе

емкостью 50 мл, продутой и поддерживаемой в атмосфере азота (газ). Добавляли увлажненный 10% Pd/C (20 мг) и Pd(OH)₂ (20,0 мг, 0,014 ммоль). Реакционную смесь барботировали водородом (газ) и перемешивали при 23°C в течение 2 ч. Твердое вещество отфильтровывали, и концентрировали смесь с получением указанного в заголовке соединения (130 мг, выход 76,4%). LCMS (M+H)⁺=386,2.

Стадия 40-5, получение 1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]-4-[5-фтор-6-(1-метил-1Н-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамида: Раствор 4-[5-фтор-6-(1-метил-1Н-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамида (80 мг, 0,21 ммоль) в толуоле (1 мл) перемешивали во флаконе емкостью 10 мл. Добавляли дикарбонат цезия (200 мг, 0,61 ммоль), 1-бром-2-фтор-4-(трифторметил)бензол (100 мг, 0,41 ммоль), Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (13,0 мг, 0,013 ммоль) и Xphos (9,9 мг, 0,021 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при 100°C в течение 16 ч. Смесь очищали методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (17 мг, выход 14%). LCMS (M+H)⁺=548,3.

Пример 41: 4-[6-(2-этоксипиридин-3-ил)пиридазин-3-ил]-1-[2-фтор-4-(трифторметил)-фенил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид (соед. 1-193)



Стадия 41-1, получение 3-хлор-6-(2-этоксипиридин-3-ил)пиридазина: Смесь 3,6-дихлорпиридазина (3,00 г, 20,0 ммоль), (2-этоксипиридин-3-ил)бороновой кислоты (5,00 г, 30,0 ммоль), карбоната калия (8,00 г, 60,0 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (1,00 г, 2,00 ммоль) добавляли во флакон емкостью 40 мл. Добавляли 1,4-диоксан (30 мл) и воду (3 мл), и барботировали полученную смесь азотом (газ). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием смеси EtOAc/петролейный эфир (1:1) с получением указанного в заголовке соединения (3,3 г, выход 70%). LCMS (M+H)⁺=236,3.

Стадия 41-2, получение 1-*трет*-бутил-4-метил-4-[6-(2-этоксипиридин-3-ил)пиридазин-3-ил]пиперидин-1,4-дикарбоксилата: Раствор 3-хлор-6-(2-этоксипиридин-3-ил)пиридазина (2,00 г, 8,00 ммоль) и 1-*трет*-бутил-4-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилата (3,00 г, 10,0 ммоль) в THF (20 мл) перемешивали в круглодонной колбе емкостью 100 мл. При 0°C по каплям добавляли бис(триметилсилил)амид натрия (3,00 г, 20,0 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили добавлением воды (100 мл) и экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Органические слои

объединяли и промывали солевым раствором (2×100 мл). Смесь сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием смеси EtOAc/петролейный эфир (1:1) с получением указанного в заголовке соединения (2,0 г, выход 50%). LCMS (M+H)⁺=443,2.

Стадия 41-3, получение *трет*-бутил-4-[6-(2-этоксипиридин-3-ил)пиридазин-3-ил]-4-{[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]карбамоил}пиперидин-1-карбоксилата: Раствор 1-*трет*-бутил-4-метил-4-[6-(2-этоксипиридин-3-ил)пиридазин-3-ил]пиперидин-1,4-дикарбоксилата (500 мг, 1,13 ммоль) и (3S)-1-метилпирролидин-3-амина (170 мг, 1,69 ммоль) в THF (3 мл) перемешивали в круглодонной колбе емкостью 50 мл. По каплям добавляли бис(триметилсилил)амид лития (945 мг, 5,65 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 2 ч. Раствор гасили добавлением воды (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2×50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали. Смесь очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием смеси EtOAc/петролейный эфир (1:1) с получением указанного в заголовке соединения (340 мг, выход 58,9%). LCMS (M+H)⁺=511,3.

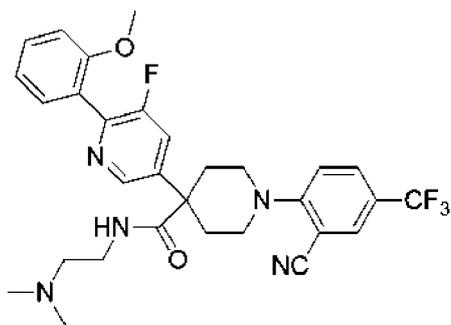
Стадия 41-4, получение 4-[6-(2-этоксипиридин-3-ил)пиридазин-3-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамида трифторацетата: Раствор *трет*-бутил-4-[6-(2-этоксипиридин-3-ил)пиридазин-3-ил]-4-{[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]карбамоил}пиперидин-1-карбоксилата (340 мг, 0,666 ммоль) и TFA (2 мл) в DCM (6 мл) перемешивали в круглодонной колбе емкостью 50 мл при 25°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (340 мг, выход 88%). LCMS (M+H)⁺=411,2.

Стадия 41-5, получение 4-[6-(2-этоксипиридин-3-ил)пиридазин-3-ил]-1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамида: Раствор 4-[6-(2-этоксипиридин-3-ил)пиридазин-3-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамида трифторацетата (80 мг, 0,15 ммоль) в толуоле (3 мл) перемешивали во флаконе емкостью 78 мл в атмосфере азота (газ). Добавляли карбонат цезия (150 мг, 0,46 ммоль), 1-бром-2-фтор-4-(трифторметил)бензол (74 мг, 0,31 ммоль), Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (14 мг, 0,015 ммоль) и Xphos (15 мг, 0,031 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при 100°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали и очищали методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (40,2 мг, 33% выход). LCMS (M+H)⁺=573,2.

[0031] Следующие соединения получали по аналогии с примером 41 с использованием соответствующих реагентов и субстратов на различных стадиях:

Соединение №	MS (M+H) ⁺
1-194	589,2

Пример 42: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-N-[2-(диметиламино)этил]-4-[5-фтор-6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамида (соед. 1-198)

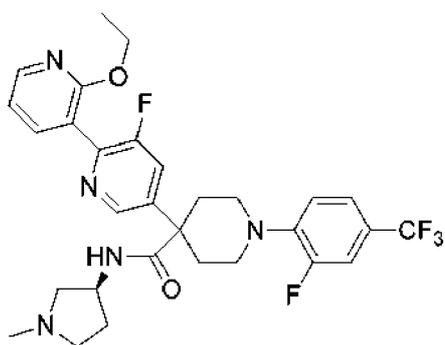


Стадия 42-1, получение 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-N-[2-(диметиламино)этил]-4-[5-фтор-6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид: Смесь 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[5-фтор-6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]-N-[2-(метиламино)этил]пиперидин-4-карбоксамид (47,4 мг, 0,0853 ммоль) (соединение 1-196) и полиоксиметилена (51,2 мг, 1,71 ммоль) добавляли во флакон емкостью 4 мл. К смеси добавляли цианоборгидрид натрия (53,6 мг, 0,853 ммоль) в MeOH (1 мл), и перемешивали реакционную смесь при 23°C в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили добавлением TFA, нейтрализовали добавлением нас. NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc (3×15 мл). Органические слои объединяли, концентрировали и очищали методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (20,4 мг, выход 42,0%). LCMS (M+H)⁺=570,3.

[0032] Следующие соединения получали по аналогии с примером 42 с использованием соответствующих реагентов и субстратов на различных стадиях:

Соединение №	MS (M+H) ⁺
1-199	584,2

Пример 43: (S)-4-(2'-этокси-3-фтор-[2,3'-бипиридин]-5-ил)-1-(2-фтор-4-(трифторметил)-фенил)-N-(1-метилпирролидин-3-ил)пиперидин-4-карбоксамид (соед. 1-201)



Стадия 43-1, получение 1-бензил-4-(2'-этокси-3-фтор-[2,3'-бипиридин]-5-ил)пиперидин-4-карбонитрила: К смеси полученного на стадии 6-3 1-бензил-4-(6-хлор-5-фторпиридин-3-ил)пиперидин-4-карбонитрила (300 мг, 910 мкмоль), (2-этоксипиридин-3-ил)бороновой кислоты (304 мг, 1,82 ммоль), Pd(DTBPF)Cl₂ (59,3 мг, 91,0 мкмоль) и K₂CO₃ (377 мг, 2,73 ммоль) в герметизированной пробирке добавляли 1,4-диоксан (3 мл) и воду (0,3 мл). Полученную смесь барботировали N₂ (газ). Заем смесь нагревали при 100°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали в условиях вакуума, и очищали неочищенный продукт

методом колоночной хроматографии на силикагеле. Чистые фракции объединяли и концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (330 мг, 87,1%) в виде желтого масла. LCMS (M+H)⁺=417,2.

Стадия 43-2, получение 1-бензил-4-(2'-этокси-3-фтор-[2,3'-бипиридин]-5-ил)-пиперидин-4-карбоновой кислоты: К раствору 1-бензил-4-(2'-этокси-3-фтор-[2,3'-бипиридин]-5-ил)пиперидин-4-карбонитрила (330 мг, 792 мкмоль) в EtOH (8 мл) добавляли KOH (445 мг, 7,92 ммоль) и воду (4,5 мл). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 24 ч. Смесь подкисляли до получения pH 5 добавлением 3н HCl (водн.). Твердое вещество собирали путем вакуум-фильтрования, промывали водой и сушили в условиях высокого вакуума с получением указанного в заголовке соединения (320 мг, 92,7%) в виде белого твердого вещества. LCMS (M+H)⁺=436,2.

Стадия 43-3, получение (S)-1-бензил-4-(2'-этокси-3-фтор-[2,3'-бипиридин]-5-ил)-N-(1-метилпирролидин-3-ил)пиперидин-4-карбоксамид: К раствору 1-бензил-4-(2'-этокси-3-фтор-[2,3'-бипиридин]-5-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (320 мг, 735 мкмоль) и HATU (335 мг, 882 мкмоль) в DMF (3 мл) добавляли DIEA (0,39 мл, 2,20 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 15 мин. К представленному выше HATU-активированному раствору добавляли (S)-1-метилпирролидин-3-амин (88,3 мг, 882 мкмоль), и продолжали перемешивать реакционную смесь при к.т. в течение 15 мин. Смесь очищали методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии. Чистые фракции объединяли и концентрировали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения (350 мг, 92,1%) в виде желтого твердого вещества. LCMS (M+H)⁺=518,2.

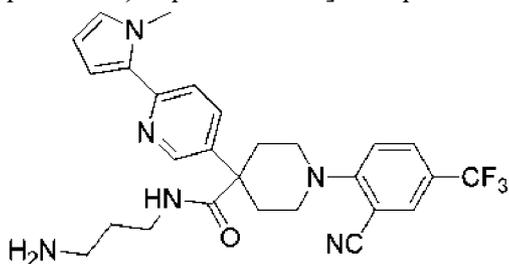
Стадия 43-4, получение (S)-4-(2'-этокси-3-фтор-[2,3'-бипиридин]-5-ил)-N-(1-метилпирролидин-3-ил)пиперидин-4-карбоксамид: К раствору (S)-1-бензил-4-(2'-этокси-3-фтор-[2,3'-бипиридин]-5-ил)-N-(1-метилпирролидин-3-ил)пиперидин-4-карбоксамид (350 мг, 676 мкмоль) в MeOH (40 мл) добавляли Pd(OH)₂ (475 мг, 3,38 ммоль) и Pd/C (360 мг, 3,38 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч в атмосфере H₂ (газ). Смесь фильтровали, и концентрировали фильтрат досуха с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, 62%, чистота 90%) в виде светло-желтого твердого вещества. LCMS (M+H)⁺=428,2.

Стадия 43-5, получение (S)-4-(2'-этокси-3-фтор-[2,3'-бипиридин]-5-ил)-1-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)-N-(1-метилпирролидин-3-ил)пиперидин-4-карбоксамидформиата: К смеси (S)-4-(2'-этокси-3-фтор-[2,3'-бипиридин]-5-ил)-N-(1-метилпирролидин-3-ил)-пиперидин-4-карбоксамид (60 мг, 0,14 ммоль), 1-бром-2-фтор-4-(трифторметил)бензола (68 мг, 0,28 ммоль), XPhos (13 мг, 28 мкмоль), Pd₂(dba)₃ (13 мг, 14 мкмоль) и карбоната цезия (0,14 г, 0,42 ммоль) добавляли толуол (2 мл). Реакционную смесь нагревали при 120°C в течение 16 ч в атмосфере азота. Смесь концентрировали в условиях вакуума, и очищали неочищенный продукт методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии. Чистые фракции объединяли и концентрировали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения (18,3 мг, 20%) в виде не совсем белого твердого вещества. LCMS (M+H)⁺=590,2.

[0033] Следующие соединения получали по аналогии с примером 43 с использованием соответствующих реагентов и субстратов на различных стадиях:

Соединение №	MS (M+H) ⁺
1-200	589,2
1-202	605,2
1-203	606,2
1-204	593,3

Пример 44: N-(3-аминопропил)-1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-метил-1Н-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид (соед. 1-205)



Стадия 44-1, получение 4-(6-{1-[(*трет*-бутокси)карбонил]-1Н-пиррол-2-ил}-пиридин-3-ил)-1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]пиперидин-4-карбоновой кислоты: Смесь полученной на стадии 12-3 4-(6-хлорпиридин-3-ил)-1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]пиперидин-4-карбоновой кислоты (150 мг, 0,366 ммоль), {1-[(*трет*-бутокси)карбонил]-1Н-пиррол-2-ил}бороновой кислоты (155 мг, 0,732 ммоль), карбоната калия (152 мг, 1,10 ммоль) и Pd(dtbpf)Cl₂ (47,7 мг, 0,0732 ммоль) помещали в герметизированную пробирку. Добавляли 1,4-диоксан (3 мл) и воду (0,3 мл). Барботировали азотом (газ), и перемешивали смесь при 80°C в течение 3 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили добавлением воды. Раствор экстрагировали EtOAc, органические слои объединяли и концентрировали. Смесь очищали методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (94,1 мг, выход 47,6%). LCMS (M+H)⁺=541,6.

Стадия 44-2, получение метил-4-(6-{1-[(*трет*-бутокси)карбонил]-1Н-пиррол-2-ил}пиридин-3-ил)-1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]пиперидин-4-карбоксилата: Раствор 4-(6-{1-[(*трет*-бутокси)карбонил]-1Н-пиррол-2-ил}пиридин-3-ил)-1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]пиперидин-4-карбоновой кислоты (94,1 мг, 0,174 ммоль) в толуоле (1,5 мл) и MeOH (1 мл) перемешивали. По каплям добавляли (диазометил)триметилсилан (39,8 мг, 0,348 ммоль), и перемешивали смесь при 25°C в течение 30 мин. Смесь гасили добавлением трех капель AcOH, концентрировали и нейтрализовали добавлением нас. NaHCO₃ (водн.). Твердое вещество собирали, промывали водой и сушили с получением указанного в заголовке соединения (73,6 мг, выход 76,2%). LCMS (M+H)⁺=555,4.

Стадия 44-3, получение метил-1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1Н-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксилата: Раствор метил-4-(6-{1-[(*трет*-бутокси)карбонил]-1Н-пиррол-2-ил}пиридин-3-ил)-1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-

пиперидин-4-карбоксилата (73,6 мг, 0,133 ммоль) в DCM (0,15 мл) перемешивали. Добавляли TFA (227 мг, 1,99 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали и очищали методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (60,3 мг, выход 100%). LCMS (M+H)⁺=455,0.

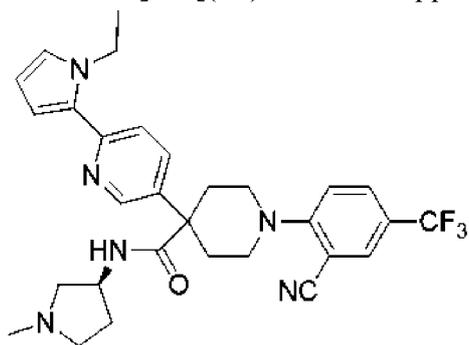
Стадия 44-4, получение метил-1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-метил-1Н-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксилата: Раствор метил-1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1Н-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксилата (60,3 мг, 0,133 ммоль) и 60% гидрида натрия в минеральном масле (10,6 мг, 0,265 ммоль) в DMF (1 мл) перемешивали при 25°C в течение 30 мин. Добавляли метилйодид (37,7 мг, 0,265 ммоль), и перемешивали смесь при 25°C в течение 10 мин. Смесь гасили добавлением льда в воде, твердое вещество собирали, промывали водой и сушили с получением указанного в заголовке соединения (57,5 мг, выход 92,5%). LCMS (M+H)⁺=469,3.

Стадия 44-5, получение 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-метил-1Н-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты: Раствор метил-1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-метил-1Н-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксилата (57,5 мг, 0,123 ммоль) в THF (1,5 мл), MeOH (0,50 мл) и воде (0,50 мл) перемешивали. Добавляли моногидрат гидроксила лития (I) (51,5 мг, 1,23 ммоль), и перемешивали смесь при 25°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали, разбавляли водой и подкисляли до pH 3 добавлением 1н HCl. Твердое вещество собирали, промывали водой и сушили с получением указанного в заголовке соединения (55,8 мг, выход 100%). LCMS (M+H)⁺=455,3.

Стадия 44-6, получение *трет*-бутил-N-[3-(1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-метил-1Н-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-ил}формамино)пропил]-карбамата: Раствор 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-метил-1Н-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты (55,8 мг, 0,123 ммоль), NATU (65,4 мг, 0,172 ммоль) и DIEA (47,6 мг, 0,368 ммоль) в DMF (0,2 мл) перемешивали при 25°C в течение 5 мин. Добавляли *трет*-бутил-N-(3-аминопропил)карбамат (34,2 мг, 0,196 ммоль), и перемешивали смесь при 25°C в течение 10 мин. Смесь очищали методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (43,0 мг, выход 57,3%). LCMS (M+H)⁺=611,3.

Стадия 44-7, получение N-(3-аминопропил)-1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-метил-1Н-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксиамида: Раствор *трет*-бутил-N-[3-(1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-метил-1Н-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-ил}формамино)пропил]карбамата (43,0 мг, 0,0704 ммоль) в DCM (0,08 мл) перемешивали. Добавляли TFA (120 мг, 1,06 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали и очищали методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (34,9 мг, выход 97,1%). LCMS (M+H)⁺=511,5.

Пример 45: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-этил-1Н-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид (соед. 1-208)



Стадия 45-1, получение метил-4-(6-хлорпиридин-3-ил)-1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]пиперидин-4-карбоксилата: Раствор полученной на стадии 12-3 4-(6-хлорпиридин-3-ил)-1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]пиперидин-4-карбоновой кислоты (150 мг, 0,366 ммоль) в толуоле (1,5 мл) и MeOH (1 мл) перемешивали. По каплям добавляли (диазометил)триметилсилан (83,6 мг, 0,732 ммоль), и перемешивали смесь при 25°C в течение 30 мин. Смесь гасили добавлением трех капель AcOH, концентрировали и нейтрализовали добавлением нас. NaHCO₃. Твердое вещество собирали, промывали водой и сушили с получением указанного в заголовке соединения (150 мг, выход 96,4%). LCMS (M+H)⁺=424,3.

Стадия 45-2, получение метил-4-(6-{1-[(*tert*-бутокси)карбонил]-1Н-пиррол-2-ил}пиридин-3-ил)-1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]пиперидин-4-карбоксилата: Смесь метил-4-(6-хлорпиридин-3-ил)-1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]пиперидин-4-карбоксилата (150 мг, 0,353 ммоль), {1-[(*tert*-бутокси)карбонил]-1Н-пиррол-2-ил}бороновой кислоты (149 мг, 0,706 ммоль), дикарбонат калия (146 мг, 1,06 ммоль) и Pd(dtbpf)Cl₂ (46,0 мг, 0,0706 ммоль) помещали в герметизированную пробирку. Добавляли 1,4-диоксан (3 мл) и воду (0,3 мл), барботировали азотом (газ), и перемешивали смесь при 80°C в течение 3 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили добавлением воды. Раствор экстрагировали EtOAc, органические слои объединяли и концентрировали. Смесь очищали методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (70,9 мг, выход 36,2%). LCMS (M+H)⁺=555,4.

Стадия 45-3, получение метил-1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1Н-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксилата: Раствор метил-4-(6-{1-[(*tert*-бутокси)карбонил]-1Н-пиррол-2-ил}пиридин-3-ил)-1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-пиперидин-4-карбоксилата (70,9 мг, 0,128 ммоль) в DCM (0,2 мл) перемешивали. Добавляли TFA (219 мг, 1,92 ммоль), и перемешивали реакцию смесь при 25°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали и очищали методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (59,5 мг, выход 102%). LCMS (M+H)⁺=455,3.

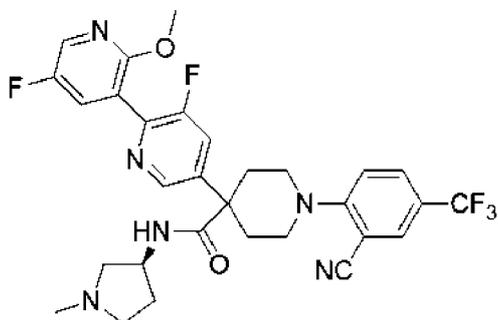
Стадия 45-4, получение метил-1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-этил-1Н-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксилата: Раствор метил-1-[2-циано-4-

(трифторметил)фенил]-4-[6-(1H-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксилата (59,5 мг, 0,131 ммоль) и 60% гидрида натрия в минеральном масле (20,9 мг, 0,524 ммоль) в DMF (0,5 мл) перемешивали при 25°C в течение 30 мин. Добавляли этилийодид (24,5 мг, 0,157 ммоль), и перемешивали смесь при 25°C в течение 10 мин. Смесь гасили добавлением льда в воде и экстрагировали EtOAc. Органические слои объединяли и концентрировали, и очищали смесь методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (63,2 мг, выход 100%). LCMS (M+H)⁺=483,1.

Стадия 45-5, получение 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-этил-1H-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты: Раствор метил-1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-этил-1H-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксилата (63,2 мг, 0,131 ммоль) в THF (0,9 мл), MeOH (0,3 мл) и воде (0,3 мл) перемешивали. Добавляли гидрат гидроксида лития (I) (51,5 мг, 1,23 ммоль), и перемешивали смесь при 25°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали, разбавляли водой и подкисляли до pH 3 добавлением 1н HCl. Твердое вещество собирали, промывали водой и сушили с получением указанного в заголовке соединения (34,1 мг, выход 55,6%). LCMS (M+H)⁺=469,3.

Стадия 45-6, получение 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-этил-1H-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид: Раствор 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-этил-1H-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты (34,1 мг, 0,0728 ммоль), HATU (38,7 мг, 0,102 ммоль) и DIEA (28,2 мг, 0,218 ммоль) в DMF (0,3 мл) перемешивали при 25°C в течение 5 мин. Добавляли (3S)-1-метилпирролидин-3-амин (11,7 мг, 0,116 ммоль), и перемешивали смесь при 25°C в течение 10 мин. Смесь очищали методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (22,6 мг, выход 56,4%). LCMS (M+H)⁺=551,5.

Пример 46: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{3,5'-дифтор-2'-метокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид (соед. 1-209)



Стадия 46-1, получение 1-бензил-4-{3,5'-дифтор-2'-метокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}пиперидин-4-карбонитрила: Раствор полученного на стадии 6-3 1-бензил-4-(6-хлор-5-фторпиридин-3-ил)пиперидин-4-карбонитрила (300 мг, 0,910 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) и воде (0,3 мл) перемешивали в круглодонной колбе емкостью 50 мл, продутой и поддерживаемой в атмосфере азота (газ). Добавляли (5-фтор-2-метоксипиридин-3-

ил)бороновую кислоту (233 мг, 1,36 ммоль), карбонат калия (377 мг, 2,73 ммоль) и RuPhos-Pd-G3 (76 мг, 0,091 ммоль). Раствор нагревали при 100°C в течение 1 ч. Смесь охлаждали, гасили добавлением воды (40 мл) и экстрагировали EtOAc (3×40 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Смесь очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием смеси EtOAc/петролейный эфир (1:1) с получением указанного в заголовке соединения (300 мг, выход 78,4%). LCMS (M+H)⁺=421,2.

Стадия 46-2, получение 1-бензил-4-{3,5'-дифтор-2'-метокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}пиперидин-4-карбоновой кислоты: Раствор 1-бензил-4-{3,5'-дифтор-2'-метокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}пиперидин-4-карбонитрила (300 мг, 0,714 ммоль) в EtOH (6 мл) и воде (3 мл) перемешивали в круглодонной колбе емкостью 50 мл. Добавляли гидроксид калия (400 мг, 7,13 ммоль), и перемешивали смесь при 100°C в течение 24 ч. Реакционную смесь гасили добавлением воды (10 мл), и корректировали раствор до pH 6-7 добавлением 3н HCl. Раствор экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (300 мг, выход 95,7%). LC/MS (M+H)⁺=440,2.

Стадия 46-3, получение 1-бензил-4-{3,5'-дифтор-2'-метокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид: Раствор 1-бензил-4-{3,5'-дифтор-2'-метокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}пиперидин-4-карбоновой кислоты (300 мг, 0,683 ммоль) и NATU (260 мг, 0,684 ммоль) в DMF (3 мл) перемешивали при 25°C в течение 10 мин. Добавляли (3S)-1-метилпирролидин-3-амин (82 мг, 0,82 ммоль) и DIEA (265 мг, 2,05 ммоль), и перемешивали смесь при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили добавлением воды (200 мл) и экстрагировали EtOAc (3×200 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Смесь очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием смеси EtOAc/петролейный эфир (1:1) с получением указанного в заголовке соединения (280 мг, выход 78,6%). LCMS (M+H)⁺=522,3.

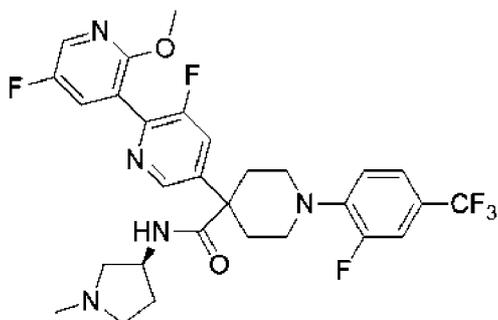
Стадия 46-4, получение *трет*-бутил-4-{3,5'-дифтор-2'-метокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-4-{[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]карбамоил}пиперидин-1-карбоксилата: Суспензию 1-бензил-4-{3,5'-дифтор-2'-метокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид (200 мг, 0,383 ммоль), TEA (120 мг, 1,19 ммоль), увлажненного 10% Pd/C (41 мг), Pd(OH)₂ (54 мг, 0,38 ммоль) и ди-*трет*-бутилдикарбоната (251 мг, 1,15 ммоль) в MeOH (10 мл) перемешивали в круглодонной колбе емкостью 50 мл. Колбу трижды продували азотом (г), а затем продували водородом (газ). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч в атмосфере водорода (газ). Раствор разбавляли MeOH (10 мл) и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (180 мг, выход 73%). LCMS (M+H)⁺=532,3.

Стадия 46-5, получение 4-{3,5'-дифтор-2'-метокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид: Раствор *трет*-бутил-4-{3,5'-дифтор-2'-метокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-4-{[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]карбамоил}-

пиперидин-1-карбоксилата (180 мг, 0,339 ммоль) в DCM (3 мл) перемешивали. Добавляли TFA (0,6 мл), и перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали и очищали методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (60 мг, выход 38%). LCMS (M+H)⁺=432,3.

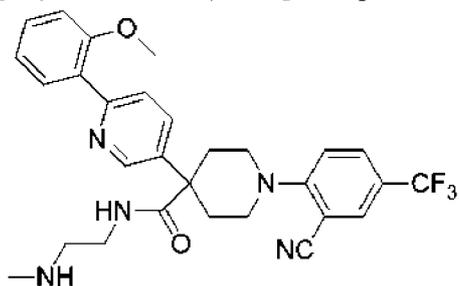
Стадия 46-6, получение 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{3,5'-дифтор-2'-метокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамида: Раствор 4-{3,5'-дифтор-2'-метокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамида (25 мг, 0,058 ммоль) в DMSO (1 мл) перемешивали во флаконе емкостью 8 мл. Добавляли DIEA (22 мг, 0,017 ммоль) и 2-фтор-5-(трифторметил)бензонитрил (22 мг, 0,12 ммоль), и перемешивали смесь при 70°C в течение 1 ч. Смесь очищали методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (4,1 мг, выход 11%). LCMS (M+H)⁺=601,2.

Пример 47: 4-{3,5'-дифтор-2'-метокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид (соед. 1-210)



Стадия 47-1, получение 4-{3,5'-дифтор-2'-метокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамида: Раствор полученного на стадии 46-5 4-{3,5'-дифтор-2'-метокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамида (25 мг, 0,058 ммоль) в толуоле (1 мл) перемешивали во флаконе емкостью 8 мл, продутом и поддерживаемом в атмосфере азота (газ). Добавляли карбонат цезия (57 мг, 0,17 ммоль), 1-бром-2-фтор-4-(трифторметил)бензол (28 мг, 0,12 ммоль), Pd₂(dba)₃CHCl₃ (6 мг, 0,006 ммоль) и Xphos (10 мг, 0,012 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при 100°C в течение 16 ч. Смесь очищали методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (6,5 мг, выход 14%). LCMS (M+H)⁺=594,2.

Пример 48: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]-N-[2-(метиламино)этил]пиперидин-4-карбоксамид (соед. 1-214)



Стадия 48-1, получение этил-1-бензил-4-(6-хлорпиридин-3-ил)пиперидин-4-карбоксилата: Раствор этил-2-(6-хлорпиридин-3-ил)ацетата (3,7 г, 19 ммоль) и 18-краун-6 (1,0 г, 3,8 ммоль) в DMF (40 мл) перемешивали в круглодонной колбе емкостью 50 мл. Колбу трижды продували азотом (газ) и охлаждали до 0°C. Добавляли 60% NaH (2,2 мг, 55 ммоль) в минеральном масле, и перемешивали смесь при 0°C в течение 0,5 ч. Добавляли раствор N-бензил-2-бром-N-(2-бромэтил)этан-1-амина (7,2 г, 22 ммоль) в DMF. Смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч, а затем гасили добавлением нас. NH₄Cl (50 мл). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (3×60 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3×30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях вакуума. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:3). Это приводило к получению указанного в заголовке соединения (4,8 г, 72%). LCMS (M+H)⁺=359,1.

Стадия 48-2, получение этил-4-(6-хлорпиридин-3-ил)пиперидин-4-карбоксилата гидрохлорида: Раствор этил-1-бензил-4-(6-хлорпиридин-3-ил)пиперидин-4-карбоксилата (1,8 г, 5,0 ммоль) в DCM (20 мл) перемешивали в круглодонной колбе емкостью 50 мл. Добавляли 1-хлорэтилкарбонхлоридат (0,95 г, 6,6 ммоль), и перемешивали смесь при 25°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали для удаления DCM. Добавляли MeOH (20 мл), и перемешивали смесь при 70°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (1,5 г, выход 78%). LCMS (M+H)⁺=269,1.

Стадия 48-3, получение этил-4-(6-хлорпиридин-3-ил)-1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]пиперидин-4-карбоксилата: Раствор гидрохлорида этил-4-(6-хлорпиридин-3-ил)пиперидин-4-карбоксилата (600 мг, 1,6 ммоль) в DMSO (6 мл) перемешивали во флаконе емкостью 20 мл. Добавляли DIEA (1,0 г, 7,7 ммоль) и 2-фтор-5-(трифторметил)бензонитрил (400 мг, 2,1 ммоль), и перемешивали смесь при 60°C в течение 1 ч. Раствор гасили добавлением воды (30 мл) и экстрагировали EtOAc (3×40 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2×30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Смесь очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием смеси EtOAc/петролейный эфир (1:3) с получением указанного в заголовке соединения (480 мг, выход 70%). LCMS (M+H)⁺=438,2.

Стадия 48-4, получение этил-1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксилата: Раствор этил-4-(6-хлорпиридин-3-ил)-1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]пиперидин-4-карбоксилата (200 мг, 0,457 ммоль), (2-метоксифенил)бороновой кислоты (85 мг, 0,56 ммоль), карбоната калия (190 мг, 1,37 ммоль) и Pd(dtbpf)Cl₂ (30 мг, 0,046 ммоль) помещали в герметизированную пробирку. Добавляли 1,4-диоксан (1 мл) и воду (0,1 мл), и перемешивали смесь при 100°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Смесь очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием смеси EtOAc/петролейный эфир (1:3) с получением указанного в заголовке соединения (94,1 мг, выход 47,6%). LCMS (M+H)⁺=510,5.

Стадия 48-5, получение 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты: Раствор этил-1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксилата (150 мг, 0,294 ммоль) в EtOH (2 мл) и воде (0,40 мл) перемешивали во флаконе емкостью 8 мл. Добавляли гидроксид лития (70 мг, 2,9 ммоль), и перемешивали смесь при 60°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали, разбавляли водой (20 мл) и нейтрализовали до pH 6-7 добавлением водн. гидросульфата натрия. Смесь экстрагировали EtOAc (3×20 мл), органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2×20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (130 мг, выход 91,7%). LCMS (M+H)⁺=482,3.

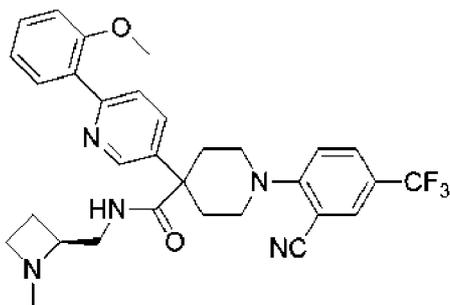
Стадия 48-6, получение *трет*-бутил-N-[2-({1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-ил} формамидо)этил]-N-метилкарбамата: Раствор 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты (70 мг, 0,15 ммоль), NATU (60 мг, 0,16 ммоль) и DIEA (70 мг, 0,54 ммоль) в DMF (2 мл) перемешивали во флаконе емкостью 8 мл при 20°C в течение 5 мин. Добавляли *трет*-бутил-N-(2-аминоэтил)-N-метилкарбамат (35 мг, 0,20 ммоль), и перемешивали смесь при 20°C в течение 2 ч. Реакционную смесь очищали методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (55 мг, выход 59%). LCMS (M+H)⁺=638,3.

Стадия 48-7, получение 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]-N-[2-(метиламино)этил]пиперидин-4-карбоксамида: Раствор *трет*-бутил-N-[2-({1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-метоксифенил)-пиридин-3-ил]пиперидин-4-ил} формамидо)этил]-N-метилкарбамата (55 мг, 0,086 ммоль) в DCM (3 мл) перемешивали в круглодонной колбе емкостью 50 мл. Добавляли TFA (1,49 г, 13,1 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при 20°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали и очищали методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (44,8 мг, выход 89,0%). LCMS (M+H)⁺=538,2.

[0034] Следующие соединения получали по аналогии с примером 48 с использованием соответствующих реагентов и субстратов на различных стадиях:

Соединение №	MS (M+H) ⁺
1-215	511,2
1-216	525,2

Пример 49: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]-N-{{(2S)-1-метилазетидин-2-ил}метил}пиперидин-4-карбоксамид (соед. 1-217)



Стадия 49-1, получение 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты: Смесь полученной на стадии 12-3 4-(6-хлорпиридин-3-ил)-1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]пиперидин-4-карбоновой кислоты (200,0 мг, 0,4881 ммоль), (2-метоксифенил)бороновой кислоты (111,2 мг, 0,7321 ммоль), карбоната калия (202,3 мг, 1,464 ммоль) и Pd(amphos)Cl₂ (69,12 мг, 0,09761 ммоль) помещали в герметизированную пробирку. Добавляли 1,4-диоксан (3 мл) и воду (0,3 мл). Барботировали азотом (газ), и перемешивали смесь при 90°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили добавлением воды и EtOAc, и подкисляли до pH 2-3 добавлением 1н HCl. Раствор экстрагировали EtOAc (2×), органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали. Смесь очищали методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (113,8 мг, выход 48,43%). LCMS (M+H)⁺=482,3.

Стадия 49-2, получение *трет*-бутил-(2S)-2-[(1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-ил}формамидо)метил]азетидин-1-карбоксилата: Раствор 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты (40,0 мг, 0,0831 ммоль), HATU (44,2 мг, 0,116 ммоль) и DIEA (53,7 мг, 0,415 ммоль) в DMF (0,2 мл) перемешивали при 25°C в течение 5 мин. Добавляли *трет*-бутил-(2S)-2-(аминометил)азетидин-1-карбоксилат (24,8 мг, 0,133 ммоль), и перемешивали смесь при 25°C в течение 10 мин. Реакционную смесь очищали методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (33,8 мг, выход 62,6%). LCMS (M+H)⁺=650,1.

Стадия 49-3, получение N-{[(2S)-азетидин-2-ил]метил}-1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид: Раствор *трет*-бутил-(2S)-2-[(1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-ил}формамидо)метил]азетидин-1-карбоксилата (33,8 мг, 0,0520 ммоль) в DCM (0,06 мл) перемешивали. Добавляли TFA (89,0 мг, 0,780 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали и очищали методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (23,8 мг, выход 83,2%). LCMS (M+H)⁺=550,7.

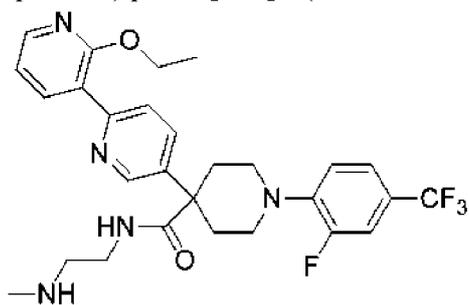
Стадия 49-4, получение 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]-N-{[(2S)-1-метилазетидин-2-ил]метил}пиперидин-4-карбоксамид: Раствор N-{[(2S)-азетидин-2-ил]метил}-1-[2-циано-4-(трифторметил)-

фенил]-4-[6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид (21,4 мг, 0,0389 ммоль) в MeOH (3 мл) перемешивали. Добавляли полиоксиметилен (24,5 мг, 0,0389 ммоль) и цианоборгидрид натрия (24,5 мг, 0,389 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь гасили добавлением TFA, нейтрализовали добавлением нас. NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc (2×). Органические слои объединяли, концентрировали и очищали методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (4,2 мг, выход 19%). LCMS (M+H)⁺=564,3.

Следующие соединения получали по аналогии с примером 49 с использованием соответствующих реагентов и субстратов на различных стадиях:

Соединение №	MS (M+H) ⁺
1-232	551,4
1-239	551,5
1-240	551,4
1-241	537,5
1-242	582,4
1-243	582,2
1-244	564,3
1-249	596,4
1-250	596,4
1-251	563,5
1-252	590,4
1-275	555,4

Пример 50: 4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]-N-[2-(метиламино)этил]пиперидин-4-карбоксамид (соед. 1-223)



Стадия 50-1, получение 1-*трет*-бутил-4-этил-4-(6-хлорпиридин-3-ил)пиперидин-1,4-дикарбоксилата: Раствор полученного на стадии 48-2 этил-4-(6-хлорпиридин-3-ил)пиперидин-4-карбоксилата (3,0 г, 11 ммоль), TEA (3,5 г, 35 ммоль) и ди-*трет*-бутилдикарбоната (5,0 г, 23 ммоль) в DCM перемешивали в круглодонной колбе емкостью 50 мл, продутой азотом (газ). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с

использованием смеси EtOAc/петролейный эфир (1:3) с получением указанного в заголовке соединения (3,5 г, выход 85%). LCMS (M+H)⁺=369,2.

Стадия 50-2, получение 1-*трет*-бутил-4-этил-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}пиперидин-1,4-дикарбоксилата: Раствор 1-*трет*-бутил-4-этил-4-(6-хлорпиперидин-3-ил)пиперидин-1,4-дикарбоксилата (550 мг, 1,49 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (1 мл) перемешивали в круглодонной колбе емкостью 50 мл, продутой и поддерживаемой в атмосфере азота (газ). Добавляли (2-этоксипиридин-3-ил)бороновую кислоту (500 мг, 2,99 ммоль), карбонат калия (600 мг, 4,34 ммоль) и Pd(dtbpf)Cl₂ (80 мг, 0,082 ммоль), и перемешивали смесь при 100°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием смеси EtOAc/петролейный эфир (1:3) с получением указанного в заголовке соединения (550 мг, выход 81,0%). LCMS (M+H)⁺=456,3.

Стадия 50-3, получение этил-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}пиперидин-4-карбоксилата трифторацетата: Раствор 1-*трет*-бутил-4-этил-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}пиперидин-1,4-дикарбоксилата (550,0 мг, 1,207 ммоль) в DCM (5 мл) перемешивали в круглодонной колбе емкостью 50 мл. Добавляли TFA (1 мл), и перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (600,0 мг, выход 95%). LCMS (M+H)⁺=356,3.

Стадия 50-4, получение этил-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]пиперидин-4-карбоксилата: Раствор этил-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}пиперидин-4-карбоксилата трифторацетата (550 мг, 1,49 ммоль) в толуоле (10 мл) перемешивали в круглодонной колбе емкостью 50 мл, продутой и поддерживаемой в атмосфере азота (газ). Добавляли карбонат цезия (1,000 г, 3,069 ммоль), 1-бром-2-фтор-4-(трифторметил)бензол (300 мг, 1,23 ммоль), Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (60 мг, 0,066 ммоль) и XPhos (60 мг, 0,13 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при 100°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием смеси EtOAc/петролейный эфир (1:3) с получением указанного в заголовке соединения (220 мг, выход 67%). LCMS (M+H)⁺=534,2.

Стадия 50-5, получение 4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]пиперидин-4-карбоновой кислоты: Раствор этил-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]пиперидин-4-карбоксилата (220 мг, 0,425 ммоль) в EtOH (10 мл) и воде (5 мл) перемешивали в круглодонной колбе емкостью 50 мл. Добавляли гидроксид лития (100 мг, 4,18 ммоль), и перемешивали смесь при 60°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали, разбавляли водой (10 мл) и нейтрализовали до pH 6-7 добавлением водн. гидросульфата натрия. Смесь экстрагировали EtOAc (3×20 мл), органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2×30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, выход 96,1%). LCMS (M+H)⁺=490,3.

Стадия 50-6, получение *трет*-бутил-N-{2-[(4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил})-1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]пиперидин-4-ил]формамидо]этил}-N-метилкарбамата:

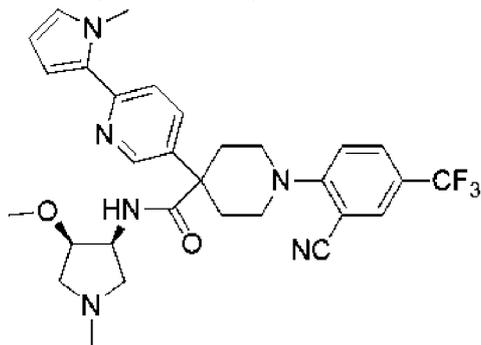
Раствор 4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]-пиперидин-4-карбоновой кислоты (60 мг, 0,12 ммоль), НАТУ (60 мг, 0,16 ммоль) и DIEA (60 мг, 0,46 ммоль) в DMF (2 мл) перемешивали в круглодонной колбе емкостью 50 мл при 25°C в течение 20 мин. Добавляли *трет*-бутил-N-(2-аминоэтил)-N-метилкарбамат (40 мг, 0,23 ммоль), и перемешивали смесь при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь очищали методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (40 мг, выход 51%). LCMS (M+H)⁺=646,4.

Стадия 50-7, получение 4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]-N-[2-(метиламино)этил]пиперидин-4-карбоксамид дитрифторацетата: Раствор *трет*-бутил-N-{2-[(4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил})-1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]пиперидин-4-ил]формамидо]этил}-N-метилкарбамата (40 мг, 0,062 ммоль) в DCM (2 мл) перемешивали. Добавляли TFA (1 мл), и перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали, и добавляли воду и ацетонитрил. Соединение лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (34,4 мг, выход 72,0%). LCMS (M+H)⁺=546,3.

Следующие соединения получали по аналогии с примером 50 с использованием соответствующих реагентов и субстратов на различных стадиях. В некоторых примерах снятие защиты на конечной стадии не требовалось.

Соединение №	MS (M+H) ⁺
1-222	560,2
1-224	576,2
1-225	562,3
1-226	559,2
1-227	545,3
1-228	575,2
1-230	561,2
1-254	545,3
1-255	561,3
1-256	531,3
1-257	547,3
1-271	546,3
1-272	532,3
1-273	562,3
1-274	548,3
1-276	518,3

Пример 51: *рац*-1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-N-[(3*S*,4*R*)-4-метокси-1-метилпирролидин-3-ил]-4-[6-(1-метил-1*H*-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид (соед. 1-267)



Стадия 51-1, получение метил-4-(6-хлорпиридин-3-ил)пиперидин-4-карбоксилата: Раствор полученного на стадии 7-1 метил-1-бензил-4-(6-хлорпиридин-3-ил)пиперидин-4-карбоксилата (6,01 г, 17,4 ммоль) перемешивали в DCM (120 мл) в круглодонной колбе емкостью 250 мл. Добавляли 1-хлорэтилкарбонхлоридат (7,47 г, 52,3 ммоль), и перемешивали смесь при 25°C в течение 4 ч. Смесь концентрировали для удаления DCM. Добавляли MeOH (120 мл), и перемешивали смесь при 70°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали, разбавляли водой, нейтрализовали добавлением нас. NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc (3×15 мл). Затем, смесь экстрагировали 25% IPA в DCM (10×20 мл). Слои 25% IPA в DCM объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (4,44 г, выход 100%). LCMS (M+H)⁺=255,4.

Стадия 51-2, получение метил-4-(6-хлорпиридин-3-ил)-1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]пиперидин-4-карбоксилата: Раствор метил-4-(6-хлорпиридин-3-ил)пиперидин-4-карбоксилата (4,44 г, 17,4 ммоль) в DMSO (10 мл) перемешивали в герметизированной пробирке. Добавляли 2-фтор-5-(трифторметил)бензонитрил (4,94 г, 26,1 ммоль) и DIEA (6,76 г, 52,3 ммоль), и перемешивали смесь при 90°C в течение 1,5 ч. Смесь разбавляли водой и экстрагировали DCM (4×20 мл). Органические слои объединяли, концентрировали и очищали методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (1,71 г, выход 23,1%). LCMS (M+H)⁺=424,3.

Стадия 51-3, получение метил-1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-метил-1*H*-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксилата: К раствору метил-4-(6-хлорпиридин-3-ил)-1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]пиперидин-4-карбоксилата (1,00 г, 2,37 ммоль), 1-метил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1*H*-пиррола (2,21 г, 10,5 ммоль), Pd(amphos)Cl₂ (754 мг, 1,05 ммоль) и карбоната калия (1,47 г, 10,5 ммоль) в герметизированной пробирке добавляли 1,4-диоксан (25 мл) и воду (2,5 мл). Барботировали азотом (газ), и перемешивали смесь при 90°C в течение 4 ч. Смесь гасили добавлением воды и экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические фазы сушили над безводным MgSO₄ и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием смеси EtOAc/гексаны (1:3) с получением указанного в

заголовке соединения (412 мг, выход 37,1%) в виде коричневого твердого вещества. LCMS (M+H)⁺=469,5.

Стадия 51-4, получение 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-метил-1H-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты: Раствор метил-1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-метил-1H-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксилата (412 мг, 0,879 ммоль) в EtOH (5 мл) и воде (2,5 мл) перемешивали во флаконе емкостью 40 мл. Добавляли гидрат гидроксида лития (I) (369 мг, 8,79 ммоль), и перемешивали смесь при 60°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали, разбавляли водой (5 мл) и подкисляли до pH 4 добавлением 1н HCl. Раствор экстрагировали EtOAc (3×15 мл), органические слои объединяли, промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (394 мг, выход 98,6%). LCMS (M+H)⁺=455,3.

Стадия 51-5, получение *рац-трет*-бутил-(3R,4S)-3-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-метил-1H-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-амидо}-4-метоксипирролидин-1-карбоксилата: Раствор 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-метил-1H-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты (40,9 мг, 0,0899 ммоль), NATU (47,9 мг, 0,126 ммоль) и DIEA (20,7 мг, 0,180 ммоль) в DMF (0,25 мл) перемешивали при 23°C в течение 5 мин. Добавляли *рац-трет*-бутил-(3R,4S)-3-амино-4-метоксипирролидин-1-карбоксилат (27,3 мг, 0,135 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при 23°C в течение 30 мин. Смесь очищали методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (49,6 мг, выход 86,4%). LCMS (M+H)⁺=653,5.

Стадия 51-6, получение *рац*-1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-N-[(3S,4R)-4-метоксипирролидин-3-ил]-4-[6-(1-метил-1H-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксиамида: Раствор *рац-трет*-бутил-(3R,4S)-3-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-метил-1H-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-амидо}-4-метоксипирролидин-1-карбоксилата (49,6 мг, 76,0 ммоль) в DCM (0,25 мл) перемешивали во флаконе емкостью 4 мл. Добавляли TFA (125 мг, 1,14 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при 23°C в течение 6 ч. Смесь концентрировали, нейтрализовали добавлением нас. NaHCO₃, и экстрагировали EtOAc (3×10 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (38,5 мг, выход 91,7%). LCMS (M+H)⁺=553,0.

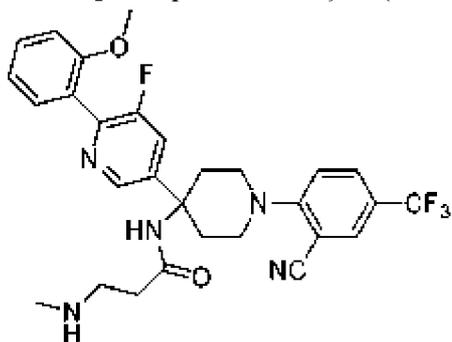
Стадия 51-7, получение *рац*-1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-N-[(3S,4R)-4-метокси-1-метилпирролидин-3-ил]-4-[6-(1-метил-1H-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксиамида: Смесь *рац*-1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-N-[(3S,4R)-4-метоксипирролидин-3-ил]-4-[6-(1-метил-1H-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксиамида (38,5 мг, 0,0697 ммоль) и полиоксиметилена (41,8 мг, 1,39 ммоль) добавляли во флакон емкостью 4 мл. Добавляли раствор цианоборгидрид натрия (43,8 мг, 0,697 ммоль) в MeOH (1 мл), и перемешивали реакционную смесь при 23°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили добавлением TFA, нейтрализовали добавлением нас. NaHCO₃ и

экстрагировали EtOAc (3×15 мл). Органические слои объединяли, концентрировали и очищали методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (22,1 мг, выход 56,0%). LCMS (M+H)⁺=567,4.

Следующие соединения получали по аналогии с примером 51 с использованием соответствующих реагентов и субстратов на различных стадиях:

Соединение №	MS (M+H) ⁺
1-268	567,3
1-269	553,2
1-270	553,2
1-277	569,4
1-278	569,4
1-279	587,3
1-280	587,4

Пример 52: N-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[5-фтор-6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-ил}-3-(метиламино)пропанамид (соед. 2-63)



Стадия 52-1, получение 1-бензил-4-(5-фтор-6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил)пиперидин-4-карбонитрила: К смеси полученного на стадии 6-3 1-бензил-4-(6-хлор-5-фторпиридин-3-ил)пиперидин-4-карбонитрила (3,00 г, 9,10 ммоль), (2-метоксифенил)бороновой кислоты (1,66 г, 10,9 ммоль), Pd(DTBPF)Cl₂ (592,9 мг, 909,8 мкмоль) и K₂CO₃ (3,77 г, 27,3 ммоль) в герметизированной пробирке добавляли 1,4-диоксан (30 мл) и воду (3 мл). Полученную смесь барботировали N₂ (газ). Затем смесь нагревали при 100°C в течение 2,5 ч. Реакция была незавершена, поэтому дополнительно добавляли (2-метоксифенил)бороновую кислоту (0,3 экв.), Pd(DTBPF)Cl₂ (0,03 экв.) и K₂CO₃ (0,3 экв.). Реакционную смесь продолжали нагревать при 100°C в течение 1,5 ч в атмосфере азота. Смесь гасили добавлением воды и экстрагировали EtOAc (2×). Объединенные органические фазы концентрировали в условиях вакуума и неочищенный продукт очищали методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии. Чистые фракции объединяли и концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (1,76 г, 48,1%). LCMS (M+H)⁺=402,3.

Стадия 52-2, получение 1-бензил-4-(5-фтор-6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты: К раствору 1-бензил-4-(5-фтор-6-(2-метоксифенил)-

пиридин-3-ил)пиперидин-4-карбонитрила (1,76 г, 4,38 ммоль) в EtOH (20 мл) добавляли KOH (2,46 г, 43,8 ммоль) и воду (20 мл). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 23 ч. Реакция была незавершена, поэтому дополнительно добавляли KOH (3,3 экв.). Реакционную смесь продолжали нагревать при 100°C в течение 18 ч. Смесь разбавляли водой подкисляли до pH 5 добавлением 1н HCl (водн.). Твердое вещество собирали путем вакуум-фильтрования, промывали водой и сушили в условиях высокого вакуума с получением указанного в заголовке соединения (1,54 г, 83,7%) в виде желтого твердого вещества. LCMS (M+H)⁺=421,4.

Стадия 52-3, получение 4-(5-фтор-6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты: К раствору 1-бензил-4-(5-фтор-6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (500 мг, 1,19 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли формиат аммония (750 мг, 11,9 ммоль) и Pd/C (540 мг, 238 мкмоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 1 ч. Смесь фильтровали через Celite и концентрировали фильтрат досуха с получением указанного в заголовке соединения (185,6 мг, 47,2%). LCMS (M+H)⁺=331,3.

Стадия 52-4, получение 1-(2-циано-4-(трифторметил)фенил)-4-(5-фтор-6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты: К раствору 4-(5-фтор-6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (185,6 мг, 561,8 мкмоль) и 2-фтор-5-(трифторметил)бензонитрила (159,4 мг, 842,7 мкмоль) в DMSO (3,5 мл) в герметизированной пробирке добавляли DIEA (0,29 мл, 1,69 ммоль). Смесь нагревали при 90°C в течение 1,5 ч. Смесь очищали методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии. Чистые фракции объединяли и концентрировали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения (101,5 мг, 36,2%) в виде белого твердого вещества. LCMS (M+H)⁺=500,1.

Стадия 52-5, получение бензил-(1-(2-циано-4-(трифторметил)фенил)-4-(5-фтор-6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил)пиперидин-4-ил)карбамата: К раствору 1-(2-циано-4-(трифторметил)фенил)-4-(5-фтор-6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (101,5 мг, 203,2 мкмоль) в толуоле (3 мл) в атмосфере азота добавляли TEA (51 мкл, 36,8 мкмоль) и дифенилфосфоразидат (69,9 мкл, 325,1 мкмоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. К смеси затем добавляли фенилметанол (42,3 мкл, 406,4 мкмоль), и нагревали полученную смесь при 100°C в течение 1 ч. Реакция была незавершена, поэтому дополнительно добавляли фенилметанол (1 экв.). Реакционную смесь продолжали нагревать при 100°C в течение 1 ч. Смесь гасили добавлением воды (20 мл) и экстрагировали EtOAc (2×). Объединенные органические фазы концентрировали в условиях вакуума, и очищали неочищенный продукт методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии. Чистые фракции объединяли и концентрировали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения (62,2 мг, 50,6%). LCMS (M+H)⁺=605,2.

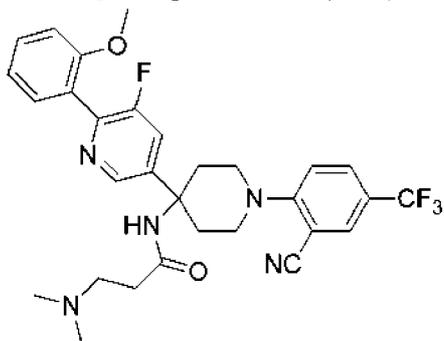
Стадия 52-6, получение 2-(4-амино-4-(5-фтор-6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил)пиперидин-1-ил)-5-(трифторметил)бензонитрила: К бензил-(1-(2-циано-4-

(трифторметил)фенил)-4-(5-фтор-6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил)пиперидин-4-ил)карбамату (62,2 мг, 103 мкмоль) добавляли TFA (0,50 мл, 6,5 ммоль). Смесь нагревали при 70°C в течение 10 ч. Смесь концентрировали досуха, и очищали остаток методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии. Чистые фракции объединяли и концентрировали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения (34,6 мг, 71,5%). LCMS (M+H)⁺=471,2.

Стадия 52-7, получение *трет*-бутил-N-[2-({1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[5-фтор-6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-ил} карбамоил)этил]-N-метилкарбамата: К раствору 3-{{(*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино}пропановой кислоты (11 мг, 0,054 ммоль) и HATU (19 мг, 0,051 ммоль) в DMF (0,5 мл) добавляли DIEA (14 мг, 0,011 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 5 мин. К 2-{{4-амино-4-[5-фтор-6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-1-ил}-5-(трифторметил)-бензонитрилу (17 мг, 0,036 ммоль) добавляли представленный выше HATU-активированный раствор. Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Смесь очищали методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии. Чистые фракции объединяли и концентрировали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения (9,9 мг, 42%). LCMS (M+H)⁺=656,4.

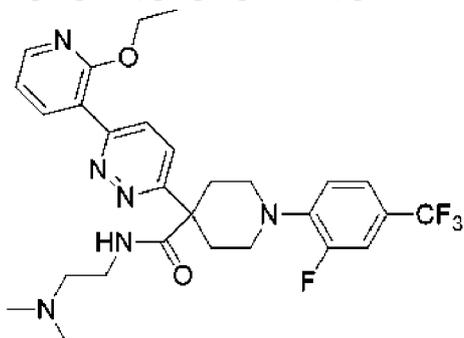
Стадия 52-8, получение N-{{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[5-фтор-6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-ил}-3-(метиламино)пропанамида: К раствору *трет*-бутил-N-[2-({1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[5-фтор-6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-ил} карбамоил)этил]-N-метилкарбамата (9,9 мг, 15 мкмоль) в DCM (0,25 мл) добавляли TFA (12 мкл, 0,15 ммоль). Смесь нагревали при 70°C в течение 10 ч. Смесь концентрировали досуха, и перемешивали остаток при к.т. в течение 1,5 ч. Реакция была незавершена. Дополнительно добавляли TFA (12 мкл, 0,15 ммоль), и продолжали перемешивать реакционную смесь при к.т. в течение 2 ч. Смесь концентрировали в условиях вакуума досуха, и очищали остаток методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии. Чистые фракции объединяли и концентрировали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения (5,7 мг, 68%). LCMS (M+H)⁺=556,3.

Пример 53: N-{{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[5-фтор-6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-ил}-3-(диметиламино)пропанамида (соед. 2-62)



Стадия 53-1, получение N-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[5-фтор-6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-ил}-3-(диметиламино)пропанамида: Смесь полученного на стадии 52-8 N-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[5-фтор-6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-ил}-3-(метиламино)пропанамида (5,7 мг, 0,010 ммоль) и полиоксиметилена (6,2 мг, 0,21 ммоль) добавляли во флакон емкостью 4 мл. Добавляли раствор цианоборгидрида натрия (6,4 мг, 0,10 ммоль) в MeOH (1 мл), и перемешивали реакционную смесь при 23°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили добавлением TFA, нейтрализовали добавлением нас. NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc (3×15 мл). Органические слои объединяли, концентрировали и очищали методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (3,1 мг, выход 53%). LCMS (M+H)⁺=570,3.

Пример 54: N-[2-(диметиламино)этил]-4-[6-(2-этоксипиридин-3-ил)пиридазин-3-ил]-1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]пиперидин-4-карбоксамид (соед. 1-335)



Стадия 54-1, получение метил-4-(6-(2-этоксипиридин-3-ил)пиридазин-3-ил)-пиперидин-4-карбоксилата: К раствору полученного на стадии 41-2 1-(*трет*-бутил) 4-метил-4-(6-(2-этоксипиридин-3-ил)пиридазин-3-ил)пиперидин-1,4-дикарбоксилата (100 мг, 226 мкмоль) в DCM (1 мл) добавляли TFA (222 мг, 2,26 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Смесь концентрировали в условиях вакуума, остаток растирали с насыщенным Na₂CO₃ (водн.) (30 мл) и экстрагировали DCM (2×). Объединенные органические фазы сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума досуха с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (96 мг, выход 120%) в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. LCMS (M+H)⁺=343,4.

Стадия 54-2, получение метил-4-(6-(2-этоксипиридин-3-ил)пиридазин-3-ил)-1-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)пиперидин-4-карбоксилата: К смеси метил-4-(6-(2-этоксипиридин-3-ил)пиридазин-3-ил)пиперидин-4-карбоксилата (80 мг, 0,23 ммоль), карбоната цезия (0,23 г, 0,71 ммоль), 1-бром-2-фтор-4-(трифторметил)бензола (85 мг, 0,35 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триизопропил-[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфана (11 мг, 23 мкмоль) и Pd₂(dba)₃ (21 мг, 23 мкмоль) в атмосфере N₂ (газ) добавляли толуол (1 мл). Полученную суспензию нагревали при 100°C в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях вакуума, и очищали остаток методом обращенно-фазовой

колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (72 мг, выход 61%) в виде желтого твердого вещества. LCMS (M+H)⁺=505,4.

Стадия 54-3, получение N-(2-(диметиламино)этил)-4-(6-(2-этоксипиридин-3-ил)пиридазин-3-ил)-1-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)пиперидин-4-карбоксамид бис(2,2,2-трифторацетата): К раствору метил-4-(6-(2-этоксипиридин-3-ил)пиридазин-3-ил)-1-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)пиперидин-4-карбоксилата (67 мг, 0,13 ммоль) в THF (0,05 мл) добавляли N, N-диметилэтиламин (59 мг, 0,66 ммоль). Смесь охлаждали до -15°C а затем к смеси добавляли 1M LiHMDS в THF (2,7 мл, 2,7 ммоль). Полученную смесь перемешивали при -15°C в течение 1 ч. Смесь гасили добавлением MeOH (2,5 мл), и дополнительно очищали неочищенное вещество методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (35,8 мг, выход 34%) в виде желтого масла. LCMS (M+H)⁺=561,3.

Пример А-1: Парентеральная фармацевтическая композиция

Для приготовления парентеральной фармацевтической композиции, подходящей для введения посредством инъекции (подкожной, внутривенной), 1-100 мг растворимой в воде соли соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата растворяют в стерильной воде, а затем смешивают с 10 мл 0,9% стерильного солевого раствора. Необязательно добавляют подходящий буфер, а также необязательно добавляют кислоту или основание для корректировки pH. Полученную смесь заключают в стандартную лекарственную форму, подходящую для введения посредством инъекции.

Пример А-2: Пероральный раствор

Для приготовления фармацевтической композиции для пероральной доставки, достаточное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли добавляют в воду (необязательно содержащую солюбилизатор(ы), буфер(ы) и маскирующие вкус вспомогательные вещества) с получением раствора с концентрацией 20 мг/мл.

Пример А-3: Пероральная таблетка

Таблетку получают путем смешивания 20-50 масс.% соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, 20-50 масс.% микрокристаллической целлюлозы, 1-10 масс.% низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы и 1-10 масс.% стеарата магния или других подходящих вспомогательных веществ. Таблетки получают путем прямого прессования. Полную массу прессованных таблеток поддерживают в диапазоне 100-500 мг.

Пример А-4: Пероральная капсула

[0001] Для получения фармацевтической композиции для пероральной доставки, 10-500 мг соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли смешивают с крахмалом или другой подходящей порошковой смесью. Полученную смесь заключают в стандартную пероральную лекарственную форму, такую как твердая желатиновая капсула, которая подходит для перорального введения.

Согласно другому варианту осуществления 10-500 мг соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли помещают в капсулу 4-го размера или в капсулу 1-го размера (гипромеллоза или твердый желатин), и герметизируют капсулу.

Пример А-5: Гелевая композиция для местного применения

Для приготовления фармацевтической гелевой композиции для местного применения, соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль смешивают с гидроксипропилцеллюлозой, пропиленгликолем, изопропилмирикатом и очищенным спиртом USP. Полученную гелевую смесь затем заключают в контейнеры, такие как тубики, которые подходят для местного введения.

Пример В-1: Методы анализа MC2R

Приготовление мембран:

Неочищенные мембранные фракции получали от клеток CRE-bla-CHO-K1, стабильно экспрессирующих рецептор hMC2 и акцессорный белок hMRAP (Thermo Fisher). Клетки выращивают до 85-100% смыкания монослоя в стандартных чашках для тканевых культур в питательной среде GlutaMax DMEM (Gibco) со следующими добавками: 10% диализированной FBS (Gemini), 0,1 мМ NEAA (Gibco), 25 мМ HEPES (Gibco), 5 мкг/мл бластицидина (Goldbio), 100 мкг/мл зеоцина (Invitrogen), 600 мкг/мл гигромицина (Goldbio). Для получения мембран клетки соскабливали и собирали в 1× фосфатно-солевом буфере Дульбекко (Corning), а затем осаждали центрифугированием при 1000 об/мин. Клеточный осадок восстанавливали в буфере для получения мембран (20 мМ HEPES, 6 мМ MgCl₂ и 1 мМ EGTA, таблетки ингибитора протеазы (Pierce), корректировка до pH 7,4), гомогенизировали с использованием гомогенизатора Даунса, и осаждали полученную мембранную фракцию центрифугированием при 12000 об/мин. Мембранный осадок ресуспендировали в буфере для получения мембран, быстро замораживали и хранили при -80°C для последующего использования.

Протокол анализа связывания для антагонистов hMC2:

Для анализа связывания hMC2 с мембраной используют следующие компоненты: радиоактивная метка [¹²⁵I]ACTH (1-39) Tyr23 (PerkinElmer), PVT SPA-гранулы, покрытые агглютинином из проростков пшеницы (PerkinElmer), неочищенные мембраны с hMC2R и соединения. Вкратце, до начала анализа мембраны с hMC2R инкубируют с SPA-гранулами в буфере для анализа связывания (50 мМ HEPES, 5 мМ MgCl₂, 1 мМ CaCl₂, 0,2%BSA, таблетки ингибитора протеазы (Pierce), корректировка до pH 7,4). В 96-луночный аналитический планшет помещают дозы соединения (конечная концентрация соединения обычно составляет 0-10000 нМ), SPA-мембраны и [¹²⁵I]ACTH (1-39) Tyr23 в конечной концентрации 0,2 нМ, и оставляют инкубироваться в течение 1,5 часов при комнатной температуре. Аналитические планшеты считывают с использованием Top Count NXT, и определяют значения K_i для соединений с использованием нелинейного регрессионного анализа с использованием GraphPad Prism 6.

Иллюстративные значения сродства к связыванию выбранных соединений описаны в таблице А. Значения активности разделены на четыре критерия: + означает, что значение K_i составляет от 1000 нМ до 10000 нМ; ++ означает, что значение K_i составляет от 100 нМ до 1000 нМ; +++ означает, что значение K_i составляет от 10 нМ до 100 нМ; ++++ означает, что значение K_i ниже 10 нМ.

Таблица А.

Соединение №	Активность связывания с MC2R
1-1	++++
1-2	++++
1-3	+++
1-4	+++
1-5	+++
1-6	+++
1-7	++++
1-8	++++
1-9	++++
1-10	++++
1-11	++++
1-12	++++
1-13	++++
1-14	++++
1-15	+++
1-16	++++
1-17	++++
1-18	++++
1-19	++++
1-20	++++
1-21	++++
1-22	++++
1-23	++++
1-24	++++
1-25	+++
1-26	++++
1-27	+++
1-28	++++
1-29	+++
1-30	++++
1-31	++++

Соединение №	Активность связывания с MC2R
1-32	+++
1-33	++++
1-34	++++
1-35	++++
1-36	++++
1-37	++++
1-38	++++
1-39	++++
1-40	++++
1-41	++++
1-42	++++
1-43	++++
1-44	++++
1-45	++++
1-46	++++
1-47	++++
1-48	++++
1-51	++++
1-52	++++
1-53	+++
1-54	+++
1-55	++++
1-56	++++
1-57	++++
1-58	++++
1-59	++++
1-60	++++
1-61	++++
1-62	++++
1-63	++++
1-64	++++

Соединени е №	Активность связывания с MC2R
1-65	+++
1-66	++++
1-67	+++
1-68	++++
1-69	++++
1-70	+++
1-71	++++
1-72	++++
1-73	++++
1-74	++++
1-75	++++
1-76	++++
1-77	++++
1-78	++++
1-79	++++
1-80	++++
1-81	++++
1-82	++++
1-83	++++
1-84	+++
1-85	++++
1-86	++++
1-87	++++
1-88	++++
1-89	++++
1-90	++++
1-91	++++
1-92	++++
1-93	++++
1-94	++++
1-95	++++
1-96	++++

Соединени е №	Активность связывания с MC2R
1-97	++++
1-98	++++
1-99	++++
1-100	++++
1-101	++++
1-102	++++
1-103	++++
1-104	++++
1-105	+++
1-106	++++
1-107	++++
1-108	++++
1-109	++++
1-110	++++
1-111	++++
1-112	++++
1-113	++++
1-114	++++
1-115	+++
1-116	++++
1-117	++++
1-118	++++
1-119	++++
1-120	++++
1-121	++++
1-122	++++
1-123	++++
1-124	++++
1-125	++++
1-126	++++
1-127	++++
1-128	++++

Соединение №	Активность связывания с MC2R
1-129	+++
1-130	++++
1-131	++++
1-132	++++
1-133	++++
1-134	++++
1-135	++++
1-136	++++
1-137	+++
1-138	++++
1-139	++++
1-140	++++
1-141	++++
1-142	++++
1-143	++++
1-144	++++
1-145	++++
1-146	++++
1-147	++++
1-148	+++
1-149	++++
1-150	+++
1-151	++++
1-152	++++
1-153	+++
1-154	++++
1-155	++++
1-156	++++
1-157	+++
1-158	++++
1-159	+++
1-160	++++

Соединение №	Активность связывания с MC2R
1-161	++++
1-162	++++
1-163	++++
1-164	+++
1-165	+++
1-166	++++
1-167	++++
1-168	++++
1-169	++++
1-170	++++
1-171	++++
1-172	++++
1-173	++++
1-174	++++
1-175	++++
1-176	+++
1-177	++
1-178	+++
1-179	++++
1-180	++++
1-181	+++
1-182	+++
1-183	++++
1-184	++
1-185	++
1-186	++++
1-187	++++
1-188	+++
1-189	++++
1-190	+++
1-191	+++
1-192	++++

Соединени е №	Активность связывания с MC2R
1-193	++++
1-194	++++
1-195	++++
1-196	++++
1-197	++++
1-198	++++
1-199	++++
1-200	++++
1-201	++++
1-202	++++
1-203	++++
1-204	++++
1-205	+++
1-206	+++
1-207	++++
1-208	++++
1-209	++++
1-210	++++
1-211	++++
1-212	++++
1-213	++++
1-214	++++
1-215	++++
1-216	++++
1-217	++++
1-218	++++
1-219	++++
1-220	++++
1-221	+++
1-222	++++
1-223	++++
1-224	++++

Соединени е №	Активность связывания с MC2R
1-225	++++
1-226	++++
1-227	++++
1-228	++++
1-229	+++
1-230	++++
1-231	++++
1-232	++++
1-233	+++
1-234	+++
1-235	+++
1-236	++++
1-237	++++
1-238	++++
1-239	+++
1-240	+++
1-241	++++
1-242	++++
1-243	++++
1-244	++++
1-245	++++
1-246	++++
1-247	++++
1-248	++++
1-249	++++
1-250	++++
1-251	+++
1-252	+++
1-253	++++
1-254	++++
1-255	++++
1-256	++++

Соединени е №	Активность связывания с MC2R
1-257	++++
1-258	++++
1-259	+++
1-260	++++
1-261	++++
1-262	++++
1-263	+++
1-264	+++
1-265	++++
1-266	++++
1-267	++++
1-268	++++
1-269	++++
1-270	++++
1-271	++++
1-272	++++
1-273	++++
1-274	++++
1-275	++++
1-276	++++
1-277	++++
1-278	++++
1-279	++
1-280	++
1-281	++++
1-282	++++
1-283	++++
1-284	++++
1-285	++++
1-286	++++
1-287	++++
1-288	++++

Соединени е №	Активность связывания с MC2R
1-289	++++
1-290	++++
1-291	++++
1-292	++++
1-293	++++
1-294	+++
1-295	++++
1-296	++++
1-297	++++
1-298	++++
1-299	++++
1-300	++++
1-301	++++
1-302	++++
1-303	++++
1-304	++++
1-305	++++
1-306	++++
1-307	++++
1-308	++++
1-309	++++
1-310	++++
1-311	++++
1-312	++++
1-313	++++
1-314	++++
1-315	++++
1-316	++++
1-317	++++
1-318	++++
1-319	++++
1-320	++++

Соединени е №	Активность связывания с MC2R
1-321	++++
1-322	++++
1-323	++++
1-324	++++
1-325	++++
1-326	++++
1-327	+++
1-328	+++
1-329	++++
1-330	+++
1-331	++++
1-332	++++
1-333	++++
1-334	++++
1-335	++++
2-1	+++
2-2	+++
2-3	+++
2-4	++++
2-5	++++
2-6	++++
2-7	++++
2-8	++++
2-9	++++
2-10	++++
2-11	+++
2-12	+++
2-13	+++
2-14	+++
2-15	+++
2-16	+++
2-17	+++

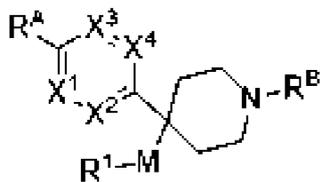
Соединени е №	Активность связывания с MC2R
2-18	++++
2-19	++++
2-20	++++
2-21	++++
2-22	++++
2-23	++++
2-24	++++
2-25	++++
2-26	++++
2-27	++++
2-28	++++
2-29	++++
2-30	++++
2-31	++++
2-32	++++
2-33	++++
2-34	++++
2-35	++++
2-36	++++
2-37	++++
2-38	++++
2-39	++++
2-40	++++
2-41	++++
2-42	++++
2-43	++++
2-44	++++
2-45	++++
2-46	++++
2-47	++++
2-48	++++
2-49	++++

Соединени е №	Активность связывания с МС2R
2-50	++++
2-51	++++
2-52	++++
2-53	++++
2-54	++++
2-55	++++
2-56	++++
2-57	++++
2-58	++++
2-59	+++
2-60	++++
2-61	++++
2-62	++++
2-63	++++

Примеры и варианты осуществления, описанные в настоящем документе, приведены исключительно с иллюстративными целями, и различные модификации и изменения, предполагаемые специалистами в данной области техники, подлежат включению в концепцию и объем настоящей заявки и в объем прилагаемой формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или его сольват:



формула (I)

где:

R^A представляет собой незамещенный или замещенный гетероарил или незамещенный или замещенный арил, где если R^A является замещенным, то R^A замещен 1, 2, 3 или 4 группами, выбранными из R^a , R^b и R^c ;

R^a , R^b и R^c независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, $-OR^4$, $-CN$, $-N(R^4)_2$, $-C(=O)R^7$, незамещенного или замещенного C_1-C_6 алкила, незамещенного или замещенного C_1-C_6 фторалкила, незамещенного или замещенного C_1-C_6 гетероалкила, незамещенного или замещенного C_3-C_6 циклоалкила, незамещенного или замещенного C_2-C_7 гетероциклоалкила, незамещенного или замещенного фенила, и незамещенного или замещенного гетероарила, где любой заместитель R^a , R^b и R^c замещен одной или несколькими группами R^6 ;

или один R^a и один R^b , в случае присутствия на смежных атомах R^A , объединены вместе с промежуточными атомами, соединяющими R^a с R^b , с формированием 5-6-членного моноциклического карбоцикла или 5-6-членного моноциклического гетероцикла, где карбоцикл или гетероцикл является незамещенным или замещенными одной или несколькими группами R^6 ;

где если R^a , R^b или R^c присоединен к атому N гетероарила, то он представляет собой водород, $-C(=O)R^7$, незамещенный или замещенный C_1-C_6 алкил, незамещенный или замещенный C_1-C_6 фторалкил, незамещенный или замещенный C_1-C_6 гетероалкил, незамещенный или замещенный C_3-C_6 циклоалкил, или незамещенный или замещенный C_2-C_7 гетероциклоалкил;

R^B представляет собой незамещенный или замещенный арил или незамещенный или замещенный гетероарил, где если R^B является замещенным, то R^B замещен 1, 2, 3 или 4 группами, выбранными из R^d , R^e и R^f ;

R^d , R^e и R^f независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, $-OR^4$, $-CN$, $-N(R^4)_2$, $-C(=O)R^7$, $-C(=O)N(R^4)_2$, незамещенного или замещенного C_1-C_6 алкила, незамещенного или замещенного C_1-C_6 фторалкила, незамещенного или замещенного C_1-C_6 гетероалкила, незамещенного или замещенного C_3-C_6 циклоалкила, незамещенного или замещенного C_2-C_7 гетероциклоалкила, незамещенного или замещенного фенила, и незамещенного или замещенного гетероарила, где любой заместитель R^d , R^e и R^f замещен одной или несколькими группами R^6 ;

где если R^d , R^e или R^f присоединен к атому N гетероарила, то он представляет собой

водород, $-C(=O)R^7$, незамещенный или замещенный C_1-C_6 алкил, незамещенный или замещенный C_1-C_6 фторалкил, незамещенный или замещенный C_1-C_6 гетероалкил, незамещенный или замещенный C_3-C_6 циклоалкил, или незамещенный или замещенный C_2-C_7 гетероциклоалкил;

X^1 представляет собой CR^{11} или N;

X^2 представляет собой CR^{12} или N;

X^3 представляет собой CR^{13} или N;

X^4 представляет собой CR^{14} или N;

каждый из R^{11} , R^{12} , R^{13} и R^{14} независимо представляет собой водород, галоген, незамещенный или замещенный C_1-C_6 алкил, незамещенный или замещенный C_1-C_6 фторалкил, незамещенный или замещенный C_1-C_6 гетероалкил, незамещенный или замещенный C_3-C_6 циклоалкил, $-CN$, $-OR^4$, $-SR^4$, $-CO_2R^4$, $-C(=O)N(R^4)_2$ или $-N(R^4)_2$;

M представляет собой $-(C=O)-$, $-NR^3-$, $-O-$, $-S-$, $-SO_2-$, $*-NR^3-(C=O)-$, $*(C=O)-NR^3-$, $*-O-(C=O)NR^3-$, $*-NR^3-(C=O)O-$, $-NR^3-(C=O)NR^3-$, $*-NR^3(SO_2)-$, $*-SO_2NR^3-$ или 5-членный гетероцикл, где * указывает на место присоединения к R^1 ;

R^1 представляет собой незамещенный или замещенный C_1-C_6 алкил, незамещенный или замещенный C_1-C_6 фторалкил, незамещенный или замещенный C_1-C_6 гетероалкил, незамещенный или замещенный C_3-C_6 циклоалкил, незамещенный или замещенный C_2-C_7 гетероциклоалкил, незамещенный или замещенный $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(C_3-C_6 \text{ циклоалкил})$, или незамещенный или замещенный $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(C_2-C_7 \text{ гетероциклоалкил})$, где любой заместитель R^1 замещен одним или несколькими галогенами, незамещенными или замещенными C_1-C_6 алкилами, незамещенными или замещенными моноциклическими гетероциклами, $-N(R^4)_2$, $-OR^5$, $-CN$, $-CO_2R^5$, $-C(=O)N(R^4)_2$, $-SR^5$, $-S(=O)R^7$, $-S(=O)_2R^7$, $-NR^4C(=O)R^5$, $-NR^4SO_2R^7$, $-SO_2R^7$ или $-SO_2N(R^4)_2$;

каждый R^3 независимо представляет собой водород, незамещенный или замещенный C_1-C_6 алкил, незамещенный или замещенный C_3-C_6 циклоалкил, или незамещенный или замещенный C_2-C_7 гетероциклоалкил;

каждый R^4 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, незамещенного или замещенного C_1-C_6 алкила, незамещенного или замещенного C_3-C_6 циклоалкила, незамещенного или замещенного C_1-C_6 фторалкила, незамещенного или замещенного арила, и незамещенного или замещенного гетероарила;

или два R^4 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, формируют незамещенный или замещенный 3-6-членный моноциклический гетероцикл;

каждый R^5 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, замещенного C_1-C_6 алкила, незамещенного или замещенного C_3-C_6 циклоалкила, незамещенного или замещенного C_1-C_6 фторалкила, незамещенного или замещенного арила, и незамещенного или замещенного гетероарила;

каждый R^6 независимо представляет собой водород, галоген, незамещенный или замещенный C_1-C_4 алкил, незамещенный или замещенный C_1-C_4 алкокси, незамещенный или замещенный C_1-C_4 фторалкил, незамещенный или замещенный C_1-C_4 фторалкокси,

незамещенный или замещенный моноциклический карбоцикл, незамещенный или замещенный моноциклический гетероцикл, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{CO}_2\text{R}^5$, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^5$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^4)\text{OR}^5$, $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{C}(\text{R}^5)_2\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{NR}^4\text{C}(=\text{O})\text{R}^5$, $-\text{CH}_2\text{NR}^4\text{C}(=\text{O})\text{R}^5$, $-\text{NR}^4\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^5)_2$, $-\text{NR}^4\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $\text{C}(\text{R}^5)=\text{N}(\text{R}^4)-\text{OR}^5$, $-\text{SR}^5$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^7$, SO_2R^7 или $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$; и

каждый R^7 независимо выбран из группы, состоящей из замещенного $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, незамещенного или замещенного $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкила, незамещенного или замещенного $\text{C}_1\text{-C}_6$ фторалкила, незамещенного или замещенного фенила, и незамещенного или замещенного гетероарила.

2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль или его сольват, где:

M представляет собой $-\text{NR}^3-$, $-\text{O}-$, $*-\text{NR}^3-\text{C}(=\text{O})-$, $*-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^3-$, $*-\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^3-$, $*-\text{NR}^3-\text{C}(=\text{O})\text{O}-$ или $-\text{NR}^3-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^3-$, где $*$ указывает на место присоединения к R^1 ; и

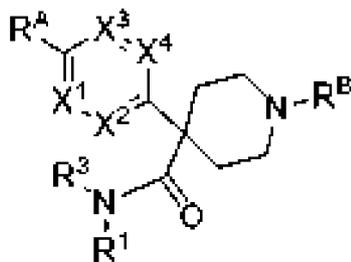
каждый R^3 независимо представляет собой водород, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ или $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$.

3. Соединение по любому из пп. 1-2 или его фармацевтически приемлемая соль или его сольват, где:

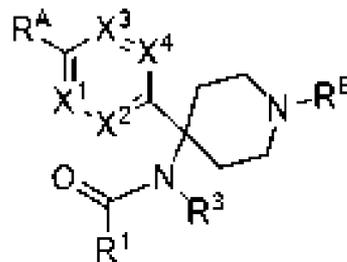
M представляет собой $*-\text{NR}^3-\text{C}(=\text{O})-$ или $*-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^3-$, где $*$ указывает на место присоединения к R^1 ; и

R^3 представляет собой водород.

4. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль или его сольват, где соединение характеризуется структурой формулы (IIa) или формулы (IIb) или ее фармацевтически приемлемой солью:



формула (IIa)



формула (IIb).

5. Соединение по любому из пп. 1-4 или его фармацевтически приемлемая соль или его сольват, где:

R^A представляет собой незамещенный или замещенный моноциклический 6-членный гетероарил, незамещенный или замещенный фенил, или незамещенный или замещенный моноциклический 5-членный гетероарил, где если R^A является замещенным, то R^A замещен 1, 2, 3 или 4 группами, выбранными из R^a , R^b и R^c .

6. Соединение по любому из пп. 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль или его сольват, где:

R^A представляет собой незамещенный или замещенный моноциклический 6-членный гетероарил или незамещенный или замещенный фенил, где если R^A является

замещенным, то R^A замещен 1, 2, 3 или 4 группами, выбранными из R^a , R^b и R^c .

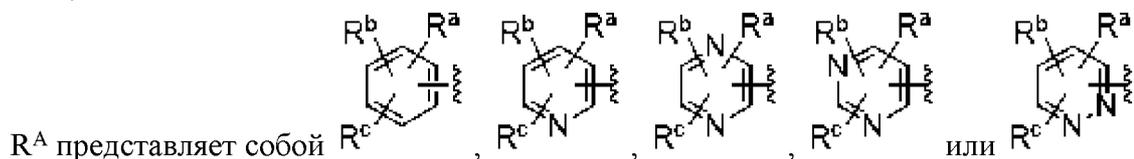
7. Соединение по любому из пп. 1-6 или его фармацевтически приемлемая соль или его сольват, где:

R^A представляет собой незамещенный или замещенный пиридинил, незамещенный или замещенный пиримидинил, незамещенный или замещенный пиразинил, или незамещенный или замещенный пиридазинил, или незамещенный или замещенный фенил, где если R^A является замещенным, то R^A замещен 1, 2, 3 или 4 группами, выбранными из R^a , R^b и R^c .

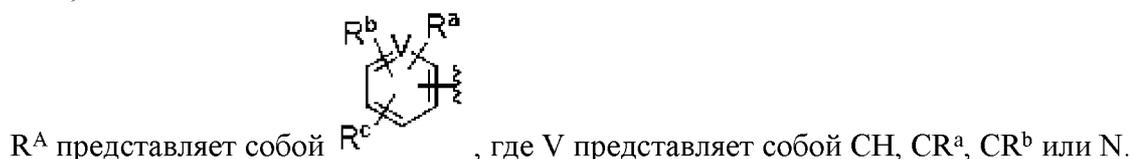
8. Соединение по любому из пп. 1-6 или его фармацевтически приемлемая соль или его сольват, где:

R^A представляет собой незамещенный или замещенный пиридинил или незамещенный или замещенный фенил, где если R^A является замещенным, то R^A замещен 1, 2, 3 или 4 группами, выбранными из R^a , R^b и R^c .

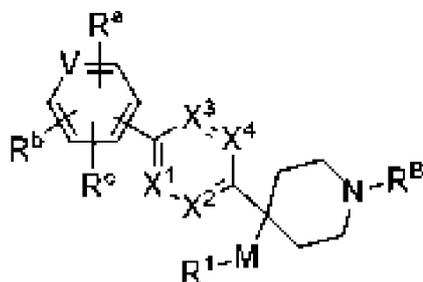
9. Соединение по любому из пп. 1-6 или его фармацевтически приемлемая соль или его сольват, где:



10. Соединение по любому из пп. 1-6 или его фармацевтически приемлемая соль или его сольват, где:



11. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль или его сольват, где соединение характеризуется структурой формулы (IV) или ее фармацевтически приемлемой солью или его сольватом:



формула (IV)

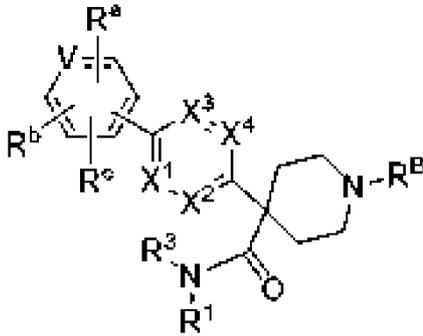
где V представляет собой CH, CR^a , CR^b или N.

12. Соединение по п. 11 или его фармацевтически приемлемая соль или его сольват, где:

M представляет собой $^*-NR^3-(C=O)-$ или $^*-(C=O)-NR^3-$, где * указывает на место присоединения к R^1 ; и

R^3 представляет собой водород.

13. Соединение по п. 11 или его фармацевтически приемлемая соль или его сольват, где соединение характеризуется структурой формулы (IVa) или ее фармацевтически приемлемой солью или его сольватом:



формула (IVa)

где V представляет собой CH, CR^a , CR^b или N.

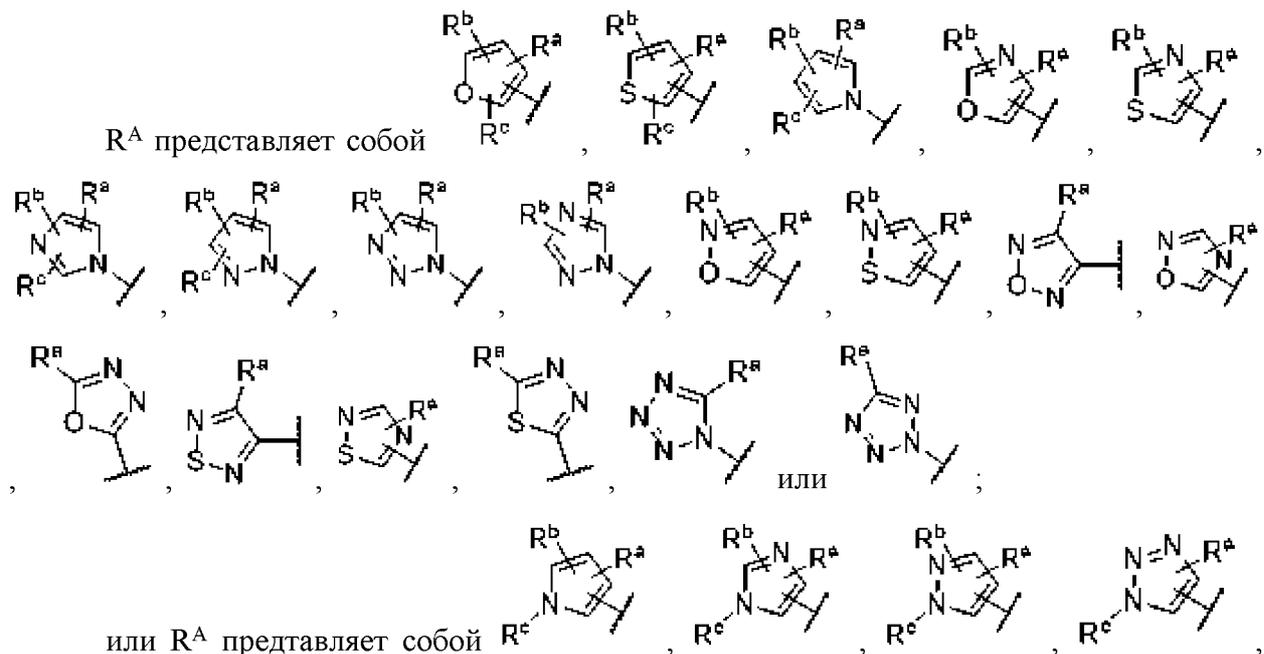
14. Соединение по любому из пп. 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль или его сольват, где:

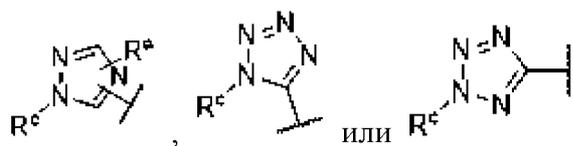
R^A представляет собой незамещенный или замещенный моноциклический 5-членный гетероарил, где если R^A является замещенным, то R^A замещен 1, 2 или 3 группами, выбранными из R^a , R^b и R^c .

15. Соединение по п. 14 или его фармацевтически приемлемая соль или его сольват, где:

R^A представляет собой незамещенный или замещенный фуранил, незамещенный или замещенный тиенил, или незамещенный или замещенный пирролил, где если R^A является замещенным, то R^A замещен 1, 2 или 3 группами, выбранными из R^a , R^b и R^c .

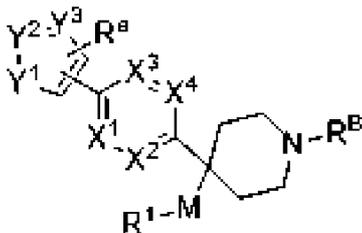
16. Соединение по п. 14 или его фармацевтически приемлемая соль или его сольват, где:





, где R^c представляет собой водород, $-C(=O)R^7$, незамещенный или замещенный C_1-C_6 алкил, незамещенный или замещенный C_3-C_6 циклоалкил, или незамещенный или замещенный C_2-C_7 гетероциклоалкил.

17. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль или его сольват, где соединение характеризуется структурой формулы (III) или ее фармацевтически приемлемой солью или его сольватом:



формула (III)

где:

Y^1 представляет собой NR^c , O или S;

Y^2 и Y^3 независимо представляют собой CH, CR^a , CR^b или N; и

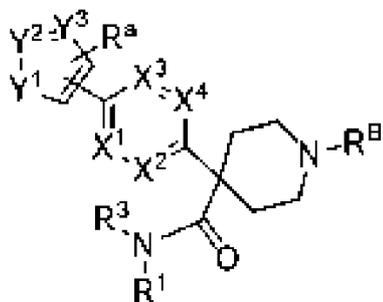
R^c представляет собой водород, $-C(=O)R^7$, незамещенный или замещенный C_1-C_6 алкил, незамещенный или замещенный C_3-C_6 циклоалкил, или незамещенный или замещенный C_2-C_7 гетероциклоалкил.

18. Соединение по п. 17 или его фармацевтически приемлемая соль или его сольват, где:

M представляет собой $^*-NR^3-(C=O)-$ или $^*-(C=O)-NR^3-$, где * указывает на место присоединения к R^1 ; и

R^3 представляет собой водород.

19. Соединение по п. 17 или его фармацевтически приемлемая соль или его сольват, где соединение характеризуется структурой формулы (IIIa) или ее фармацевтически приемлемой солью или его сольватом:



формула (IIIa)

где:

Y^1 представляет собой NR^c , O или S;

Y^2 и Y^3 независимо представляют собой CH, CR^a , CR^b или N; и

R^c представляет собой водород, $-C(=O)R^7$, незамещенный или замещенный C_1-C_6 алкил, незамещенный или замещенный C_3-C_6 циклоалкил, или незамещенный или замещенный C_2-C_7 гетероциклоалкил.

20. Соединение по любому из пп. 1-4 или его фармацевтически приемлемая соль или его сольват, где:

R^A представляет собой незамещенный или замещенный бициклический 9-10-членный гетероарил, где если R^A является замещенным, то R^A замещен 1, 2, 3 или 4 группами, выбранными из R^a , R^b и R^c .

21. Соединение по п. 20 или его фармацевтически приемлемая соль или его сольват, где:

R^A представляет собой незамещенный или замещенный хинолинил, незамещенный или замещенный индолил, незамещенный или замещенный индазолил или незамещенный или замещенный бензофуранил, где если R^A является замещенным, то R^A замещен 1, 2, 3 или 4 группами, выбранными из R^a , R^b и R^c .

22. Соединение по любому из пп. 1-21 или его фармацевтически приемлемая соль или его сольват, где:

R^B представляет собой незамещенный или замещенный фенил, незамещенный или замещенный нафтил, незамещенный или замещенный моноциклический 6-членный гетероарил, незамещенный или замещенный моноциклический 5-членный гетероарил, или незамещенный или замещенный бициклический гетероарил, где если R^B является замещенным, то R^B замещен 1, 2, 3 или 4 группами, выбранными из R^d , R^e и R^f .

23. Соединение по любому из пп. 1-21 или его фармацевтически приемлемая соль или его сольват, где:

R^B представляет собой незамещенный или замещенный фенил или незамещенный или замещенный моноциклический 6-членный гетероарил, где если R^B является замещенным, то R^B замещен 1, 2, 3 или 4 группами, выбранными из R^d , R^e и R^f .

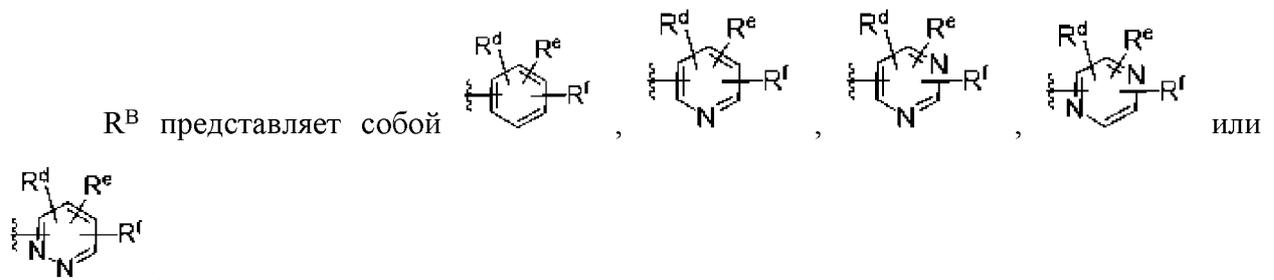
24. Соединение по любому из пп. 1-23 или его фармацевтически приемлемая соль или его сольват, где:

R^B представляет собой незамещенный или замещенный фенил, незамещенный или замещенный пиридинил, незамещенный или замещенный пиримидинил, незамещенный или замещенный пиазинил, или незамещенный или замещенный пиридазинил, где если R^B является замещенным, то R^B замещен 1, 2, 3 или 4 группами, выбранными из R^d , R^e и R^f .

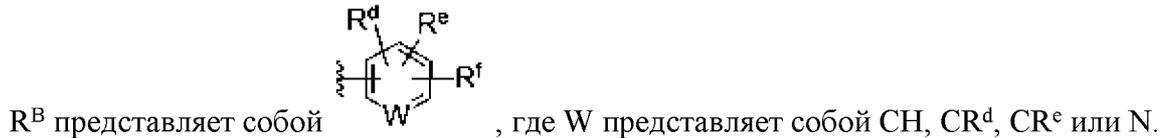
25. Соединение по любому из пп. 1-23 или его фармацевтически приемлемая соль или его сольват, где:

R^B представляет собой незамещенный или замещенный фенил, или незамещенный или замещенный пиридинил, где если R^B является замещенным, то R^B замещен 1, 2, 3 или 4 группами, выбранными из R^d , R^e и R^f .

26. Соединение по любому из пп. 1-23 или его фармацевтически приемлемая соль или его сольват, где:



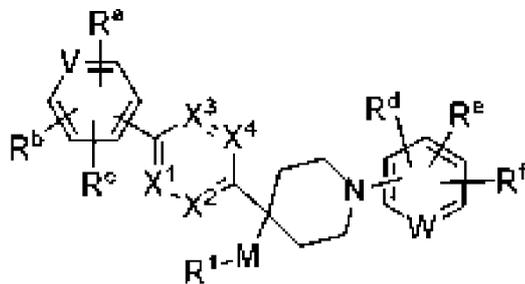
27. Соединение по любому из пп. 1-23 или его фармацевтически приемлемая соль или его сольват, где:



28. Соединение по любому из пп. 1-27 или его фармацевтически приемлемая соль или его сольват, где:



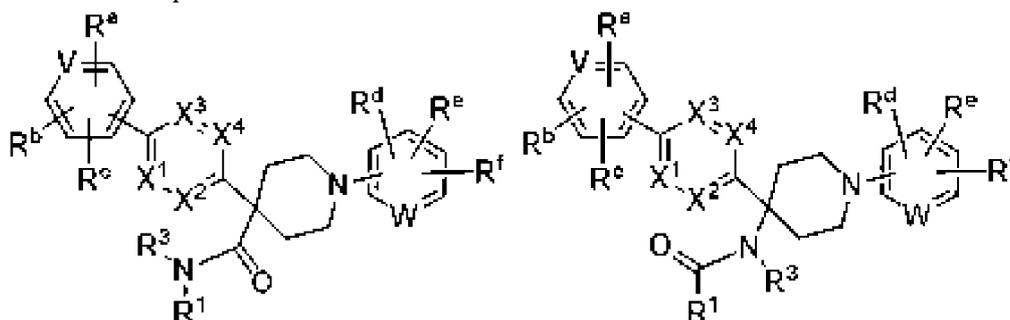
29. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль или его сольват, где соединение характеризуется структурой формулы (VI) или ее фармацевтически приемлемой солью или его сольватом:



формула (VI)

где V представляет собой CH, CR^a , CR^b или N; и W представляет собой CH, CR^d , CR^e или N.

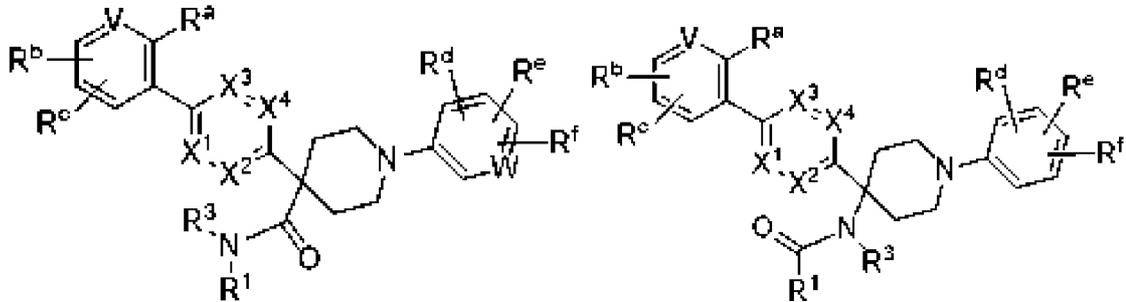
30. Соединение по п. 29 или его фармацевтически приемлемая соль или его сольват, где соединение характеризуется структурой формулы (VIa) или формулы (VIc) или ее фармацевтически приемлемой солью или его сольватом:



формула (VIa) формула (VIa)

где V представляет собой CH, CR^a, CR^b или N; и W представляет собой CH, CR^d, CR^e или N.

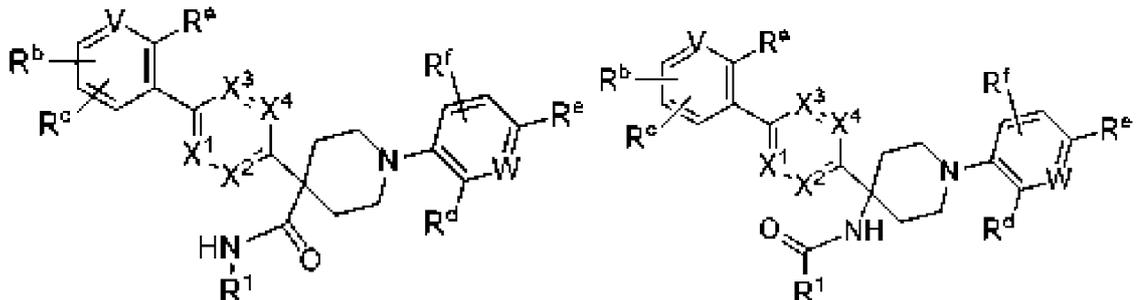
31. Соединение по п. 29 или п. 30 или его фармацевтически приемлемая соль или его сольват, где соединение характеризуется структурой формулы (VIb) или формулы (VIc) или ее фармацевтически приемлемой солью или его сольватом:



формула (VIb) формула (VIb)

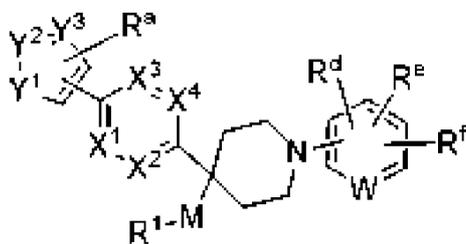
где V представляет собой CH, CR^a, CR^b или N; и W представляет собой CH, CR^d, CR^e или N.

32. Соединение по п. 29 или п. 30 или его фармацевтически приемлемая соль или его сольват, где соединение характеризуется структурой формулы (VIIb) или формулы (VIIe) или ее фармацевтически приемлемой солью или его сольватом:



формула (VIIb) формула (VIIe).

33. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль или его сольват, где соединение характеризуется структурой формулы (V) или ее фармацевтически приемлемой солью или его сольватом:



формула (V)

где:

Y¹ представляет собой NR^c, O или S;

Y² и Y³ независимо представляют собой CH, CR^a, CR^b или N;

R^c представляет собой водород, -C(=O)R⁷, незамещенный или замещенный C₁-C₆

алкил, незамещенный или замещенный C₃-C₆ циклоалкил, или незамещенный или замещенный C₂-C₇ гетероциклоалкил; и

W представляет собой CH, CR^d, CR^e или N.

34. Соединение по любому из пп. 1-33 или его фармацевтически приемлемая соль или его сольват, где:

R¹ представляет собой незамещенный или замещенный C₁-C₆ алкил, незамещенный или замещенный C₁-C₆ гетероалкил, содержащий 1 атом N, незамещенный или замещенный моноциклический 4-, 5- или 6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 атома N и 0 или 1 атом O или S, незамещенный или замещенный связанный мостиковой связью C₂-C₇ гетероциклоалкил, содержащий 1-2 атома N, или незамещенный или замещенный -(C₁-C₆ алкил)-(C₂-C₇ гетероциклоалкил), где любой заместитель R¹ замещен одним или несколькими галогенами, незамещенными или замещенными C₁-C₆ алкилами, незамещенными или замещенными моноциклическими гетероциклами, -N(R⁴)₂, -OR⁵, -CN, -CO₂R⁵, -C(=O)N(R⁴)₂, -SR⁵, -S(=O)R⁷, -S(=O)₂R⁷, -NR⁴C(=O)R⁵, -NR⁴SO₂R⁷, -SO₂R⁷ или -SO₂N(R⁴)₂.

35. Соединение по любому из пп. 1-34 или его фармацевтически приемлемая соль или его сольват, где:

R¹ представляет собой незамещенный или замещенный C₁-C₆ алкил, незамещенный или замещенный C₁-C₆ гетероалкил, содержащий 1 атом N, где любой заместитель R¹ замещен одним или несколькими галогенами, незамещенными или замещенными C₁-C₆ алкилами, незамещенными или замещенными моноциклическими гетероциклами, -N(R⁴)₂, -OR⁵, -CN, -CO₂R⁵, -C(=O)N(R⁴)₂, -SR⁵, -S(=O)R⁷, -S(=O)₂R⁷, -NR⁴C(=O)R⁵, -NR⁴SO₂R⁷, -SO₂R⁷ или -SO₂N(R⁴)₂;

или R¹ представляет собой незамещенный или замещенный моноциклический 4-, 5- или 6-членный гетероцикл, содержащий 1-4 атома N и 0 или 1 атом O или S;

или R¹ представляет собой незамещенный или замещенный связанный мостиковой связью C₂-C₇ гетероциклоалкил, содержащий 1-2 атома N;

или R¹ представляет собой незамещенный или замещенный -(C₁-C₆ алкил)-(C₂-C₇ гетероциклоалкил), где гетероциклоалкил представляет собой незамещенный или замещенный моноциклический 4-, 5- или 6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 атома N и 0 или 1 атом O или S.

36. Соединение по п. 35 или его фармацевтически приемлемая соль или его сольват, где:

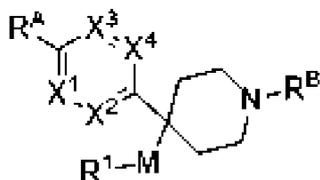
R¹ представляет собой незамещенный или замещенный C₁-C₆ гетероалкил, содержащий 1 атом N;

или R¹ представляет собой незамещенный или замещенный моноциклический 4-, 5- или 6-членный гетероцикл, содержащий 1-4 атома N и 0 или 1 атом O или S;

или R¹ представляет собой незамещенный или замещенный -(C₁-C₆ алкил)-(C₂-C₇ гетероциклоалкил), где гетероциклоалкил представляет собой незамещенный или замещенный моноциклический 4-, 5- или 6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4

атома N и 0 или 1 атом O или S.

37. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль или его сольват, где соединение характеризуется структурой формулы (VIII) или ее фармацевтически приемлемой солью или его сольватом:



формула (VIII)

где:

R^A представляет собой незамещенный или замещенный фенил, незамещенный или замещенный пиридилил, незамещенный или замещенный фурил, незамещенный или замещенный тиенил, незамещенный или замещенный пирролил, незамещенный или замещенный пиразолил, незамещенный или замещенный изоксазолил, незамещенный или замещенный хинолинил, незамещенный или замещенный индолил, незамещенный или замещенный индазолил, или незамещенный или замещенный бензофурил, где если R^A является замещенным, то R^A замещен 1 или 2 группами, выбранными из R^a , R^b и R^c ;

R^B представляет собой незамещенный или замещенный фенил, или незамещенный или замещенный пиридилил, где если R^B является замещенным, то R^B замещен 1, 2 или 3 группами, выбранными из R^d , R^e и R^f ; и

M представляет собой $-NR^3-$, $-O-$, $^*-NR^3-(C=O)-$, $^*-(C=O)-NR^3-$, $^*-O-(C=O)NR^3-$, $^*-NR^3-(C=O)O-$ или $-NR^3-(C=O)NR^3-$, где * указывает на место присоединения к R^1 .

38. Соединение по любому из пп. 1-37 или его фармацевтически приемлемая соль или его сольват, где:

X^1 представляет собой CR^{11} ; X^2 представляет собой CR^{12} ; X^3 представляет собой CR^{13} ; и X^4 представляет собой CR^{14} ;

или X^1 представляет собой N; X^2 представляет собой CR^{12} ; X^3 представляет собой CR^{13} ; и X^4 представляет собой CR^{14} ;

или X^1 представляет собой CR^{11} ; X^2 представляет собой N; X^3 представляет собой CR^{13} ; и X^4 представляет собой CR^{14} ;

или X^1 представляет собой N; X^2 представляет собой CR^{12} ; X^3 представляет собой CR^{13} ; и X^4 представляет собой N;

или X^1 представляет собой N; X^2 представляет собой N; X^3 представляет собой CR^{13} ; и X^4 представляет собой CR^{14} ;

или X^1 представляет собой N; X^2 представляет собой CR^{12} ; X^3 представляет собой N; и X^4 представляет собой CR^{14} ;

или X^1 представляет собой CR^{11} ; X^2 представляет собой CR^{12} ; X^3 представляет собой CR^{13} ; и X^4 представляет собой CR^{14} .

39. Соединение по любому из пп. 1-37 или его фармацевтически приемлемая соль или его сольват, где:

X^1 представляет собой N; X^2 представляет собой CR^{12} ; X^3 представляет собой CR^{13} ; и X^4 представляет собой CR^{14} .

40. Соединение по любому из пп. 1-37 или его фармацевтически приемлемая соль или его сольват, где:

X^1 представляет собой CH, CF или N;

X^2 представляет собой CH, CF или N;

X^3 представляет собой CH, CF или N; и

X^4 представляет собой CH, CF или N.

41. Соединение по любому из пп. 1-37 или его фармацевтически приемлемая соль или его сольват, где:

X^1 представляет собой N;

X^2 представляет собой CH;

X^3 представляет собой CH или CF; и

X^4 представляет собой CH.

42. Соединение по любому из пп. 1-41 или его фармацевтически приемлемая соль или его сольват, где:

R^a , R^b и R^c независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, $-OR^4$, $-CN$, $-N(R^4)_2$, $-C(=O)R^7$, незамещенного или замещенного C_1-C_6 алкила, незамещенного или замещенного C_1-C_6 фторалкила, незамещенного или замещенного C_1-C_6 гетероалкила, незамещенного или замещенного C_3-C_6 циклоалкила, незамещенного или замещенного C_2-C_7 гетероциклоалкила, незамещенного или замещенного фенила, незамещенного или замещенного моноциклического гетероарила, и незамещенного или замещенного бициклического гетероарилп, где любой заместитель R^a , R^b и R^c замещен одной или несколькими группами R^6 ;

или один R^a и один R^b , в случае присутствия на смежных атомах R^A , объединены вместе с промежуточными атомами, соединяющими R^a с R^b , с формированием 5-6-членного моноциклического карбоцикла или 5-6-членного моноциклического гетероцикла, где карбоцикл или гетероцикл является незамещенным или замещенными одной или несколькими группами R^6 ;

где если R^a , R^b или R^c присоединен к атому N гетероарила, то он представляет собой водород, $-C(=O)R^7$, незамещенный или замещенный C_1-C_6 алкил, незамещенный или замещенный C_3-C_6 циклоалкил, или незамещенный или замещенный C_2-C_7 гетероциклоалкил; и

R^d , R^e и R^f независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, $-OR^4$, $-CN$, $-N(R^4)_2$, $-C(=O)R^7$, $-C(=O)N(R^4)_2$, незамещенного или замещенного C_1-C_6 алкила, незамещенного или замещенного C_1-C_6 фторалкила, незамещенного или замещенного C_1-C_6 гетероалкила, незамещенного или замещенного C_3-C_6 циклоалкила, незамещенного или замещенного C_2-C_7 гетероциклоалкила, незамещенного или замещенного фенила, незамещенного или замещенного моноциклического гетероарила, и незамещенного или замещенного бициклического гетероарила, где любой заместитель R^d , R^e и R^f замещен

одной или несколькими группами R⁶;

где если R^d, R^c или R^f присоединен к атому N гетероарила, то он представляет собой водород, -C(=O)R⁷, незамещенный или замещенный C₁-C₆ алкил, незамещенный или замещенный C₃-C₆ циклоалкил, или незамещенный или замещенный C₂-C₇ гетероциклоалкил.

43. Соединение по любому из пп. 1-41 или его фармацевтически приемлемая соль или его сольват, где:

R^a выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, -OR⁴, -CN, -N(R⁴)₂, -C(=O)R⁷, незамещенного или замещенного C₁-C₆ алкила, незамещенного или замещенного C₁-C₆ фторалкила, незамещенного или замещенного C₁-C₆ гетероалкила, и незамещенного или замещенного C₃-C₆ циклоалкила, где любой заместитель R^a замещен одной или несколькими группами R⁶; и

R^b и R^c независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, -OR⁴, -CN, -N(R⁴)₂, -C(=O)R⁷, незамещенного или замещенного C₁-C₆ алкила, незамещенного или замещенного C₁-C₆ фторалкила, и незамещенного или замещенного C₁-C₆ гетероалкила, где любой заместитель R^b и R^c замещен одной или несколькими группами R⁶;

где если R^a, R^b или R^c присоединен к атому N гетероарила, то он представляет собой водород, -C(=O)R⁷ или незамещенный или замещенный C₁-C₆ алкил.

44. Соединение по любому из пп. 1-41 или его фармацевтически приемлемая соль или его сольват, где:

R^a выбран из группы, состоящей из водорода, F, Cl, Br, -CN, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -C(O)CH₃, -C(O)CH₂CH₃, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)(CH₂CH₃), -C(CH₃)₃, -CH₂CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂OH, -CH₂CN, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CN, -CH₂CH₂F, -CH₂CHF₂, -CH₂CF₃, -CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂NH₂, -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, -CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂NHCH₃, -CH₂CH₂N(CH₃)₂, циклопропила, циклобутила, циклопентила и циклогексила; и

R^b и R^c независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, F, Cl, Br, -CN, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -C(O)CH₃, -C(O)CH₂CH₃, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)(CH₂CH₃), -C(CH₃)₃, -CH₂CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂OH, -CH₂CN, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CN, -CH₂CH₂F, -CH₂CHF₂, -CH₂CF₃, -CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂NH₂, -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, -CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂NHCH₃ и -CH₂CH₂N(CH₃)₂;

где если R^a, R^b или R^c присоединен к атому N гетероарила, то он представляет собой водород, -C(O)CH₃, -C(O)CH₂CH₃, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)(CH₂CH₃), -C(CH₃)₃, -CH₂CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂OH, -CH₂CN, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CN, -CH₂CH₂F, -CH₂CHF₂, -CH₂CF₃, -CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂NH₂, -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, -CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂NHCH₃ и -CH₂CH₂N(CH₃)₂.

45. Соединение по любому из пп. 1-41 или его фармацевтически приемлемая соль или его сольват, где:

один R^a и один R^b на смежных атомах R^A объединены вместе с промежуточными атомами, соединяющими R^a с R^b , с формированием 5-6-членного моноциклического циклоалкил или 5-6-членного моноциклического гетероциклоалкила, где циклоалкил или гетероциклоалкил является незамещенным или замещенными одной или несколькими группами R^6 .

46. Соединение по п. 45 или его фармацевтически приемлемая соль или его сольват, где:

один R^a и один R^b на смежных атомах R^A объединены вместе с промежуточными атомами, соединяющими R^a с R^b , с формированием 5-членного моноциклического гетероциклоалкил, где гетероциклоалкил является незамещенным или замещенными одной или несколькими группами R^6 .

47. Соединение по любому из пп. 1-46 или его фармацевтически приемлемая соль или его сольват, где:

R^d выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, $-OR^4$, $-CN$, $-N(R^4)_2$, незамещенного или замещенного C_1-C_6 алкила, незамещенного или замещенного C_1-C_6 фторалкила, незамещенного или замещенного C_1-C_6 гетероалкила, незамещенного или замещенного C_3-C_6 циклоалкила, незамещенного или замещенного C_2-C_7 гетероциклоалкила, незамещенного или замещенного фенила, незамещенного или замещенного моноциклического гетероарила, и незамещенного или замещенного бициклического гетероарила, где любой заместитель R^d замещен одной или несколькими группами R^6 ; и

R^e и R^f независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, $-OR^4$, $-CN$, $-N(R^4)_2$, незамещенного или замещенного C_1-C_6 алкила, незамещенного или замещенного C_1-C_6 фторалкила, и незамещенного или замещенного C_1-C_6 гетероалкила;

где если R^d , R^e или R^f присоединен к атому N гетероарила, то он представляет собой водород, $-C(=O)R^7$ или незамещенный или замещенный C_1-C_6 алкил.

48. Соединение по любому из пп. 1-46 или его фармацевтически приемлемая соль или его сольват, где:

R^d выбран из группы, состоящей из водорода, F, Cl, Br, $-CN$, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2OH$, $-CH_2CN$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CN$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NHCH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2NHCH_3$, $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$, незамещенного или замещенного циклопропила, незамещенного или замещенного циклобутила, незамещенного или замещенного циклопентила, незамещенного или замещенного циклогексила, незамещенного или замещенного C_2-C_7 гетероциклоалкила, незамещенного или замещенного фенила, незамещенного или замещенного моноциклического гетероарила, и незамещенного или замещенного бициклического гетероарила, где любой заместитель R^d замещен одной или несколькими группами R^6 ; и

R^e и R^f независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, F, Cl, Br, $-CH_3$, -

CH_2CH_3 , $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$ и $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$;

где если R^d , R^e или R^f присоединен к атому N гетероарила, то он представляет собой водород, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ и $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$.

49. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль или его сольват, где:

R^A представляет собой незамещенный или замещенный 6-членный или 5-членный гетероарил, содержащий 1 или 2 атома N, или незамещенный или замещенный фенил, где если R^A является замещенным, то R^A замещен 1 или 2 группами, выбранными из R^a , R^b и R^c ;

R^a выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, $-\text{OR}^4$, $-\text{CN}$, $-\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^7$, незамещенного или замещенного $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, незамещенного или замещенного $\text{C}_1\text{-C}_6$ фторалкила, незамещенного или замещенного $\text{C}_1\text{-C}_6$ гетероалкила, и незамещенного или замещенного $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкила, где любой заместитель R^a замещен одной или несколькими группами R^6 ;

R^b и R^c независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, $-\text{OR}^4$, $-\text{CN}$, $-\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^7$, незамещенного или замещенного $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, незамещенного или замещенного $\text{C}_1\text{-C}_6$ фторалкила, и незамещенного или замещенного $\text{C}_1\text{-C}_6$ гетероалкила, где любой заместитель R^b и R^c замещен одной или несколькими группами R^6 ;

где если R^a , R^b или R^c присоединен к атому N гетероарила, то он представляет собой водород, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^7$ или незамещенный или замещенный $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил;

R^B представляет собой незамещенный или замещенный фенил или незамещенный или замещенный 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1 или 2 атома N, где если R^B является замещенным, то R^B замещен 1, 2 или 3 группами, выбранными из R^d , R^e и R^f ;

R^d выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, $-\text{OR}^4$, $-\text{CN}$, $-\text{N}(\text{R}^4)_2$, незамещенного или замещенного $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, незамещенного или замещенного $\text{C}_1\text{-C}_6$ фторалкила, незамещенного или замещенного $\text{C}_1\text{-C}_6$ гетероалкила, незамещенного или замещенного $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкила, незамещенного или замещенного $\text{C}_2\text{-C}_7$ гетероциклоалкила, незамещенного или замещенного фенила, незамещенного или замещенного моноциклического гетероарила, и незамещенного или замещенного бициклического гетероарила, где любой заместитель R^d замещен одной или несколькими группами R^6 ;

R^e и R^f независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, $-\text{OR}^4$, $-\text{CN}$, $-\text{N}(\text{R}^4)_2$, незамещенного или замещенного $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, незамещенного или замещенного $\text{C}_1\text{-C}_6$ фторалкила, и незамещенного или замещенного $\text{C}_1\text{-C}_6$ гетероалкила;

где если R^d , R^e или R^f присоединен к атому N гетероарила, то он представляет собой водород, $-C(=O)R^7$, или незамещенный или замещенный C_1-C_6 алкил;

X^1 представляет собой CR^{11} или N;

X^2 представляет собой CR^{12} или N;

X^3 представляет собой CR^{13} или N;

X^4 представляет собой CR^{14} или N;

каждый из R^{11} , R^{12} , R^{13} и R^{14} независимо представляет собой водород, галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 фторалкил, или C_1-C_6 гетероалкил, $-CN$, $-OR^4$ или $-N(R^4)_2$;

M представляет собой $*-NR^3-(C=O)-$ или $*(C=O)-NR^3-$, где * указывает на место присоединения к R^1 ;

R^1 представляет собой незамещенный или замещенный C_1-C_6 алкил, незамещенный или замещенный C_1-C_6 гетероалкил, содержащий 1 атом N, где любой заместитель R^1 замещен одним или несколькими галогенами, незамещенными или замещенными C_1-C_6 алкилами, незамещенными или замещенными моноциклическими гетероциклами, $-N(R^4)_2$, $-OR^5$, $-CN$, $-CO_2R^5$, $-C(=O)N(R^4)_2$, $-SR^5$, $-S(=O)R^7$, $-S(=O)_2R^7$, $-NR^4C(=O)R^5$, $-NR^4SO_2R^7$, $-SO_2R^7$ или $-SO_2N(R^4)_2$;

или R^1 представляет собой незамещенный или замещенный моноциклический 4-, 5- или 6-членный гетероцикл, содержащий 1-4 атома N и 0 или 1 атом O или S;

или R^1 представляет собой незамещенный или замещенный связанный мостиковой связью C_2-C_7 гетероциклоалкил, содержащий 1-2 атома N;

или R^1 представляет собой незамещенный или замещенный $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(C_2-C_7 \text{ гетероциклоалкил})$, где гетероциклоалкил представляет собой незамещенный или замещенный моноциклический 4-, 5- или 6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-2 атома N.

50. Соединение по п. 1, или его фармацевтически приемлемая соль или его сольват, где:

R^A представляет собой незамещенный или замещенный пиридинил, незамещенный или замещенный фенил, или незамещенный или замещенный пирролил, где если R^A является замещенным, то R^A замещен 1 или 2 группами, выбранными из R^a , R^b и R^c ;

R^B представляет собой незамещенный или замещенный фенил, или незамещенный или замещенный пиридинил, где если R^B является замещенным, то R^B замещен 1, 2 или 3 группами, выбранными из R^d , R^e и R^f ;

X^1 представляет собой CH или N;

X^2 представляет собой CH или N;

X^3 представляет собой CR^{13} или N;

X^4 представляет собой CH или N;

M представляет собой $*-NR^3-(C=O)-$ или $*(C=O)-NR^3-$, где * указывает на место присоединения к R^1 ;

каждый из R^{11} , R^{12} , R^{13} и R^{14} независимо представляет собой водород, F, Cl, $-CH_3$, CF_3 , $-CN$, $-OR^4$ или $-N(R^4)_2$;

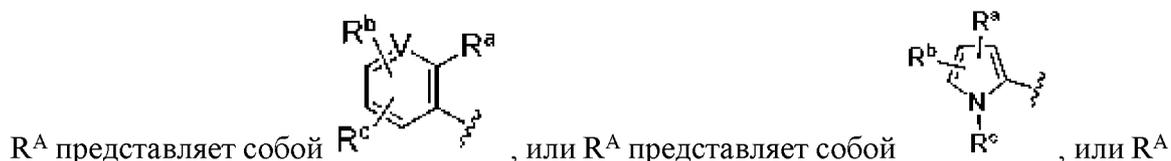
R^1 представляет собой незамещенный или замещенный C_1 - C_6 гетероалкил, содержащий 1 атом N, где любой заместитель R^1 замещен одним или несколькими галогенами, C_1 - C_4 алкилами, $-N(R^4)_2$ или $-OR^5$;

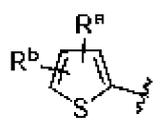
или R^1 представляет собой незамещенный или замещенный азетидинил, незамещенный или замещенный пирролидинил, или незамещенный или замещенный пиперидинил;

или R^1 представляет собой незамещенный или замещенный связанный мостиковой связью C_2 - C_7 гетероциклоалкил, содержащий 1-2 атома N;

или R^1 представляет собой незамещенный или замещенный $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(C_2-C_7 \text{ гетероциклоалкил})$, где гетероциклоалкил представляет собой незамещенный или замещенный моноциклический 4-, 5- или 6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-2 атома N.

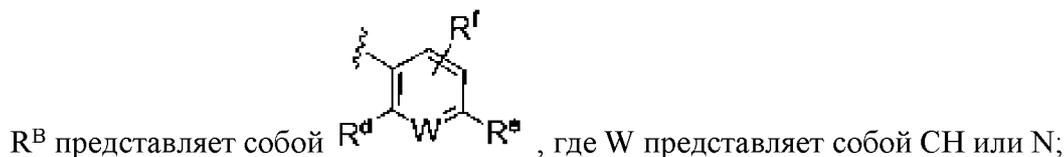
51. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль или его сольват, где:



представляет собой ; где V представляет собой CH или N;

R^a выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, $-OR^4$, $-CN$, незамещенного или замещенного C_1 - C_6 алкила, незамещенного или замещенного C_1 - C_6 фторалкила, и незамещенного или замещенного C_3 - C_6 циклоалкила; и

R^b и R^c независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, $-OR^4$, $-CN$, незамещенного или замещенного C_1 - C_6 алкила, и незамещенного или замещенного C_1 - C_6 фторалкила;



R^d выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, $-OR^4$, $-CN$, незамещенного или замещенного C_1 - C_6 алкила, незамещенного или замещенного C_1 - C_6 фторалкила, и незамещенного или замещенного C_3 - C_6 циклоалкила; и

R^e и R^f независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, $-OR^4$, $-CN$, незамещенного или замещенного C_1 - C_6 алкила, и незамещенного или замещенного C_1 - C_6 фторалкила;

X^1 представляет собой CH, CF или N;

X^2 представляет собой CH, CF или N;

X^3 представляет собой CH, CF или N;

X^4 представляет собой CH, CF или N;

M представляет собой *-NH-(C=O)- или *-(C=O)-NH-, где * указывает на место присоединения к R¹;

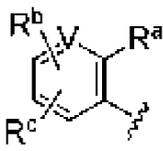
R¹ представляет собой незамещенный или замещенный C₁-C₆ алкил, незамещенный или замещенный C₁-C₆ гетероалкил, содержащий 1 атом N, где любой заместитель R¹ замещен одним или несколькими галогенами, незамещенными или замещенными C₁-C₆ алкилами, незамещенными или замещенными моноциклическими гетероциклами, -N(R⁴)₂, -OR⁵, -CN, -CO₂R⁵, -C(=O)N(R⁴)₂, -SR⁵, -S(=O)R⁷, -S(=O)₂R⁷, -NR⁴C(=O)R⁵, -NR⁴SO₂R⁷, -SO₂R⁷ или -SO₂N(R⁴)₂;

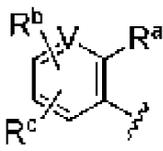
или R¹ представляет собой незамещенный или замещенный моноциклический 4-, 5- или 6-членный гетероцикл, содержащий 1-4 атома N и 0 или 1 атом O или S;

или R¹ представляет собой незамещенный или замещенный связанный мостиковой связью C₂-C₇ гетероциклоалкил, содержащий 1-2 атома N;

или R¹ представляет собой незамещенный или замещенный -(C₁-C₆ алкил)-(C₂-C₇ гетероциклоалкил), где гетероциклоалкил представляет собой незамещенный или замещенный моноциклический 4-, 5- или 6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-2 атома N.

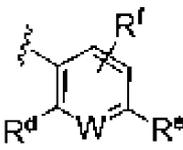
52. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль или его сольват, где:

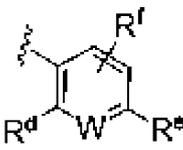


R^A представляет собой , где V представляет собой CH или N;

R^a выбран из группы, состоящей из водорода, F, Cl, Br, -CN, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)(CH₂CH₃), -C(CH₃)₃, -CH₂F, -CHF₂ и -CF₃; и

R^b и R^c независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, F, Cl, -CH₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CN и -OCH₃;



R^B представляет собой , где W представляет собой CH или N;

R^d выбран из группы, состоящей из водорода, F, Cl, Br, -CN, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)(CH₂CH₃), -C(CH₃)₃, -CH₂F, -CHF₂ и -CF₃;

R^e и R^f независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, F, Cl, Br, -CH₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CN, -OH и -OCH₃;

X¹ представляет собой CH или N;

X² представляет собой CH или N;

X³ представляет собой CH, CF или N;

X⁴ представляет собой CH или N;

M представляет собой *-NH-(C=O)- или *-(C=O)-NH-, где * указывает на место присоединения к R¹;

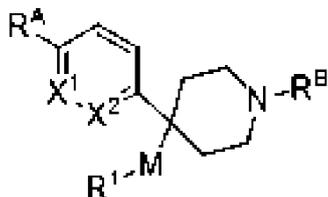
R¹ представляет собой незамещенный или замещенный C₁-C₆ алкил, незамещенный или замещенный C₁-C₆ гетероалкил, содержащий 1 атом N, где любой заместитель R¹ замещен одним или несколькими галогенами, незамещенными или замещенными C₁-C₆ алкилами, незамещенными или замещенными моноциклическими гетероциклами, -N(R⁴)₂, -OR⁵, -CN, -CO₂R⁵, -C(=O)N(R⁴)₂, -SR⁵, -S(=O)R⁷, -S(=O)₂R⁷, -NR⁴C(=O)R⁵, -NR⁴SO₂R⁷, -SO₂R⁷ или -SO₂N(R⁴)₂;

или R¹ представляет собой незамещенный или замещенный моноциклический 4-, 5- или 6-членный гетероцикл, содержащий 1-4 атома N и 0 или 1 атом O или S;

или R¹ представляет собой незамещенный или замещенный связанный мостиковой связью C₂-C₇ гетероциклоалкил, содержащий 1-2 атома N;

или R¹ представляет собой незамещенный или замещенный -(C₁-C₆ алкил)-(C₂-C₇ гетероциклоалкил), где гетероциклоалкил представляет собой незамещенный или замещенный моноциклический 4-, 5- или 6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-2 атома N.

53. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль или его сольват, где соединение характеризуется структурой формулы (IX) или ее фармацевтически приемлемой солью или его сольватом:



формула (IX)

где

R^A представляет собой незамещенный или замещенный 6-членный или 5-членный гетероарил, содержащий 1 или 2 атома N, или незамещенный или замещенный фенил, где если R^A является замещенным, то R^A замещен 1 или 2 группами, выбранными из R^a, R^b и R^c;

R^a выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, -OR⁴, -CN, -N(R⁴)₂, -C(=O)R⁷, незамещенного или замещенного C₁-C₆ алкила, незамещенного или замещенного C₁-C₆ фторалкила, незамещенного или замещенного C₁-C₆ гетероалкила, и незамещенного или замещенного C₃-C₆ циклоалкила, где любой заместитель R^a замещен одной или несколькими группами R⁶; и

R^b и R^c независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, -OR⁴, -CN, -N(R⁴)₂, -C(=O)R⁷, незамещенного или замещенного C₁-C₆ алкила, незамещенного или замещенного C₁-C₆ фторалкила, и незамещенного или замещенного C₁-C₆ гетероалкила, где любой заместитель R^b и R^c замещен одной или несколькими группами R⁶;

где если R^a, R^b или R^c присоединен к атому N гетероарила, то он представляет собой

водород, $-C(=O)R^7$ или незамещенный или замещенный C_1-C_6 алкил;

R^B представляет собой незамещенный или замещенный фенил или незамещенный или замещенный 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1 или 2 атома N, где если R^B является замещенным, то R^B замещен 1, 2 или 3 группами, выбранными из R^d , R^e и R^f ;

R^d выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, $-OR^4$, $-CN$, $-N(R^4)_2$, незамещенного или замещенного C_1-C_6 алкила, незамещенного или замещенного C_1-C_6 фторалкила, незамещенного или замещенного C_1-C_6 гетероалкила, незамещенного или замещенного C_3-C_6 циклоалкила, незамещенного или замещенного C_2-C_7 гетероциклоалкила, незамещенного или замещенного фенила, незамещенного или замещенного моноциклического гетероарила, и незамещенного или замещенного бициклического гетероарила, где любой заместитель R^d замещен одной или несколькими группами R^6 ; и

R^e и R^f независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, $-OR^4$, $-CN$, $-N(R^4)_2$, незамещенного или замещенного C_1-C_6 алкила, незамещенного или замещенного C_1-C_6 фторалкила, и незамещенного или замещенного C_1-C_6 гетероалкила;

где если R^d , R^e или R^f присоединен к атому N гетероарила, то он представляет собой водород, $-C(=O)R^7$ или незамещенный или замещенный C_1-C_6 алкил;

X^1 представляет собой CR^{11} или N;

X^2 представляет собой CR^{12} или N;

каждый из R^{11} и R^{12} независимо представляет собой водород, галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 фторалкил, или C_1-C_6 гетероалкил, $-CN$, $-OR^4$ или $-N(R^4)_2$;

M представляет собой $-NR^3-$, $-O-$, $*-NR^3-(C=O)-$, $*(C=O)-NR^3-$, $*-O-(C=O)NR^3-$, $*-NR^3-(C=O)O-$ или $-NR^3-(C=O)NR^3-$, где * указывает на место присоединения к R^1 ; и

R^1 представляет собой незамещенный или замещенный C_1-C_6 алкил, незамещенный или замещенный C_1-C_6 гетероалкил, содержащий 1 атом N, где любой заместитель R^1 замещен одним или несколькими галогенами, незамещенными или замещенными C_1-C_6 алкилами, незамещенными или замещенными моноциклическими гетероциклами, $-N(R^4)_2$, $-OR^5$, $-CN$, $-CO_2R^5$, $-C(=O)N(R^4)_2$, $-SR^5$, $-S(=O)R^7$, $-S(=O)_2R^7$, $-NR^4C(=O)R^5$, $-NR^4SO_2R^7$, $-SO_2R^7$ или $-SO_2N(R^4)_2$;

или R^1 представляет собой незамещенный или замещенный моноциклический 4-, 5- или 6-членный гетероцикл, содержащий 1-4 атома N и 0 или 1 атом O или S;

или R^1 представляет собой незамещенный или замещенный связанный мостиковой связью C_2-C_7 гетероциклоалкил, содержащий 1-2 атома N;

или R^1 представляет собой незамещенный или замещенный $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(C_2-C_7 \text{ гетероциклоалкил})$, где гетероциклоалкил представляет собой незамещенный или замещенный моноциклический 4-, 5- или 6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-2 атома N.

54. Соединение по п. 53 или его фармацевтически приемлемая соль или его сольват, где:

R^A представляет собой незамещенный или замещенный пиридирил, незамещенный

или замещенный фенил, или незамещенный или замещенный пирролил, где если R^A является замещенным, то R^A замещен 1 или 2 группами, выбранными из R^a , R^b и R^c ;

где если R^a , R^b или R^c присоединен к атому N гетероарила, то он представляет собой водород, $-C(=O)R^7$ или незамещенный или замещенный C_1-C_6 алкил;

R^B представляет собой незамещенный или замещенный фенил, или незамещенный или замещенный пиридинил, где если R^B является замещенным, то R^B замещен 1, 2 или 3 группами, выбранными из R^d , R^e и R^f ;

X^1 представляет собой CR^{11} или N;

X^2 представляет собой CR^{12} или N;

каждый из R^{11} и R^{12} независимо представляет собой водород, F, Cl, $-CH_3$, CF_3 , $-CN$, $-OR^4$ или $-N(R^4)_2$;

R^1 представляет собой незамещенный или замещенный C_1-C_6 гетероалкил, содержащий 1 атом N, где любой заместитель R^1 замещен одним или несколькими галогенами, C_1-C_4 алкилами, $-N(R^4)_2$ или $-OR^5$;

или R^1 представляет собой незамещенный или замещенный азетидинил, незамещенный или замещенный пирролидинил, или незамещенный или замещенный пиперидинил;

или R^1 представляет собой незамещенный или замещенный связанный мостиковой связью C_2-C_7 гетероциклоалкил, содержащий 1-2 атома N;

или R^1 представляет собой незамещенный или замещенный $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(C_2-C_7 \text{ гетероциклоалкил})$, где C_2-C_7 гетероциклоалкил представляет собой незамещенный или замещенный моноциклический 4-, 5- или 6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-2 атома N.

55. Соединение по любому из пп. 1-54 или его фармацевтически приемлемая соль или его сольват, где:

R^1 представляет собой незамещенный или замещенный C_1-C_6 гетероалкил, содержащий 1 атом N, где любой заместитель R^1 замещен одним или несколькими галогенами, C_1-C_4 алкилами, $-N(R^4)_2$ или $-OR^5$;

или R^1 представляет собой незамещенный или замещенный азетидинил, незамещенный или замещенный пирролидинил, или незамещенный или замещенный пиперидинил;

или R^1 представляет собой незамещенный или замещенный $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(C_2-C_7 \text{ гетероциклоалкил})$, где C_2-C_7 гетероциклоалкил представляет собой незамещенный или замещенный азетидинил, незамещенный или замещенный пирролидинил, или незамещенный или замещенный пиперидинил.

56. Соединение по любому из пп. 1-55 или его фармацевтически приемлемая соль или его сольват, где:

R^1 представляет собой незамещенный или замещенный азетидинил, незамещенный или замещенный пирролидинил, или незамещенный или замещенный пиперидинил.

57. Соединение по любому из пп. 1-55 или его фармацевтически приемлемая соль

или его сольват, где:

R^1 представляет собой незамещенный или замещенный C_1-C_6 гетероалкил, содержащий 1 атом N, где если R^1 представляет собой незамещенный или замещенный, то он замещен одним или несколькими галогенами, C_1-C_4 алкилами, $-N(R^4)_2$ или $-OR^5$.

58. Соединение, которое представляет собой:

1-1: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[4-(2-этоксипиридин-3-ил)фенил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;

1-2: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[4-(2-этоксипиридин-3-ил)фенил]-N-[(3R)-пирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;

1-3: N-(2-аминоэтил)-1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[4-(2-этоксипиридин-3-ил)фенил]пиперидин-4-карбоксамид;

1-4: N-[(2R)-2-аминопропил]-1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[4-(2-этоксипиридин-3-ил)фенил]пиперидин-4-карбоксамид;

1-5: N-(3-аминопропил)-1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[4-(2-этоксипиридин-3-ил)фенил]пиперидин-4-карбоксамид;

1-6: N-[(2S)-2-аминопропил]-1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[4-(2-этоксипиридин-3-ил)фенил]пиперидин-4-карбоксамид;

1-7: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[4-(2-этоксипиридин-3-ил)фенил]-N-[2-(метиламино)этил]пиперидин-4-карбоксамид;

1-8: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-N-[2-(диметиламино)этил]-4-[4-(2-этоксипиридин-3-ил)фенил]пиперидин-4-карбоксамид;

1-9: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;

1-10: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-N-[(3R)-пирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;

1-11: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;

1-12: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-N-[(3S)-пирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;

1-13: N-(2-аминоэтил)-1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил} пиперидин-4-карбоксамид;

1-14: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-N-[2-(метиламино)этил]пиперидин-4-карбоксамид;

1-15: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-N-[2-(диметиламино)этил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил} пиперидин-4-карбоксамид;

1-16: N-[(2S)-2-аминопропил]-1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил} пиперидин-4-карбоксамид;

1-17: N-[(2R)-2-амино-3-гидроксипропил]-1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил} пиперидин-4-карбоксамид;

1-18: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-N-

- [(1-метилазетидин-3-ил)метил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-19: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-N-(1-метилазетидин-3-ил)пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-20: N-[(3S)-1-азабицикло[2.2.2]октан-3-ил]-1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил} пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-21: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-этокси-[3,3'-бипиридин]-6-ил}-N-[(3R)-пирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-22: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-этокси-[3,3'-бипиридин]-6-ил}-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-23: 1-[2-циано-6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-4-[4-(2-этоксипиридин-3-ил)фенил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-24: 1-[2-циано-6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-25: 3-(4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-4-{[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]карбамоил} пиперидин-1-ил)-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамид;
- 1-26: 1-[2-циано-6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-27: 3-(4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-4-{[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]карбамоил} пиперидин-1-ил)-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамид;
- 1-28: N-[(2S)-2-амино-3-гидроксипропил]-1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил} пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-29: 1-[2-хлор-6-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[4-(2-этоксипиридин-3-ил)фенил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-30: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-этоксифенил)пиридин-3-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-31: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-этоксифенил)пиридин-3-ил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-32: 1-(2-цианофенил)-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-33: 4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]-1-[4-(трифторметил)фенил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-34: 1-(4-хлор-2-цианофенил)-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-35: 4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]-1-[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-36: 1-(4-ацетил-2-цианофенил)-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-37: 1-[2-циано-4-(дифторметил)фенил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-38: 1-[4-циано-2-(трифторметил)фенил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-N-

- [(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
 1-39: 1-[2-циано-4-(трифторметокси)фенил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
 1-40: 1-(2,4-дицианофенил)-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
 1-41: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-N-[(3S,4S)*-4-гидрокси-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
 1-42: 1-[3-циано-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
 1-43: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
 1-44: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-N-[(2R)-3-гидрокси-2-(метиламино)пропил]пиперидин-4-карбоксамид;
 1-45: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-N-[(2R)-2-(диметиламино)-3-гидроксипропил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил} пиперидин-4-карбоксамид;
 1-46: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-N-[(3R,4R)*-4-гидрокси-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
 1-47: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-N-[(2S)-3-гидрокси-2-(метиламино)пропил]пиперидин-4-карбоксамид;
 1-48: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-N-[(2S)-2-(диметиламино)-3-гидроксипропил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил} пиперидин-4-карбоксамид;
 1-51: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[5-(2-этоксипиридин-3-ил)пиразин-2-ил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
 1-52: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
 1-53: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2,3-дигидро-1-бензофуран-7-ил)пиридин-3-ил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
 1-54: 4-[6-(1-бензофуран-7-ил)пиридин-3-ил]-1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
 1-55: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{6-[2-(гидроксиметил)фенил]пиридин-3-ил}-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
 1-56: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-этоксипиридин-3-ил)пиридазин-3-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
 1-57: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-этоксипиридин-3-ил)пиридазин-3-ил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
 1-58: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[5-(2-этоксипиридин-3-ил)пиразин-2-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
 1-59: 1-[2-циано-4-(1,1-дифторэтил)фенил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
 1-60: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-этилфенил)пиридин-3-ил]-N-

- [(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-61: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2,3-дифторфенил)пиридин-3-ил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-62: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-этил-1H-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-63: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]-4-[6-(2-пропоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-64: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(3-фторфенил)пиридин-3-ил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-65: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(3,5-дифторфенил)пиридин-3-ил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-66: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-метилфенил)пиридин-3-ил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-67: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2,2-дифтор-2H-1,3-бензодиоксол-4-ил)пиридин-3-ил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-68: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-69: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-этокси-5-фторфенил)пиридин-3-ил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-70: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{6-[1-(3-метилбутил)-1H-пиразол-5-ил]пиридин-3-ил}-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-71: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]-4-{6-[2-(трифторметокси)фенил]пиридин-3-ил} пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-72: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-этокси-3-фторфенил)пиридин-3-ил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-73: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-метил-1H-индазол-7-ил)пиридин-3-ил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-74: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-фторфенил)пиридин-3-ил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-75: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[4-(2-этоксипиридин-3-ил)-3-фторфенил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-76: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-этоксифенил)пиридин-3-ил]-N-(1-метилазетидин-3-ил)пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-77: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]-4-{6-[2-(трифторметил)фенил]пиридин-3-ил} пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-78: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-цианофенил)пиридин-3-ил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-79: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{6-[2-(метоксиметил)фенил]пиридин-3-ил}-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-80: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(3-метокситиофен-2-ил)пиридин-3-

- ил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-81: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(5-фтор-2-метоксифенил)пиридин-3-ил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-82: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(3-фтор-2-метоксифенил)пиридин-3-ил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-83: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-метокситиофен-3-ил)пиридин-3-ил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-84: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{6-[2-(1,1-дифторэтил)фенил]пиридин-3-ил}-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-85: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[2'-(дифторметокси)-[2,3'-бипиридин]-5-ил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-86: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{5'-фтор-2'-метокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-87: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(3,5-дифтор-2-метоксифенил)пиридин-3-ил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-88: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-метил-1H-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-89: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-циклопропоксифенил)пиридин-3-ил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-90: 1-(4-хлор-2-цианофенил)-4-[6-(2-этоксифенил)пиридин-3-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-91: 1-(4-хлор-2-цианофенил)-4-[6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-92: 1-(4-хлор-2-цианофенил)-4-[6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]-N-(1-метилазетидин-3-ил)пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-93: 1-(4-хлор-2-цианофенил)-4-[6-(2-этоксифенил)пиридин-3-ил]-N-(1-метилазетидин-3-ил)пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-94: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]-N-(1-метилазетидин-3-ил)пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-95: 1-(2,4-дихлорфенил)-4-[6-(2-этоксифенил)пиридин-3-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-96: 1-(2-циано-4-фторфенил)-4-[6-(2-этоксифенил)пиридин-3-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-97: 1-[2-хлор-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-этоксифенил)пиридин-3-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-98: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-метокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-99: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(5-фтор-2-метилфенил)пиридин-3-ил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;

- 1-100: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-метил-1H-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-101: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(3-фтор-2-метоксифенил)пиридин-3-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-102: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(5-фтор-2-метоксифенил)пиридин-3-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-103: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{5'-фтор-2'-метокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-104: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-этилфенил)пиридин-3-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-105: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(4-метилпиримидин-5-ил)пиридин-3-ил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-106: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[2-(2-этоксипиридин-3-ил)пиримидин-5-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-107: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[2-(2-этоксипиридин-3-ил)пиримидин-5-ил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-108: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-этокси-3-фтор-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-109: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-этокси-3-фтор-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-110: 1-[2-циано-6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-4-{2'-этокси-3-фтор-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-111: 1-(4-хлор-2-циано-6-фторфенил)-4-[6-(2-этоксифенил)пиридин-3-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-112: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]-4-[6-(2-метилтиофен-3-ил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-113: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-циклопропилфенил)пиридин-3-ил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-114: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{6-[2-(дифторметокси)фенил]пиридин-3-ил}-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-115: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-метил-1H-пиррол-3-ил)пиридин-3-ил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-116: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-метилфуран-3-ил)пиридин-3-ил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-117: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]-4-[6-(2-пропилфенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-118: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-этил-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-119: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-метокситиофен-3-ил)пиридин-3-

- ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-120: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-метилфуран-3-ил)пиридин-3-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-121: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-циклопропилфенил)пиридин-3-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-122: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]-4-[6-(2-метилтиофен-3-ил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-123: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-этоксифенил)-5-фторпиридин-3-ил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-124: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-этоксифенил)-5-фторпиридин-3-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-125: 1-[2-циано-6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-4-[6-(2-этоксифенил)-5-фторпиридин-3-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-126: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[5-фтор-6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-127: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[5-фтор-6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-128: 1-[2-циано-6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-4-[5-фтор-6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-129: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(3-фтор-2-гидроксифенил)пиридин-3-ил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-130: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-метокси-5-метилфенил)пиридин-3-ил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-131: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{3-фтор-2'-метокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-132: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{3-фтор-2'-метокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-133: 1-[2-циано-6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-4-{3-фтор-2'-метокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-134: 1-(4-хлор-2-цианофенил)-4-[6-(2-этоксифенил)пиридазин-3-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-135: 1-(4-хлор-2-цианофенил)-4-[6-(2-этоксифенил)пиридазин-3-ил]-N-(1-метилазетидин-3-ил)пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-136: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-этоксифенил)пиридазин-3-ил]-N-(1-метилазетидин-3-ил)пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-137: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{6-[2-(цианометил)фенил]пиридин-3-ил}-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-138: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]-4-[6-(4-метилтиофен-3-ил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;

- 1-139: 1-(4-хлор-2-цианофенил)-4-[6-(2-этоксипиридин-3-ил)пиридазин-3-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-140: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-этоксипиридин-3-ил)пиридазин-3-ил]-N-(1-метилазетидин-3-ил)пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-141: 1-[2-хлор-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-142: 1-[2-хлор-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-метокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-143: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]-4-[6-(1H-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-144: 1-[2-хлор-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-145: 4-[6-(2-этоксифенил)пиридин-3-ил]-1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-146: 4-[6-(2-ацетилтиофен-3-ил)пиридин-3-ил]-1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-147: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-этилтиофен-3-ил)пиридин-3-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-148: 4-[6-(2-циано-3-фторфенил)пиридин-3-ил]-1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-149: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(3-метил-1,2-оксазол-4-ил)пиридин-3-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-150: 1-[3-хлор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-151: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{6-[2-(дифторметил)фенил]пиридин-3-ил}-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-152: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-метил-1H-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]-N-[(3S)-пирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-153: 4-[6-(5-циано-1-метил-1H-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]-1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-154: 1-[2-хлор-4-(трифторметил)фенил]-4-{5'-фтор-2'-метокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-155: 1-[2-хлор-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(5-фтор-2-метоксифенил)пиридин-3-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-156: 1-[2-хлор-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-этилфенил)пиридин-3-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-157: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(5-метил-1,2-оксазол-4-ил)пиридин-3-ил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-158: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-циклопропил-1H-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;

- 1-159: 4-[4-(2-этоксипиридин-3-ил)фенил]-1-[2-метокси-4-(трифторметил)фенил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-160: 1-[2-хлор-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-метил-1H-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-161: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[5-фтор-6-(1-метил-1H-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-162: 1-[2-хлор-4-(трифторметил)фенил]-4-[5-фтор-6-(1-метил-1H-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-163: 1-(4-хлор-2-цианофенил)-4-[5-фтор-6-(1-метил-1H-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-164: 4-[4-(2-этоксипиридин-3-ил)фенил]-1-[2-метил-4-(трифторметил)фенил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-165: 1-[3-хлор-4-(трифторметил)фенил]-4-[4-(2-этоксипиридин-3-ил)фенил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-166: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-167: 1-[2-хлор-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-метокситиофен-3-ил)пиридин-3-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-168: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-метил-1H-пиррол-2-ил)пиридазин-3-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-169: 1-[2-хлор-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-метил-1H-пиррол-2-ил)пиридазин-3-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-170: 1-(4-хлор-2-цианофенил)-4-[6-(1-метил-1H-пиррол-2-ил)пиридазин-3-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-171: 1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-метил-1H-пиррол-2-ил)пиридазин-3-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-172: 1-[2-хлор-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-этил-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-173: 1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-метил-1H-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-174: 4-[6-(2-этоксифенил)пиридазин-3-ил]-1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-175: 1-[2-хлор-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-этоксифенил)пиридазин-3-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-176: 4-{[2,2'-бипиридин]-5-ил}-1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-177: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{3'-метил-[2,2'-бипиридин]-5-ил}-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-178: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{3'-метокси-[2,2'-бипиридин]-5-ил}-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;

- 1-179: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-метокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-180: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-циклопропил-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-181: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[2'-(дифторметил)-[2,3'-бипиридин]-5-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-182: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(5-циклопропил-1,3-оксазол-4-ил)пиридин-3-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-183: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-метоксифенил)пиридазин-3-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-184: этил-(3S)-3-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-метил-1H-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-амидо}пирролидин-1-карбоксилат;
- 1-185: N-[(3S)-1-ацетилпирролидин-3-ил]-1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-метил-1H-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-186: 4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-187: N-[(3S)-1-азабицикло[2.2.2]октан-3-ил]-1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-метил-1H-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-188: N-[(3R)-1-азабицикло[2.2.2]октан-3-ил]-1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-метил-1H-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-189: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-метоксихинолин-3-ил)пиридин-3-ил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-190: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-метил-1H-индол-7-ил)пиридин-3-ил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-191: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-метил-1H-индол-2-ил)пиридин-3-ил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-192: 1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]-4-[5-фтор-6-(1-метил-1H-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-193: 4-[6-(2-этоксипиридин-3-ил)пиридазин-3-ил]-1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-194: 1-[2-хлор-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-этоксипиридин-3-ил)пиридазин-3-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-195: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[5-фтор-6-(5-фтор-2-метоксифенил)пиридин-3-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-196: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[5-фтор-6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]-N-[2-(метиламино)этил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-197: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[5-фтор-6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]-N-[3-(метиламино)пропил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-198: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-N-[2-(диметиламино)этил]-4-[5-фтор-6-

(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;

1-199: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-N-[3-(диметиламино)пропил]-4-[5-фтор-6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;

1-200: 4-[6-(2-этоксифенил)-5-фторпиридин-3-ил]-1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;

1-201: 4-{2'-этокси-3-фтор-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;

1-202: 1-[2-хлор-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-этоксифенил)-5-фторпиридин-3-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;

1-203: 1-[2-хлор-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-этокси-3-фтор-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;

1-204: 1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]-4-[5-фтор-6-(5-фтор-2-метоксифенил)пиридин-3-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;

1-205: N-(3-аминопропил)-1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-метил-1Н-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;

1-206: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-метил-1Н-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]-N-[3-(метиламино)пропил]пиперидин-4-карбоксамид;

1-207: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-N-[3-(диметиламино)пропил]-4-[6-(1-метил-1Н-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;

1-208: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-этил-1Н-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;

1-209: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{3,5'-дифтор-2'-метокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;

1-210: 4-{3,5'-дифтор-2'-метокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;

1-211: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]-N-[(1-метилазетидин-3-ил)метил]пиперидин-4-карбоксамид;

1-212: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-N-[2-(диметиламино)этил]-4-[6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;

1-213: N-{[(2S)-азетидин-2-ил]метил}-1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;

1-214: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]-N-[2-(метиламино)этил]пиперидин-4-карбоксамид;

1-215: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-метил-1Н-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]-N-[2-(метиламино)этил]пиперидин-4-карбоксамид;

1-216: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-N-[2-(диметиламино)этил]-4-[6-(1-метил-1Н-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;

1-217: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]-N-[(2S)-1-метилазетидин-2-ил]метил} пиперидин-4-карбоксамид;

- 1-218: N-[(3S)-1-азабицикло[2.2.2]октан-3-ил]-1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-219: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-метил-1Н-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]-N-(1-метилазетидин-3-ил)пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-220: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-метил-1Н-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]-N-[(1-метилазетидин-3-ил)метил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-221: N-{1-азабицикло[2.2.1]гептан-4-ил}-1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-метил-1Н-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-222: N-[2-(диметиламино)этил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-223: 4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]-N-[2-(метиламино)этил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-224: 1-[2-хлор-4-(трифторметил)фенил]-N-[2-(диметиламино)этил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил} пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-225: 1-[2-хлор-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-N-[2-(метиламино)этил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-226: N-[2-(диметиламино)этил]-4-[6-(2-этоксифенил)пиридин-3-ил]-1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-227: 4-[6-(2-этоксифенил)пиридин-3-ил]-1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]-N-[2-(метиламино)этил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-228: 1-[2-хлор-4-(трифторметил)фенил]-N-[2-(диметиламино)этил]-4-[6-(2-этоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-229: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-метил-1Н-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]-N-[[2S]-1-метилпирролидин-2-ил]метил} пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-230: 1-[2-хлор-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-этоксифенил)пиридин-3-ил]-N-[2-(метиламино)этил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-231: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-метил-1Н-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]-N-[[2R]-пирролидин-2-ил]метил} пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-232: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-метил-1Н-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]-N-[[2R]-1-метилпирролидин-2-ил]метил} пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-233: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-метил-1Н-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]-N-[(1S,3S)-3-аминоциклобутил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-234: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-метил-1Н-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]-N-[(1R,3R)-3-аминоциклобутил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-235: N-[[2S]-азетидин-2-ил]метил}-1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-метил-1Н-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-236: N-[[2R]-азетидин-2-ил]метил}-1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-237: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-N-[(3R,4S)-4-фторпирролидин-3-ил]-4-[6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;

- 1-238: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-N-[(3R,4R)-4-фторпирролидин-3-ил]-4-[6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-239: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-метил-1H-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]-N-[(1S,3S)-3-(диметиламино)циклобутил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-240: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-метил-1H-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]-N-[(1R,3R)-3-(диметиламино)циклобутил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-241: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-метил-1H-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]-N-[[2S]-1-метилазетидин-2-ил]метил} пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-242: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-метилпирролидин-3-ил]-4-[6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-243: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-N-[(3R,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-3-ил]-4-[6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-244: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]-N-[[2R]-1-метилазетидин-2-ил]метил} пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-245: N-[2-(азетидин-1-ил)этил]-1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-246: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-N-[[2S,4S)-4-фторпирролидин-2-ил]метил}-4-[6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-247: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-N-[[2S,4R)-4-фторпирролидин-2-ил]метил}-4-[6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-248: N-[2-(азетидин-1-ил)этил]-1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-метил-1H-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-249: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-N-[[2S,4S)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил]метил}-4-[6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-250: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-N-[[2S,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил]метил}-4-[6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-251: рац-1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-метил-1H-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]-N-[(1S,2S,4R)-7-метил-7-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-252: рац-1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]-N-[(1S,2S,4R)-7-метил-7-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-253: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-N-[(3S)-1,3-диметилпирролидин-3-ил]-4-[6-(1-метил-1H-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-254: N-[2-(диметиламино)этил]-1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-255: 1-[2-хлор-4-(трифторметил)фенил]-N-[2-(диметиламино)этил]-4-[6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-256: 1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]-N-

[2-(метиламино)этил]пиперидин-4-карбоксамид;

1-257: 1-[2-хлор-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]-N-[2-(метиламино)этил]пиперидин-4-карбоксамид;

1-258: рац-N-[(1R,2S)-2-аминоциклопропил]-1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-метил-1H-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;

1-259: рац-N-[(1R,2R)-2-аминоциклопропил]-1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-метил-1H-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;

1-260: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-N-[(2R)-1-(диметиламино)пропан-2-ил]-4-[6-(1-метил-1H-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;

1-261: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-N-[(2S)-1-(диметиламино)пропан-2-ил]-4-[6-(1-метил-1H-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;

1-262: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-N-{3-[(диметиламино)метил]оксетан-3-ил}-4-[6-(1-метил-1H-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;

1-263: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-N-{[1-(диметиламино)циклопропил]метил}-4-[6-(1-метил-1H-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;

1-264: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-N-[(3S,4S)-4-(диметиламино)оксолан-3-ил]-4-[6-(1-метил-1H-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;

1-265: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-N-{2-[этил(метил)амино]этил}-4-[6-(1-метил-1H-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;

1-266: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-N-{2-[циклопропил(метил)амино]этил}-4-[6-(1-метил-1H-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;

1-267: рац-1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-N-[(3S,4R)-4-метокси-1-метилпирролидин-3-ил]-4-[6-(1-метил-1H-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;

1-268: рац-1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-N-[(3R,4R)-4-метокси-1-метилпирролидин-3-ил]-4-[6-(1-метил-1H-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;

1-269: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-N-[(3R,4R)-4-гидрокси-1-метилпирролидин-3-ил]-4-[6-(1-метил-1H-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;

1-270: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-N-[(3S,4S)-4-гидрокси-1-метилпирролидин-3-ил]-4-[6-(1-метил-1H-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;

1-271: N-[2-(диметиламино)этил]-1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-метокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил} пиперидин-4-карбоксамид;

1-272: 1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-метокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-N-[2-(метиламино)этил]пиперидин-4-карбоксамид;

1-273: 1-[2-хлор-4-(трифторметил)фенил]-N-[2-(диметиламино)этил]-4-{2'-метокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил} пиперидин-4-карбоксамид;

- 1-274: 1-[2-хлор-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-метокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-N-[2-(метиламино)этил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-275: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-N-[(2R)-2-(диметиламино)-3-гидроксипропил]-4-[6-(1-метил-1H-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-276: N-[2-(диметиламино)этил]-1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-метил-1H-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-277: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-N-{(2S,4S)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил]метил}-4-[6-(1-метил-1H-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-278: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-N-{(2S,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил]метил}-4-[6-(1-метил-1H-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-279: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-N-{[(2S)-4,4-дифтор-1-метилпирролидин-2-ил]метил}-4-[6-(1-метил-1H-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-280: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-N-{[(2R)-4,4-дифтор-1-метилпирролидин-2-ил]метил}-4-[6-(1-метил-1H-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-281: 1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-метил-1H-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]-N-[2-(метиламино)этил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-282: 1-[2-хлор-4-(трифторметил)фенил]-N-[2-(диметиламино)этил]-4-[6-(1-метил-1H-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-283: 1-[2-хлор-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-метил-1H-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]-N-[2-(метиламино)этил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-284: N-[2-(диметиламино)этил]-4-{2'-этокси-3-фтор-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-285: N-[2-(диметиламино)этил]-1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]-4-[5-фтор-6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-286: 1-[2-хлор-4-(трифторметил)фенил]-N-[2-(диметиламино)этил]-4-[5-фтор-6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-287: 4-{2'-этокси-3-фтор-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]-N-[2-(метиламино)этил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-288: 1-[2-хлор-4-(трифторметил)фенил]-N-[2-(диметиламино)этил]-4-{2'-этокси-3-фтор-[2,3'-бипиридин]-5-ил} пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-289: N-[2-(диметиламино)этил]-4-[6-(2-этоксифенил)-5-фторпиридин-3-ил]-1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-290: 4-[6-(2-этоксифенил)-5-фторпиридин-3-ил]-1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]-N-[2-(метиламино)этил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-291: 1-[2-хлор-4-(трифторметил)фенил]-N-[2-(диметиламино)этил]-4-[6-(2-этоксифенил)-5-фторпиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;

- 1-292: 1-[2-хлор-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-этоксифенил)-5-фторпиридин-3-ил]-N-[2-(метиламино)этил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-293: 1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]-4-[5-фтор-6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]-N-[2-(метиламино)этил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-294: 1-[2-хлор-4-(трифторметил)фенил]-4-[5-фтор-6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]-N-[2-(метиламино)этил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-295: N-[(2S)-1-(диметиламино)пропан-2-ил]-1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-метокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил} пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-296: 1-[2-хлор-4-(трифторметил)фенил]-N-[(2S)-1-(диметиламино)пропан-2-ил]-4-{2'-метокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил} пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-297: N-[(2S)-1-(диметиламино)пропан-2-ил]-1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-метил-1Н-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-298: 1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-метил-1Н-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]-N-[(2S)-1-(метиламино)пропан-2-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-299: 1-[2-хлор-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-этокси-3-фтор-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-N-[2-(метиламино)этил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-300: N-[2-(диметиламино)этил]-4-{3-фтор-2'-метокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-301: 4-{3-фтор-2'-метокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]-N-[2-(метиламино)этил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-302: 1-[2-хлор-4-(трифторметил)фенил]-N-[2-(диметиламино)этил]-4-{3-фтор-2'-метокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил} пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-303: 1-[2-хлор-4-(трифторметил)фенил]-4-{3-фтор-2'-метокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-N-[2-(метиламино)этил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-304: N-[2-(диметиламино)этил]-1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]-4-[5-фтор-6-(1-метил-1Н-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-305: 1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]-4-[5-фтор-6-(1-метил-1Н-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]-N-[2-(метиламино)этил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-306: 1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-метокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-N-[(2S)-1-(метиламино)пропан-2-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-307: 1-[2-хлор-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-метокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-N-[(2S)-1-(метиламино)пропан-2-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-308: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-N-[2-(диметиламино)этил]-4-{2'-этокси-3-фтор-[2,3'-бипиридин]-5-ил} пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-309: 1-[2-хлор-4-(трифторметил)фенил]-N-[2-(диметиламино)этил]-4-[5-фтор-6-(1-метил-1Н-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-310: 1-[2-хлор-4-(трифторметил)фенил]-4-[5-фтор-6-(1-метил-1Н-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]-N-[2-(метиламино)этил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-311: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-этокси-3-фтор-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-N-[2-(метиламино)этил]пиперидин-4-карбоксамид;

- 1-312: N-[(2S)-1-(диметиламино)пропан-2-ил]-4-{2'-этокси-3-фтор-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-313: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-N-[(2S)-1-(диметиламино)пропан-2-ил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил} пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-314: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-N-[(2S)-1-(метиламино)пропан-2-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-315: 4-{2'-этокси-3-фтор-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]-N-[(2S)-1-(метиламино)пропан-2-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-316: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-метил-1Н-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]-N-[(2S)-1-(метиламино)пропан-2-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-317: N-[(2S)-1-(диметиламино)пропан-2-ил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-318: 1-(2,4-дихлорфенил)-N-[(2S)-1-(диметиламино)пропан-2-ил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил} пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-319: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-N-[(2S)-1-(диметиламино)пропан-2-ил]-4-{2'-этокси-3-фтор-[2,3'-бипиридин]-5-ил} пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-320: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-этокси-3-фтор-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-N-[(2S)-1-(метиламино)пропан-2-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-321: 4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]-N-[(2S)-1-(метиламино)пропан-2-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-322: 1-(2,4-дихлорфенил)-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-N-[(2S)-1-(метиламино)пропан-2-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-323: 1-(4-хлор-2-цианофенил)-4-{2'-этокси-3-фтор-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-N-[(2S)-1-(метиламино)пропан-2-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-324: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-N-[(2S)-1-(диметиламино)пропан-2-ил]-4-[5-фтор-6-(1-метил-1Н-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-325: 1-(4-хлор-2-цианофенил)-N-[(2S)-1-(диметиламино)пропан-2-ил]-4-{2'-этокси-3-фтор-[2,3'-бипиридин]-5-ил} пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-326: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[5-фтор-6-(1-метил-1Н-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]-N-[(2S)-1-(метиламино)пропан-2-ил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-327: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]-N-[(2S)-4-метилморфолин-2-ил]метил} пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-328: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]-N-[(3S)-4-метилморфолин-3-ил]метил} пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-329: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]-N-[(3R)-4-метилморфолин-3-ил]метил} пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-330: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]-N-[(2R)-4-метилморфолин-2-ил]метил} пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-331: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-N-[2-(диметиламино)этил]-4-[6-(2-этоксипиридин-3-ил)пиридазин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;

- 1-332: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-N-[(2S)-2-(диметиламино)пропил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил} пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-333: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-N-[(2R)-2-(диметиламино)пропил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил} пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-334: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-N-[(2R)-2-(диметиламино)-3-гидроксипропил]-4-{2'-этокси-3-фтор-[2,3'-бипиридин]-5-ил} пиперидин-4-карбоксамид;
- 1-335: N-[2-(диметиламино)этил]-4-[6-(2-этоксипиридин-3-ил)пиридазин-3-ил]-1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]пиперидин-4-карбоксамид;
- 2-1: 2-{4-[2-(диметиламино)этокси]-4-[4-(2-этоксипиридин-3-ил)фенил]пиперидин-1-ил}-5-(трифторметил)бензонитрил;
- 2-2: 1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[4-(2-этоксипиридин-3-ил)фенил]пиперидин-4-ил-N-[2-(диметиламино)этил]карбамат;
- 2-3: 3-амино-N-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[4-(2-этоксипиридин-3-ил)фенил]пиперидин-4-ил} пропанамид;
- 2-4: 3-амино-N-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил} пиперидин-4-ил} пропанамид;
- 2-5: N-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил} пиперидин-4-ил}-3-(метиламино)пропанамид;
- 2-6: (3R)-N-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил} пиперидин-4-ил} пирролидин-3-карбоксамид;
- 2-7: (3R)-N-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил} пиперидин-4-ил}-1-метилпирролидин-3-карбоксамид;
- 2-8: (3S)-N-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил} пиперидин-4-ил} пирролидин-3-карбоксамид;
- 2-9: (3S)-N-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил} пиперидин-4-ил}-1-метилпирролидин-3-карбоксамид;
- 2-10: N-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил} пиперидин-4-ил}-3-(диметиламино)пропанамид;
- 2-11: (2S)-N-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[4-(2-этоксипиридин-3-ил)фенил]пиперидин-4-ил}-1-метилпирролидин-2-карбоксамид;
- 2-12: (3R)-1-метилпирролидин-3-ил-N-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[4-(2-этоксипиридин-3-ил)фенил]пиперидин-4-ил} карбамат;
- 2-13: (3S)-1-метилпирролидин-3-ил-N-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[4-(2-этоксипиридин-3-ил)фенил]пиперидин-4-ил} карбамат;
- 2-14: 2-(4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-4-[(2-гидроксиэтил)амино]пиперидин-1-ил)-5-(трифторметил)бензонитрил;
- 2-15: 2-(4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-4-{[2-(метиламино)этил]амино})пиперидин-1-ил)-5-(трифторметил)бензонитрил;
- 2-16: N-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[4-(2-этоксипиридин-3-ил)фенил]пиперидин-4-ил}-1-метилазетидин-3-карбоксамид;

- 2-17: (2R)-N-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[4-(2-этоксипиридин-3-ил)фенил]пиперидин-4-ил}-1-метилпирролидин-2-карбоксамид;
- 2-18: (3S)-1-метилпирролидин-3-ил-N-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил} пиперидин-4-ил} карбамат;
- 2-19: 1-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил} пиперидин-4-ил}-3-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]мочевина;
- 2-20: 1-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил} пиперидин-4-ил}-3-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]мочевина;
- 2-21: (3R)-N-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил} пиперидин-4-ил}-3-(метиламино)пирролидин-1-карбоксамид;
- 2-22: (3R)-1-метилпирролидин-3-ил-N-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил} пиперидин-4-ил} карбамат;
- 2-23: N-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил} пиперидин-4-ил}-3-(метиламино)азетидин-1-карбоксамид;
- 2-24: (3S)-N-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил} пиперидин-4-ил}-3-(метиламино)пирролидин-1-карбоксамид;
- 2-25: N-[1-(4-хлор-2-цианофенил)-4-[6-(2-этоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-ил]-1-метилазетидин-3-карбоксамид;
- 2-26: N-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил} пиперидин-4-ил}-2-(диметиламино)ацетамид;
- 2-27: (3S)-N-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-этоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-ил}-1-метилпирролидин-3-карбоксамид;
- 2-28: (3S)-N-[1-(4-хлор-2-цианофенил)-4-[6-(2-этоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-ил]-1-метилпирролидин-3-карбоксамид;
- 2-29: (3R)-N-[1-(4-хлор-2-цианофенил)-4-[6-(2-этоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-ил]-1-метилпирролидин-3-карбоксамид;
- 2-30: N-[1-(4-хлор-2-цианофенил)-4-[6-(2-этоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-ил]-3-(диметиламино)пропанамид;
- 2-31: N-[1-(4-хлор-2-цианофенил)-4-[6-(2-этоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-ил]-2-(диметиламино)ацетамид;
- 2-32: N-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил} пиперидин-4-ил}-1-метилазетидин-3-карбоксамид;
- 2-33: (3R)-N-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-этоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-ил}-1-метилпирролидин-3-карбоксамид;
- 2-34: N-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-этоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-ил}-2-(диметиламино)ацетамид;
- 2-35: N-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-этоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-ил}-1-метилазетидин-3-карбоксамид;
- 2-36: N-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-этоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-ил}-3-(диметиламино)пропанамид;

2-37: N-[1-(4-хлор-2-цианофенил)-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил} пиперидин-4-ил]-1-метилазетидин-3-карбоксамид;

2-38: N-[1-(4-хлор-2-цианофенил)-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил} пиперидин-4-ил]-2-(диметиламино)ацетамид;

2-39: (3S)-N-[1-(4-хлор-2-цианофенил)-4-{2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил} пиперидин-4-ил]-1-метилпирролидин-3-карбоксамид;

2-40: N-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-{2'-метокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил} пиперидин-4-ил}-1-метилазетидин-3-карбоксамид;

2-41: (3R)-1-метилпирролидин-3-ил-N-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-метил-1Н-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-ил} карбамат;

2-42: (3S)-1-метилпирролидин-3-ил-N-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-метил-1Н-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-ил} карбамат;

2-43: 1-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-метил-1Н-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-ил}-3-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]мочевина;

2-44: (3S)-N-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-метил-1Н-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-ил} пирролидин-3-карбоксамид;

2-45: N-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-метил-1Н-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-ил}-1-метилазетидин-3-карбоксамид;

2-46: (3S)-N-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-метил-1Н-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-ил}-1-метилпирролидин-3-карбоксамид; и

2-47: (3R)-N-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-метил-1Н-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-ил}-1-метилпирролидин-3-карбоксамид;

2-48: 1-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(1-метил-1Н-пиррол-2-ил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-ил}-3-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]мочевина;

2-49: (3S)-1-метилпирролидин-3-ил-N-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[5-фтор-6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-ил} карбамат;

2-50: (3R)-1-метилпирролидин-3-ил-N-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[5-фтор-6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-ил} карбамат;

2-51: 1-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[5-фтор-6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-ил}-3-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]мочевина;

2-52: 1-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[5-фтор-6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-ил}-3-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]мочевина;

2-53: (3S)-1-метилпирролидин-3-ил-N-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-ил} карбамат;

2-54: (3R)-1-метилпирролидин-3-ил-N-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-ил} карбамат;

2-55: 1-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-ил}-3-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]мочевина;

2-56: 1-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-ил}-3-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]мочевина;

2-57: 2-(диметиламино)этил-N-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-ил}карбамат;

2-58: 1-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-ил}-3-[2-(диметиламино)этил]мочевина;

2-59: 1-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-ил}-3-(1-метилазетидин-3-ил)мочевина;

2-60: (3R)-N-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-ил}-1-метилпирролидин-3-карбоксамид;

2-61: N-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[5-фтор-6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-ил}-2-(диметиламино)ацетамид;

2-62: N-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[5-фтор-6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-ил}-3-(диметиламино)пропанамид;

2-63: N-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[5-фтор-6-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-ил}-3-(метиламино)пропанамид;

2-64: N-{1-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4-[6-(2-этоксипиридин-3-ил)пиридазин-3-ил]пиперидин-4-ил}-3-(диметиламино)пропанамид;

или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

59. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-58 или его фармацевтически приемлемую соль или его сольват и по меньшей мере одной фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

60. Фармацевтическая композиция по п. 59, где фармацевтическую композицию составляют для введения млекопитающему посредством внутривенного введения, подкожного введения, перорального введения, ингаляции, интраназального введения, дермального введения или офтальмологического введения.

61. Фармацевтическая композиция по п. 59, где фармацевтическая композиция находится в форме таблетки, пилюли, капсулы, жидкости, суспензии, геля, дисперсии, раствора, эмульсии, мази или лосьона.

62. Способ лечения у млекопитающего заболевания или состояния, при котором модулирование активности меланокортинового рецептора 2 подтипа (MC2R) будет оказывать положительный эффект, включающий в себя введение нуждающемуся в этом млекопитающему соединения по любому из пп. 1-58 или его фармацевтически приемлемой соли или его сольвата.

63. Способ по п. 62, где заболевание или состояние включает в себя рост жировых тел в области ключиц, задней поверхности шеи, лица и туловища, чрезмерное потоотделение, дилатацию капилляров, истончение кожи, мышечную слабость, гирсутизм, депрессию/тревожность, гипертензию, остеопороз, резистентность к инсулину, гипергликемию и болезнь сердца.

64. Способ лечения у млекопитающего синдрома Кушинга, включающий в себя

введение нуждающемуся в этом млекопитающему соединения по любому из пп. 1-58 или его фармацевтически приемлемой соли или его сольвата.

65. Способ лечения у млекопитающего эктопического синдрома Кушинга, включающий в себя введение нуждающемуся в этом млекопитающему соединения по любому из пп. 1-58 или его фармацевтически приемлемой соли или его сольвата.

66. Способ лечения у млекопитающего врожденной гиперплазии надпочечников (САН), включающий в себя введение нуждающемуся в этом млекопитающему соединения по любому из пп. 1-58 или его фармацевтически приемлемой соли или его сольвата.

67. Способ снижения секреции адренокортикотропного гормона (АСТН) у млекопитающего, включающий в себя введение нуждающемуся в этом млекопитающему соединения по любому из пп. 1-58 или его фармацевтически приемлемой соли или его сольвата.

По доверенности