

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **045243**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.11.07

(21) Номер заявки
202092699

(22) Дата подачи заявки
2019.06.05

(51) Int. Cl. **C07D 241/04** (2006.01)
C07D 401/10 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 453/02 (2006.01)

(54) АНТАГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРА МЕЛАНКОРТИНА 2 ПОДТИПА (MC2R) И ПУТИ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) **62/681,011; 62/734,873**

(32) **2018.06.05; 2018.09.21**

(33) **US**

(43) **2021.05.19**

(86) **PCT/US2019/035572**

(87) **WO 2019/236699 2019.12.12**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**КРИНЕТИКС ФАРМАСЬЮТИКАЛС,
ИНК. (US)**

(72) Изобретатель:
**Хань Сангдон, Чжу Юньфэй, Ким
Сунь Хэ, Чжао Цзянь, Ван Шимяо
(US)**

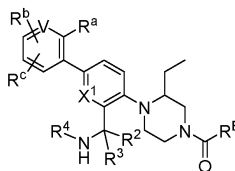
(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) **US-A1-20050192286
WO-A1-03094918**

TRAN, J. A., "Syntheses of tetrahydrothiophenes and tetrahydrofurans and studies of their derivatives as melanocortin-4 receptor ligands", Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2008, Vol. 18, pages 1124-1130. See the whole document.

CHEN, C. et al., "Identification and characterization of pyrrolidine diastereoisomers as potent functional agonists and antagonists of the human melanocortin-4 receptor", Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2008, Vol. 18, pages 129-136. See the whole document.

(57) В изобретении описаны соединения формулы (IX), которые представляют собой модуляторы рецептора меланокортина 2 подтипа (MC2R), способы получения таких соединений, фармацевтические композиции и лекарственные препараты, содержащие такие соединения, а также способы применения таких соединений в лечении состояний, заболеваний или нарушений, для которых была бы эффективной модуляция активности MC2R.



Формула (IX)

B1**045243****045243****B1**

Родственные заявки

Согласно изобретению испрашивается приоритет в соответствии с предварительной заявкой на патент США №62/681011, поданной 5 июня 2018 года; и предварительной заявкой на патент США №62/734873, поданной 21 сентября 2018 года; каждая из которых включена в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме.

Положение касательно исследования, финансируемого из государственного бюджета.

Настоящее исследование было выполнено при поддержке правительства Соединенных Штатов Америки при содействии гранта SBIR № 1R43DK115245-01, предоставленного Национальными институтами здравоохранения. Государство обладает определенными правами на настоящее изобретение.

Область техники, к которой относится настоящее изобретение

В настоящем документе описаны соединения, которые модулируют активность одного или более рецепторов меланокортина, способы получения таких соединений, фармацевтические композиции и лекарственные препараты, содержащие такие соединения, а также способы применения таких соединений в лечении состояний, заболеваний или нарушений, для которых была бы эффективной модуляция активности рецептора меланокортина 2 подтипа (MC2R).

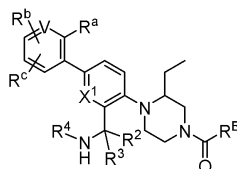
Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

Рецепторы меланокортина образуют семейство рецепторов, связанных с G-белком (GPCR) (MC1R, MC2R, MC3R, MC4R и MC5R), которые избирательно активируются различными меланокортиновыми пептидами аденокортикотропного гормона (ACTH) и меланокортиновыми пептидами α -, β - и γ -меланоцитстимулирующего гормона (α -MSH, β -MSH и γ -MSH), все из которых происходят протеолитически из гормона проопиомеланокортина или POMC. ACTH представляет собой пептид из 39 аминокислот, который является основным регулятором синтеза и секреции глюкокортикоидов надпочечниками и имеет аффинность только к MC2R. В качестве центрального действующего звена в этой оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники (HPA) ACTH секретируется гипофизом в ответ на стрессовые раздражители и действует на надпочечники, стимулируя синтез и секрецию кортизола. Модуляция MC2R является перспективной для лечения состояний, заболеваний или нарушений, для которых была бы эффективной модуляция активности рецептора меланокортина.

Сущность настоящего изобретения

Описанные в настоящем изобретении соединения представляют собой соединения-модуляторы рецептора меланокортина. Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем изобретении соединения модулируют один или более белковых рецепторов подтипа меланокортина. Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем изобретении соединения модулируют два или более белковых рецепторов подтипа меланокортина. Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем изобретении соединения модулируют MC2R.

Согласно одному аспекту в настоящем изобретении описано соединение формулы (IX) или его фармацевтически приемлемая соль:



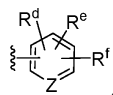
Формула (IX)

где V представляет собой CH или N;

R^a выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, $-OR^8$, $-CN$, $-N(R^7)_2$, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 фторалкила и C_1 - C_6 гетероалкила;

R^b и R^c каждый независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, $-OR^8$, $-CN$, $-N(R^7)_2$ и C_1 - C_6 алкила;

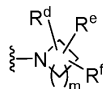
R^B представляет собой



где Z представляет собой CH или N;

или R^B представляет собой незамещенный или замещенный циклопропил, незамещенный или замещенный циклобутил, незамещенный или замещенный циклопентил, незамещенный или замещенный циклопентенил или незамещенный или замещенный циклогексил, причем если R^B замещен, тогда R^B замещен R^d , R^e и R^f ;

или R^B представляет собой



, где m равно 0, 1, 2 или 3.

R^d выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, $-OR^8$, $-CN$, $-N(R^7)_2$, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 фторалкила и C_1 - C_6 гетероалкила;

R^e и R^f каждый независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, $-OR^8$, $-CN$, $-N(R^7)_2$ и C_1 - C_6 алкила;

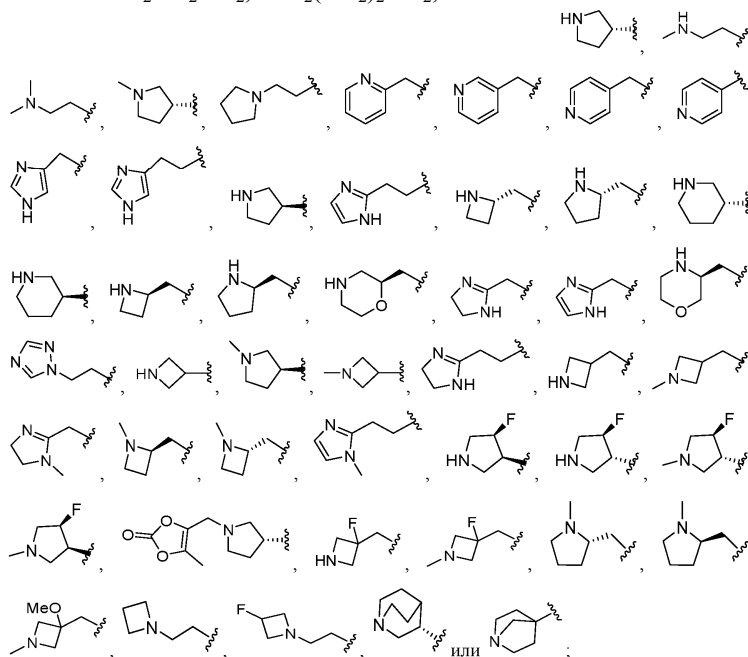
X^1 представляет собой N или CR^6 ;

R^6 представляет собой H или F;

R^2 и R^3 представляют собой водород;

или R^2 и R^3 взяты вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием $-C(=O)-$;

R^4 представляет собой $-CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2(CH_2)_2NH_2$,



каждый R^7 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_6 циклоалкила и C_1 - C_6 фторалкила; или два R^7 взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием незамещенного или замещенного пирролидинила, незамещенного или замещенного оксазолидинила, незамещенного или замещенного пиперидинила, незамещенного или замещенного морфолинила, незамещенного или замещенного тиоморфолинила, незамещенного или замещенного пиперазинила, незамещенного или замещенного азиридинила, незамещенного или замещенного азетидинила, незамещенного или замещенного пиразолидинила, или незамещенного или замещенного имидазолидинила; и каждый R^8 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_6 циклоалкила и C_1 - C_6 фторалкила;

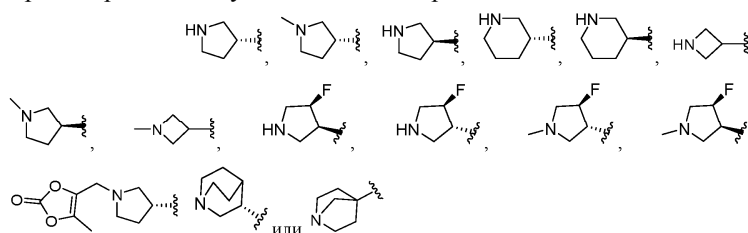
причем термин "замещенный", если отсутствует особое определение, означает, что указанная группа замещена одной или двумя дополнительными группами, индивидуально и независимо выбранными из галогена, $-CN$, $-NH_2$, $-OH$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CF_3$, $-OCH_3$, и $-OCF_3$;

причем термин "гетероалкил" означает алкильную группу, в которой один или два скелетных атома углерода алкила независимо выбраны из кислорода, $-NH-$, $-N(C_1-C_4\text{алкил})-$ или серы.

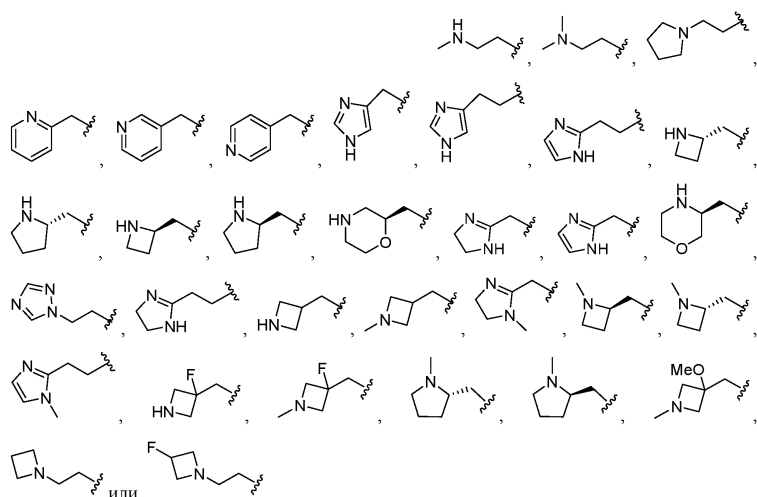
Согласно некоторым вариантам осуществления R^a представляет собой $-OR^8$; и R^b и R^c каждый представляют собой водород.

Согласно некоторым вариантам осуществления R^a представляет собой $-OCH_2CH_3$.

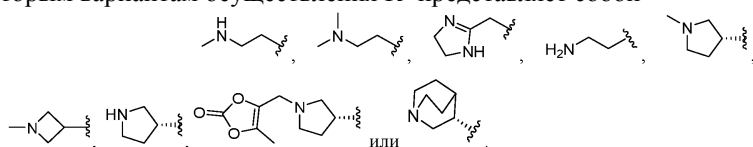
Согласно некоторым вариантам осуществления R^4 представляет собой



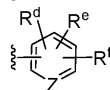
Согласно некоторым вариантам осуществления R^4 представляет собой $-CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2(CH_2)_2NH_2$,



Согласно некоторым вариантам осуществления R^4 представляет собой



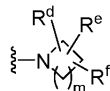
Согласно некоторым вариантам осуществления R^B представляет собой



где Z представляет собой CH или N.

Согласно некоторым вариантам осуществления R^B представляет собой незамещенный или замещенный циклопропил, незамещенный или замещенный циклобутил, незамещенный или замещенный циклопентил, незамещенный или замещенный циклопентенил или незамещенный или замещенный циклогексил, причем если R^B замещен, тогда R^B замещен R^d , R^e и R^f .

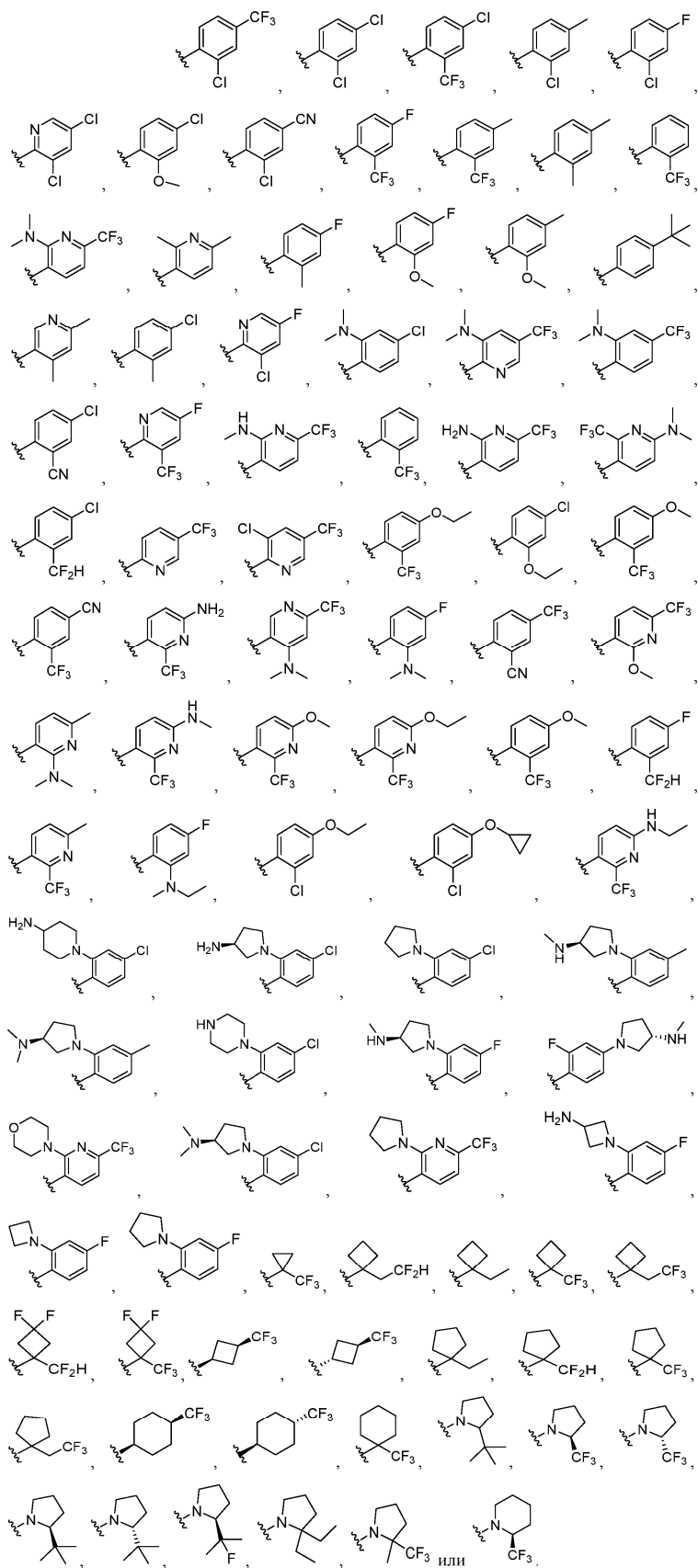
Согласно некоторым вариантам осуществления R^B представляет собой



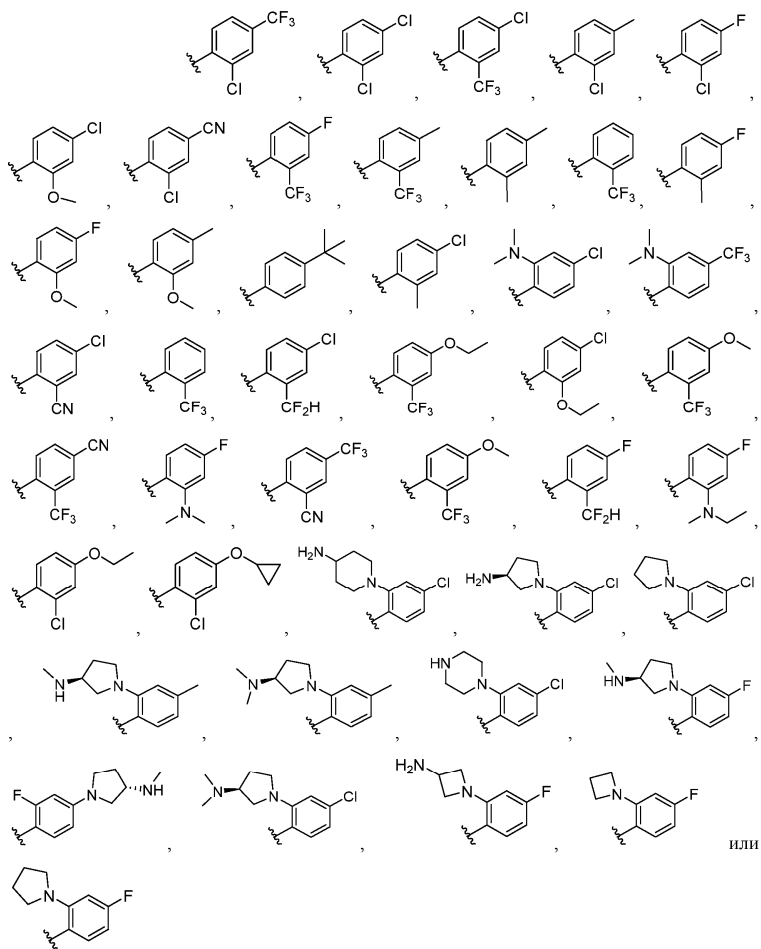
где m равно 0, 1, 2 или 3.

Согласно некоторым вариантам осуществления каждый R^{10} независимо выбран из группы, состоящей из незамещенного или замещенного C_1 - C_6 алкила, незамещенного или замещенного C_3 - C_6 циклоалкила, незамещенного или замещенного C_1 - C_6 фторалкила и незамещенного или замещенного фенила. Согласно некоторым вариантам осуществления каждый R^{10} независимо выбран из группы, состоящей из незамещенного или замещенного C_1 - C_6 алкила и незамещенного или замещенного фенила.

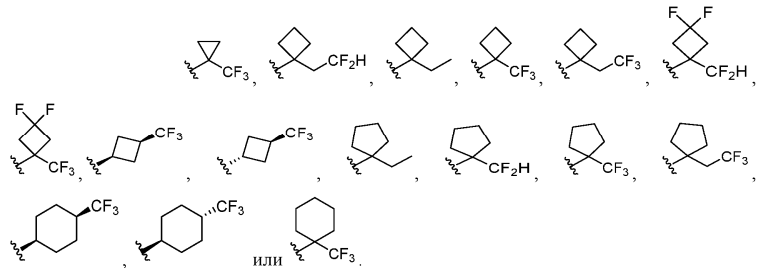
Согласно некоторым вариантам осуществления R^B представляет собой



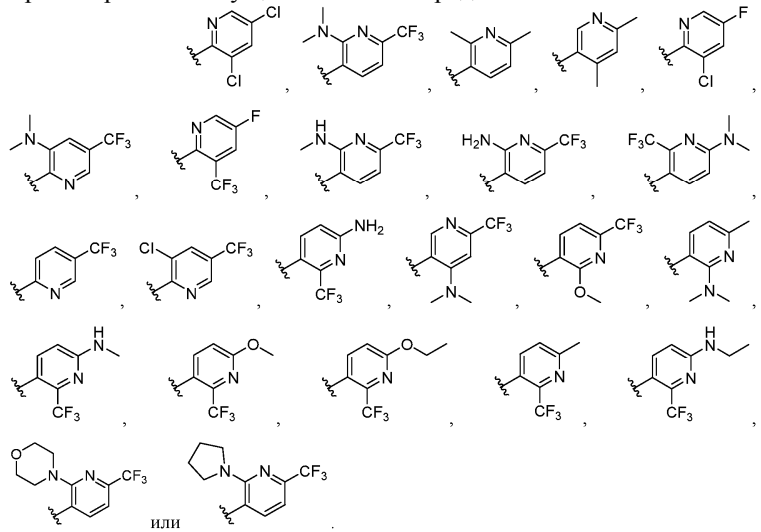
Согласно некоторым вариантам осуществления R^B представляет собой



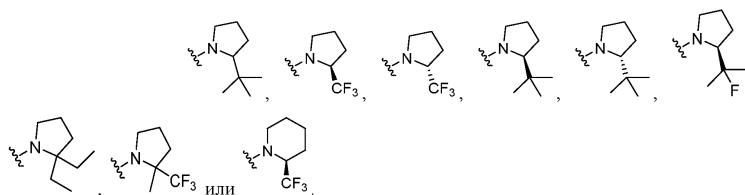
Согласно некоторым вариантам осуществления R^B представляет собой



Согласно некоторым вариантам осуществления R^B представляет собой

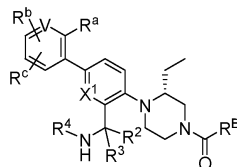


Согласно некоторым вариантам осуществления R^B представляет собой



Согласно некоторым вариантам осуществления R^2 и R^3 взяты вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием $-C(=O)-$.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (IX) имеет структуру формулы (IXa), или его фармацевтически приемлемой соли:



Формула (IXa).

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение представляет собой:

- 1-1:** N-(2-аминоэтил)-4-[(2R)-4-[2-хлор-4-(трифторметил)бензоил]-2этилпиперазин-1-ил]-2',3'-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид;
- 1-2:** N-(2-аминоэтил)-4-[(2R)-4-[2-хлор-4-(трифторметил)бензоил]-2этилпиперазин-1-ил]-2'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид;
- 1-3:** N-(2-аминоэтил)-4-[(2R)-4-[2-хлор-4-(трифторметил)бензоил]-2этилпиперазин-1-ил]-2'-этокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид;
- 1-4:** N-(2-аминоэтил)-4-[(2R)-4-[2-хлор-4-(трифторметил)бензоил]-2этилпиперазин-1-ил]-2'-фтор-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид;
- 1-5:** N-(2-аминоэтил)-4-[(2R)-4-[2-хлор-4-(трифторметил)бензоил]-2этилпиперазин-1-ил]-2'-этил-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид;
- 1-6:** N-(2-аминоэтил)-2'-хлор-4-[(2R)-4-[2-хлор-4-(трифторметил)бензоил]-2этилпиперазин-1-ил]-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид;
- 1-7:** N-(2-аминоэтил)-4-[(2R)-4-[2-хлор-4-(трифторметил)бензоил]-2этилпиперазин-1-ил]-2'-циано-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид;
- 1-8:** N-(2-аминоэтил)-4-[(2R)-4-[2-хлор-4-(трифторметил)бензоил]-2этилпиперазин-1-ил]-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид;
- 1-9:** N-(2-аминоэтил)-2'-хлор-4-[(2R)-4-[2-хлор-4-(трифторметил)бензоил]-2этилпиперазин-1-ил]-3'-фтор-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид;
- 1-10:** N-(2-аминоэтил)-4-[(2R)-4-[2-хлор-4-(трифторметил)бензоил]-2этилпиперазин-1-ил]-3'-этокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид;
- 1-11:** N-(2-аминоэтил)-4-[(2R)-4-[2-хлор-4-(трифторметил)бензоил]-2этилпиперазин-1-ил]-2'-пропокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид;
- 1-12:** N-(2-аминоэтил)-4-[(2R)-4-[2-хлор-4-(трифторметил)бензоил]-2этилпиперазин-1-ил]-2'-(пропан-2-илокси)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид;
- 1-13:** N-(2-аминоэтил)-4-[(2R)-4-[2-хлор-4-(трифторметил)бензоил]-2этилпиперазин-1-ил]-2'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид;
- 1-14:** N-(2-аминоэтил)-4-[(2R)-4-[2-хлор-4-(трифторметил)бензоил]-2этилпиперазин-1-ил]-2'-циклопропокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид;
- 1-23:** N-(3-аминопропил)-4-[(2R)-4-[2-хлор-4-(трифторметил)бензоил]-2этилпиперазин-1-ил]-2'-этокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид;
- 1-25:** N-(2-аминоэтил)-4-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2этилпиперазин-1-ил]-2'-этокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид;

- 1-28:** N-(2-аминоэтил)-4-[(2R)-4-[2-хлор-4-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-2'-пропил-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид;
- 1-29:** N-(2-аминоэтил)-4-[(2R)-4-[2-хлор-4-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-4'-пропил-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид;
- 1-31:** N-(2-аминоэтил)-2-[(2R)-4-[2-хлор-4-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-5-(пиридин-3-ил)бензамид;
- 1-34:** N-(2-аминоэтил)-2-[(2R)-4-[2-хлор-4-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-5-(2-этоксипиридин-3-ил)бензамид;
- 1-35:** N-(2-аминоэтил)-2-[(2R)-4-[2-хлор-4-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-5-(4-этоксипиридин-3-ил)бензамид;
- 1-37:** N-(2-аминоэтил)-2-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-5-(2-этоксипиридин-3-ил)бензамид;
- 1-38:** N-(2-аминоэтил)-2-[(2R)-4-(2-хлор-4-фторбензоил)-2-этилпиперазин-1-ил]-5-(2-этоксипиридин-3-ил)бензамид;
- 1-42:** N-(2-аминоэтил)-2-[(2R)-4-(2,4-дихлорбензоил)-2-этилпиперазин-1-ил]-5-(2-этоксипиридин-3-ил)бензамид;
- 1-43:** N-(2-аминоэтил)-2-[(2R)-4-(2-хлор-4-метилбензоил)-2-этилпиперазин-1-ил]-5-(2-этоксипиридин-3-ил)бензамид;
- 1-45:** 2-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-5-(2-этоксипиридин-3-ил)-N-[(3R)-пирролидин-3-ил]бензамид;
- 1-46:** 2-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-5-(2-этоксипиридин-3-ил)-N-[2-(метиламино)этил]бензамид;
- 1-47:** 2-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-N-[2-(диметиламино)этил]-5-(2-этоксипиридин-3-ил)бензамид;
- 1-48:** 2-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-5-(2-этоксипиридин-3-ил)-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]бензамид;
- 1-49:** 2-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-5-(2-этоксипиридин-3-ил)-N-[2-(пирролидин-1-ил)этил]бензамид;
- 1-52:** N-(2-аминоэтил)-2-[(2R)-4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-4-хлорбензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-5-(2-этоксипиридин-3-ил)бензамид;
- 1-53:** N-(2-аминоэтил)-2-[(2R)-4-(3,5-дихлорпиридин-2-карбонил)-2-этилпиперазин-1-ил]-5-(2-этоксипиридин-3-ил)бензамид;
- 1-54:** N-(2-аминоэтил)-2-[(2R)-4-(4-хлор-2-метоксибензоил)-2-этилпиперазин-1-ил]-5-(2-этоксипиридин-3-ил)бензамид;

- 1-55:** N-(2-аминоэтил)-2-[(2R)-4-(2-хлор-4-цианобензоил)-2-этилпиперазин-1-ил]-5-(2-этоксипиридин-3-ил)бензамид;
- 1-57:** N-(2-аминоэтил)-2-[(2R)-4-{2-[(3S)-3-аминопирролидин-1-ил]-4хлорбензоил}-2-этилпиперазин-1-ил]-5-(2-этоксипиридин-3-ил)бензамид;
- 1-58:** N-(2-аминоэтил)-5-(2-этоксипиридин-3-ил)-2-[(2R)-2-этил-4-[4-фтор-2-(трифторметил)бензоил]пиперазин-1-ил]бензамид;
- 1-59:** N-(2-аминоэтил)-5-(2-этоксипиридин-3-ил)-2-[(2R)-2-этил-4-[4-метил-2-(трифторметил)бензоил]пиперазин-1-ил]бензамид;
- 1-60:** N-(2-аминоэтил)-2-[(2R)-4-(2,4-диметилбензоил)-2-этилпиперазин-1-ил]-5-(2-этоксипиридин-3-ил)бензамид;
- 1-61:** N-(2-аминоэтил)-2-[(2R)-4-[4-хлор-2-(пирролидин-1-ил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-5-(2-этоксипиридин-3-ил)бензамид;
- 1-62:** N-(2-аминоэтил)-5-(2-этоксипиридин-3-ил)-2-[(2R)-2-этил-4-[2-(трифторметил)бензоил]пиперазин-1-ил]бензамид;
- 1-64:** 2-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-5-(2-этоксипиридин-3-ил)-N-[(пиридин-2-ил)метил]бензамид;
- 1-65:** 2-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-5-(2-этоксипиридин-3-ил)-N-[(пиридин-3-ил)метил]бензамид;
- 1-66:** 2-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-5-(2-этоксипиридин-3-ил)-N-[(пиридин-4-ил)метил]бензамид;
- 1-67:** N-(2-аминоэтил)-5-(2-этоксипиридин-3-ил)-2-[(2R)-2-этил-4-{4-метил-2-[(3S)-3-(метиламино)пирролидин-1-ил]бензоил}пиперазин-1-ил]бензамид;
- 1-68:** N-(2-аминоэтил)-2-[(2R)-4-{2-[(3S)-3-(диметиламино)пирролидин-1-ил]-4метилбензоил}-2-этилпиперазин-1-ил]-5-(2-этоксипиридин-3-ил)бензамид;
- 1-69:** N-(2-аминоэтил)-6-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-3-(2-этоксипиридин-3-ил)-2-фторбензамид;
- 1-70:** 2-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-5-(2-этоксипиридин-3-ил)-N-(пиридин-4-ил)бензамид;
- 1-71:** N-(2-аминоэтил)-2-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-5-(2-метоксипиридин-3-ил)бензамид;
- 1-72:** 6-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-3-(2-этоксипиридин-3-ил)-2-фтор-N-[(3R)-пирролидин-3-ил]бензамид;
- 1-73:** 6-[(2R)-4-(2-хлор-4-фторбензоил)-2-этилпиперазин-1-ил]-3-(2-этоксипиридин-3-ил)-2-фтор-N-[(3R)-пирролидин-3-ил]бензамид;

- 1-76:** N-(2-аминоэтил)-2-[(2R)-4-[2-(диметиламино)-6-(трифторметил)пиридин-3-карбонил]-2-этилпиперазин-1-ил]-5-(2-этоксипиридин-3-ил)бензамид;
- 1-77:** N-(2-аминоэтил)-2-[(2R)-4-(2,6-диметилпиридин-3-карбонил)-2-этилпиперазин-1-ил]-5-(2-этоксипиридин-3-ил)бензамид;
- 1-78:** N-(2-аминоэтил)-5-(2-этоксипиридин-3-ил)-2-[(2R)-2-этил-4-(4-фтор-2-метилбензоил)пиперазин-1-ил]бензамид;
- 1-79:** N-(2-аминоэтил)-5-(2-этоксипиридин-3-ил)-2-[(2R)-2-этил-4-(4-фтор-2-метоксибензоил)пиперазин-1-ил]бензамид;
- 1-80:** N-(2-аминоэтил)-5-(2-этоксипиридин-3-ил)-2-[(2R)-2-этил-4-(2-метокси-4-метилбензоил)пиперазин-1-ил]бензамид;
- 1-81:** N-(2-аминоэтил)-2-[(2R)-4-(4-трет-бутилбензоил)-2-этилпиперазин-1-ил]-5-(2-этоксипиридин-3-ил)бензамид;
- 1-82:** 2-[(2R)-4-(2-хлор-4-фторбензоил)-2-этилпиперазин-1-ил]-5-(2-этоксипиридин-3-ил)-N-[(3R)-пирролидин-3-ил]бензамид;
- 1-83:** 2-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-5-(2-этоксипиридин-3-ил)-N-[(1H-имидазол-5-ил)метил]бензамид;
- 1-84:** 2-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-5-(2-этоксипиридин-3-ил)-N-[2-(1H-имидазол-5-ил)этил]бензамид;
- 1-86:** N-(2-аминоэтил)-2-[(2R)-4-(4,6-диметилпиридин-3-карбонил)-2-этилпиперазин-1-ил]-5-(2-этоксипиридин-3-ил)бензамид;
- 1-87:** N-(2-аминоэтил)-2-[(2R)-4-(4-хлор-2-метилбензоил)-2-этилпиперазин-1-ил]-5-(2-этоксипиридин-3-ил)бензамид;
- 1-89:** N-(2-аминоэтил)-2-[(2R)-4-(3-хлор-5-фторпиридин-2-карбонил)-2-этилпиперазин-1-ил]-5-(2-этоксипиридин-3-ил)бензамид;
- 1-90:** 2-[(2R)-4-[4-хлор-2-(пиперазин-1-ил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-5-(2-этоксипиридин-3-ил)-N-[(3R)-пирролидин-3-ил]бензамид;
- 1-91:** 2-[(2R)-4-[4-хлор-2-(диметиламино)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-5-(2-этоксипиридин-3-ил)-N-[(3R)-пирролидин-3-ил]бензамид;
- 1-92:** 2-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-5-(2-этоксипиридин-3-ил)-N-[(3S)-пирролидин-3-ил]бензамид;
- 1-93:** 2-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-5-(2-этоксипиридин-3-ил)-N-[2-(1H-имидазол-2-ил)этил]бензамид;
- 1-94:** 5-(2-этоксипиридин-3-ил)-2-[(2R)-2-этил-4-{4-метил-2-[(3S)-3-(метиламино)пирролидин-1-ил]бензоил}пиперазин-1-ил]-N-[(3R)-пирролидин-3-ил]бензамид;

- 1-95:** 6-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-3-(2-этоксипиридин-3-ил)-2-фтор-N-[2-(метиламино)этил]бензамид;
- 1-96:** 6-[(2R)-4-(2-хлор-4-фторбензоил)-2-этилпиперазин-1-ил]-3-(2-этоксипиридин-3-ил)-2-фтор-N-[2-(метиламино)этил]бензамид;
- 1-97:** N-{[(2S)-азетидин-2-ил]метил}-2-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-5-(2-этоксипиридин-3-ил)бензамид;
- 1-98:** 2-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-5-(2-этоксипиридин-3-ил)-N-{[(2S)-пирролидин-2-ил]метил}бензамид;
- 1-99:** 2-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-5-(2-этоксипиридин-3-ил)-N-[(3R)-пиперидин-3-ил]бензамид;
- 1-100:** 2-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-5-(2-этоксипиридин-3-ил)-N-[(3S)-пиперидин-3-ил]бензамид;
- 1-101:** 5-(2-этоксипиридин-3-ил)-2-[(2R)-2-этил-4-{4-фтор-2-[(3S)-3-(метиламино)пирролидин-1-ил]бензоил}пиперазин-1-ил]-N-[(3R)-пирролидин-3-ил]бензамид;
- 1-102:** N-{[(2R)-азетидин-2-ил]метил}-2-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-5-(2-этоксипиридин-3-ил)бензамид;
- 1-103:** 5-(2-этоксипиридин-3-ил)-2-[(2R)-2-этил-4-{2-фтор-4-[(3S)-3-(метиламино)пирролидин-1-ил]бензоил}пиперазин-1-ил]-N-[(3R)-пирролидин-3-ил]бензамид;
- 1-105:** N-(2-аминоэтил)-5-(2-этоксипиридин-3-ил)-2-[(2R)-2-этил-4-[2-(морфолин-4-ил)-6-(трифторметил)пиридин-3-карбонил]пиперазин-1-ил]бензамид;
- 1-106:** N-(2-аминоэтил)-2-[(2R)-4-[3-(диметиламино)-5-(трифторметил)пиридин-2-карбонил]-2-этилпиперазин-1-ил]-5-(2-этоксипиридин-3-ил)бензамид;
- 1-107:** N-(2-аминоэтил)-2-[(2R)-4-[2-(диметиламино)-4-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-5-(2-этоксипиридин-3-ил)бензамид;
- 1-108:** 2-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-5-(2-этоксипиридин-3-ил)-N-{[(2R)-пирролидин-2-ил]метил}бензамид;
- 1-109:** 2-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-5-(2-этоксипиридин-3-ил)-N-{[(2S)-морфолин-2-ил]метил}бензамид;
- 1-110:** 6-[(2R)-4-(2-хлор-4-метилбензоил)-2-этилпиперазин-1-ил]-3-(2-этоксипиридин-3-ил)-2-фтор-N-[(3R)-пирролидин-3-ил]бензамид;
- 1-111:** 3-(2-этоксипиридин-3-ил)-6-[(2R)-2-этил-4-[4-фтор-2-(трифторметил)бензоил]пиперазин-1-ил]-2-фтор-N-[(3R)-пирролидин-3-ил]бензамид;

1-112: N-{[(2S)-азетидин-2-ил]метил}-6-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-3-(2-этоксипиридин-3-ил)-2-фторбензамид;

1-113: 6-[(2R)-4-(2-хлор-4-метилбензоил)-2-этилпиперазин-1-ил]-3-(2-этоксипиридин-3-ил)-2-фтор-N-[2-(метиламино)этил]бензамид;

1-114: 3-(2-этоксипиридин-3-ил)-6-[(2R)-2-этил-4-[4-фтор-2-(трифторметил)бензоил]пиперазин-1-ил]-2-фтор-N-[2-(метиламино)этил]бензамид;

1-115: 2-[(2R)-4-{4-хлор-2-[(3S)-3-(диметиламино)пирролидин-1-ил]бензоил}-2-этилпиперазин-1-ил]-5-(2-этоксипиридин-3-ил)-N-[(3R)-пирролидин-3-ил]бензамид;

1-116: 6-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-3-(2-этоксипиридин-3-ил)-2-фтор-N-[2-(1H-имидазол-2-ил)этил]бензамид;

1-117: N-(2-аминоэтил)-2-[(2R)-4-(4-хлор-2-цианобензоил)-2-этилпиперазин-1-ил]-5-(2-этоксипиридин-3-ил)бензамид;

1-118: N-(2-аминоэтил)-5-(2-этоксипиридин-3-ил)-2-[(2R)-2-этил-4-[5-фтор-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонил]пиперазин-1-ил]бензамид;

1-119: N-(2-аминоэтил)-5-(2-этоксипиридин-3-ил)-2-[(2R)-2-этил-4-[2(метиламино)-6-(трифторметил)пиридин-3-карбонил]пиперазин-1-ил]бензамид;

1-120: N-(2-аминоэтил)-5-(2-этоксипиридин-3-ил)-2-[(2R)-2-этил-4-[2-(пирролидин-1-ил)-6-(трифторметил)пиридин-3-карбонил]пиперазин-1-ил]бензамид;

1-121: 3-(2-этоксипиридин-3-ил)-6-[(2R)-2-этил-4-[2-(трифторметил)бензоил]пиперазин-1-ил]-2-фтор-N-[2-(метиламино)этил]бензамид;

1-122: 3-(2-этоксипиридин-3-ил)-6-[(2R)-2-этил-4-[2-(трифторметил)бензоил]пиперазин-1-ил]-2-фтор-N-[(3R)-пирролидин-3-ил]бензамид;

1-123: N-{[(2R)-азетидин-2-ил]метил}-6-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-3-(2-этоксипиридин-3-ил)-2-фторбензамид;

1-124: 6-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-3-(2-этоксипиридин-3-ил)-2-фтор-N-{[(2R)-пирролидин-2-ил]метил}бензамид;

1-125: 2-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-N-[(4,5-дигидро-1H-имидазол-2-ил)метил]-5-(2-этоксипиридин-3-ил)бензамид;

1-126: 2-[(2R)-4-[2-амино-6-(трифторметил)пиридин-3-карбонил]-2-этилпиперазин-1-ил]-N-(2-аминоэтил)-5-(2-этоксипиридин-3-ил)бензамид;

1-127: N-(2-аминоэтил)-2-[(2R)-4-[6-(диметиламино)-2-(трифторметил)пиридин-3-карбонил]-2-этилпиперазин-1-ил]-5-(2-этоксипиридин-3-ил)бензамид;

1-128: 2-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-5-(2-этоксипиридин-3-ил)-N-[2-(метиламино)этил]бензамид;

- 1-132:** 2-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-5-(2-этоксипиридин-3-ил)-N-[(1H-имидазол-2-ил)метил]бензамид;
- 1-133:** 5-(2-этоксипиридин-3-ил)-2-[(2R)-2-этил-4-[5-(трифторметил)пиридин-2карбонил]пиперазин-1-ил]-N-[(3R)-пирролидин-3-ил]бензамид;
- 1-134:** 2-[(2R)-4-[3-хлор-5-(трифторметил)пиридин-2-карбонил]-2-этилпиперазин-1-ил]-5-(2-этоксипиридин-3-ил)-N-[(3R)-пирролидин-3-ил]бензамид;
- 1-135:** 5-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-2'этоксипиридин-N-[2-(метиламино)этил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;
- 1-136:** 2'-этоксипиридин-5-[(2R)-2-этил-4-[4-фтор-2-(трифторметил)бензоил]пиперазин-1-ил]-N-[2-(метиламино)этил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;
- 1-137:** 2'-этоксипиридин-5-[(2R)-4-[4-этоксипиридин-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-N-[2-(метиламино)этил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;
- 1-138:** 2-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-5-(2-этоксипиридин-3-ил)-N-[(3S)-морфолин-3-ил]метилбензамид;
- 1-139:** 2-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-5-(2-этоксипиридин-3-ил)-N-[2-(1H-1,2,4-triazol-1-ил)этил]бензамид;
- 1-140:** 6-[(2R)-4-(4-хлор-2-цианобензоил)-2-этилпиперазин-1-ил]-3-(2-этоксипиридин-3-ил)-2-фтор-N-[2-(1H-имидазол-2-ил)этил]бензамид;
- 1-141:** 6-[(2R)-4-(4-хлор-2-этоксипиридин-3-ил)-2-этилпиперазин-1-ил]-3-(2-этоксипиридин-3-ил)-2-фтор-N-[2-(1H-имидазол-2-ил)этил]бензамид;
- 1-142:** 2-[(2R)-4-(4-хлор-2-цианобензоил)-2-этилпиперазин-1-ил]-5-(2-этоксипиридин-3-ил)-N-[(3R)-пирролидин-3-ил]бензамид;
- 1-143:** 5-(2-этоксипиридин-3-ил)-2-[(2R)-2-этил-4-[4-метокси-2-(трифторметил)бензоил]пиперазин-1-ил]-N-[(3R)-пирролидин-3-ил]бензамид;
- 1-144:** 2-[(2R)-4-[4-циано-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-5-(2-этоксипиридин-3-ил)-N-[(3R)-пирролидин-3-ил]бензамид;
- 1-145:** 2-[(2R)-4-[6-амино-2-(трифторметил)пиридин-3-карбонил]-2-этилпиперазин-1-ил]-N-(2-аминоэтил)-5-(2-этоксипиридин-3-ил)бензамид;
- 1-146:** N-(2-аминоэтил)-2-[(2R)-4-[4-(диметиламино)-6-(трифторметил)пиридин-3карбонил]-2-этилпиперазин-1-ил]-5-(2-этоксипиридин-3-ил)бензамид;
- 1-147:** 2-[(2R)-4-[2-(диметиламино)-4-фторбензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-N-[2-(диметиламино)этил]-5-(2-этоксипиридин-3-ил)бензамид;
- 1-148:** 2-[(2R)-4-[2-(3-аминоазетидин-1-ил)-4-фторбензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-N-[2-(диметиламино)этил]-5-(2-этоксипиридин-3-ил)бензамид;

- 1-149:** 3-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-N-[2(диметиламино)этил]-6-(2-этоксифенил)пиридин-2-карбоксамид;
- 1-150:** 5-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-N-[2-(диметиламино)этил]-2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;
- 1-151:** 5-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-2'этокси-N-[(3R)-пирролидин-3-ил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;
- 1-152:** 5-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-2'этокси-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;
- 1-153:** 6-[(2R)-4-(4-хлор-2-цианобензоил)-2-этилпиперазин-1-ил]-3-(2этоксипиридин-3-ил)-2-фтор-N-[2-(метиламино)этил]бензамид;
- 1-154:** 6-[(2R)-4-[4-циано-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-3-(2этоксипиридин-3-ил)-2-фтор-N-[2-(метиламино)этил]бензамид;
- 1-155:** 3-(2-этоксипиридин-3-ил)-6-[(2R)-2-этил-4-[4-метокси-2-(трифторметил)бензоил]пиперазин-1-ил]-2-фтор-N-[2-(метиламино)этил]бензамид;
- 1-156:** 6-[(2R)-4-(2,4-дихлорбензоил)-2-этилпиперазин-1-ил]-3-(2-этоксипиридин-3-ил)-2-фтор-N-[2-(метиламино)этил]бензамид;
- 1-157:** 6-[(2R)-4-[2-циано-4-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-3-(2этоксипиридин-3-ил)-2-фтор-N-[2-(метиламино)этил]бензамид;
- 1-158:** 5-[(2R)-4-(4-хлор-2-цианобензоил)-2-этилпиперазин-1-ил]-N-[2-(диметиламино)этил]-2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;
- 1-159:** N-(2-аминоэтил)-5-(2-этоксипиридин-3-ил)-2-[(2R)-2-этил-4-[2-метокси-6-(трифторметил)пиридин-3-карбонил]пиперазин-1-ил]бензамид;
- 1-160:** N-(2-аминоэтил)-2-[(2R)-4-[2-(диметиламино)-6-метилпиридин-3-карбонил]-2-этилпиперазин-1-ил]-5-(2-этоксипиридин-3-ил)бензамид;
- 1-161:** 2-[(2R)-4-[2-(азетидин-1-ил)-4-фторбензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-N-[2-(диметиламино)этил]-5-(2-этоксипиридин-3-ил)бензамид;
- 1-162:** N-[2-(диметиламино)этил]-5-(2-этоксипиридин-3-ил)-2-[(2R)-2-этил-4-[4фтор-2-(пирролидин-1-ил)бензоил]пиперазин-1-ил]бензамид;
- 1-163:** 3-(2-этоксипиридин-3-ил)-6-[(2R)-2-этил-4-[6-(метиламино)-2-(трифторметил)пиридин-3-карбонил]пиперазин-1-ил]-2-фтор-N-[2-(метиламино)этил]бензамид;
- 1-164:** 3-(2-этоксипиридин-3-ил)-6-[(2R)-2-этил-4-[6-метокси-2(трифторметил)пиридин-3-карбонил]пиперазин-1-ил]-2-фтор-N-[2-(метиламино)этил]бензамид;

1-165: 6-[(2R)-4-[6-этокси-2-(трифторметил)пиридин-3-карбонил]-2-этилпиперазин-1-ил]-3-(2-этоксипиридин-3-ил)-2-фтор-N-[2-(метиламино)этил]бензамид;

1-166: 3-(2-этоксипиридин-3-ил)-6-[(2R)-2-этил-4-[2-метокси-6(трифторметил)пиридин-3-карбонил]пиперазин-1-ил]-2-фтор-N-[2-(метиламино)этил]бензамид;

1-167: 2'-этокси-5-[(2R)-2-этил-4-[4-метокси-2-(трифторметил)бензоил]пиперазин-1-ил]-N-[2-(метиламино)этил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;

1-168: N-[2-(диметиламино)этил]-3-(2-этоксипиридин-3-ил)-6-[(2R)-2-этил-4-[4-метокси-2-(трифторметил)бензоил]пиперазин-1-ил]-2-фторбензамид;

1-169: N-[2-(диметиламино)этил]-2'-этокси-5-[(2R)-2-этил-4-[4-метокси-2(трифторметил)бензоил]пиперазин-1-ил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;

1-170: N-[(4,5-дигидро-1H-имидазол-2-ил)метил]-3-(2-этоксипиридин-3-ил)-6-[(2R)-2-этил-4-[4-метокси-2-(трифторметил)бензоил]пиперазин-1-ил]-2-фторбензамид;

1-171: 5-[(2R)-4-(4-хлор-2-цианобензоил)-2-этилпиперазин-1-ил]-2'-этокси-N-[2-(метиламино)этил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;

1-173: 6-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-N-[2-(диметиламино)этил]-3-(2-этоксипиридин-3-ил)-2-фторбензамид;

1-174: N-[2-(диметиламино)этил]-3-(2-этоксипиридин-3-ил)-6-[(2R)-2-этил-4-[4-фтор-2-(трифторметил)бензоил]пиперазин-1-ил]-2-фторбензамид;

1-175: 6-[(2R)-4-[4-циано-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-N-[2-(диметиламино)этил]-3-(2-этоксипиридин-3-ил)-2-фторбензамид;

1-176: 6-[(2R)-4-[2-(дифторметил)-4-фторбензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-N-[2-(диметиламино)этил]-3-(2-этоксипиридин-3-ил)-2-фторбензамид;

1-177: 6-[(2R)-4-[2-(дифторметил)-4-фторбензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-3-(2-этоксипиридин-3-ил)-2-фтор-N-[2-(метиламино)этил]бензамид;

1-178: 6-[(2R)-4-(2,4-дихлорбензоил)-2-этилпиперазин-1-ил]-N-[(4,5-дигидро-1H-имидазол-2-ил)метил]-3-(2-этоксипиридин-3-ил)-2-фторбензамид;

1-179: 6-[(2R)-4-(2,4-дихлорбензоил)-2-этилпиперазин-1-ил]-N-[2-(диметиламино)этил]-3-(2-этоксипиридин-3-ил)-2-фторбензамид;

1-180: 6-[(2R)-4-{4-хлор-2-[(3S)-3-(диметиламино)пирролидин-1-ил]бензоил}-2-этилпиперазин-1-ил]-N-[2-(диметиламино)этил]-3-(2-этоксипиридин-3-ил)-2-фторбензамид;

1-181: 2'-этокси-5-[(2R)-4-[6-этокси-2-(трифторметил)пиридин-3-карбонил]-2-этилпиперазин-1-ил]-N-[2-(метиламино)этил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;

- 1-182:** N-[(4,5-дигидро-1H-имидазол-2-ил)метил]-3-(2-этоксипиридин-3-ил)-6[(2R)-2-этил-4-[4-фтор-2-(трифторметил)бензоил]пиперазин-1-ил]-2-фторбензамид;
- 1-183:** 6-[(2R)-4-[4-хлор-2-(дифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-3-(2-этоксипиридин-3-ил)-2-фтор-N-[2-(метиламино)этил]бензамид;
- 1-184:** 6-[(2R)-4-[4-хлор-2-(дифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-N-[2-(диметиламино)этил]-3-(2-этоксипиридин-3-ил)-2-фторбензамид;
- 1-185:** 2'-этокси-5-[(2R)-2-этил-4-[6-метил-2-(трифторметил)пиридин-3-карбонил]пиперазин-1-ил]-N-[2-(метиламино)этил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;
- 1-186:** 6-[(2R)-4-(4-хлор-2-цианобензоил)-2-этилпиперазин-1-ил]-N-[2-(диметиламино)этил]-3-(2-этоксипиридин-3-ил)-2-фторбензамид;
- 1-187:** 2'-этокси-5-[(2R)-2-этил-4-[6-метокси-2-(трифторметил)пиридин-3-карбонил]пиперазин-1-ил]-N-[2-(метиламино)этил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;
- 1-188:** 6-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-N-[(4,5-дигидро-1H-имидазол-2-ил)метил]-3-(2-этоксипиридин-3-ил)-2-фторбензамид;
- 1-189:** 6-[(2R)-4-[2-(дифторметил)-4-фторбензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-3-(2-этоксипиридин-3-ил)-2-фтор-N-[(3R)-пирролидин-3-ил]бензамид;
- 1-190:** 6-[(2R)-4-[4-хлор-2-(дифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-3-(2-этоксипиридин-3-ил)-2-фтор-N-[(3R)-пирролидин-3-ил]бензамид;
- 1-191:** N-[2-(диметиламино)этил]-5-(2-этоксипиридин-3-ил)-2-[(2R)-2-этил-4-{2-[этил(метил)амино]-4-фторбензоил]пиперазин-1-ил}бензамид;
- 1-194:** 5-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-2'-этил-N-[2-(метиламино)этил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;
- 1-195:** 5-[(2R)-4-(2-хлор-4-этоксибензоил)-2-этилпиперазин-1-ил]-2'-этокси-N-[2-(метиламино)этил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;
- 1-196:** 5-[(2R)-4-(2-хлор-4-этоксибензоил)-2-этилпиперазин-1-ил]-N-[2-(диметиламино)этил]-2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;
- 1-197:** 6-[(2R)-4-{4-хлор-2-[(3S)-3-(диметиламино)пирролидин-1-ил]бензоил}-2-этилпиперазин-1-ил]-3-(2-этоксипиридин-3-ил)-2-фтор-N-[2-(метиламино)этил]бензамид;
- 1-198:** N-(азетидин-3-ил)-6-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-3-(2-этоксипиридин-3-ил)-2-фторбензамид;
- 1-199:** 6-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-3-(2-этоксипиридин-3-ил)-2-фтор-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]бензамид;
- 1-200:** 6-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-3-(2-этоксипиридин-3-ил)-2-фтор-N-[(3S)-пирролидин-3-ил]бензамид;

- 1-201:** 6-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-3-(2-этоксипиридин-3-ил)-2-фтор-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]бензамид;
- 1-202:** N-(азетидин-3-ил)-3-(2-этоксипиридин-3-ил)-6-[(2R)-2-этил-4-[4-метокси-2-(трифторметил)бензоил]пиперазин-1-ил]-2-фторбензамид;
- 1-203:** 3-(2-этоксипиридин-3-ил)-6-[(2R)-2-этил-4-[4-метокси-2-(трифторметил)бензоил]пиперазин-1-ил]-2-фтор-N-(1-метилазетидин-3-ил)бензамид;
- 1-204:** 6-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-3-(2-этоксипиридин-3-ил)-2-фтор-N-(1-метилазетидин-3-ил)бензамид;
- 1-205:** 5-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-N-[2-(диметиламино)этил]-2'-этил-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;
- 1-206:** 3-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-6-(2-этоксифенил)-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиридин-2-карбоксамид;
- 1-207:** N-[2-(диметиламино)этил]-2'-этокси-5-[(2R)-4-[6-этокси-2-(трифторметил)пиридин-3-карбонил]-2-этилпиперазин-1-ил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;
- 1-208:** 3-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-6-(2-этоксифенил)-N-[2-(метиламино)этил]пиридин-2-карбоксамид;
- 1-209:** 3-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-6-(2-этоксифенил)-N-[(3R)-пирролидин-3-ил]пиридин-2-карбоксамид;
- 1-210:** 5-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-N-[2-(диметиламино)этил]-2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;
- 1-211:** N-(азетидин-3-ил)-5-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;
- 1-212:** 5-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-2'-этокси-N-(1-метилазетидин-3-ил)-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;
- 1-213:** 5-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-2'-этокси-N-[2-(метиламино)этил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;
- 1-214:** 5-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-2'-этокси-N-[(3S)-пирролидин-3-ил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;
- 1-215:** 5-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-2'-этокси-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;
- 1-216:** 2-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-5-(2-этоксипиридин-3-ил)-N-(1-метилазетидин-3-ил)бензамид;
- 1-218:** 5-[(2R)-4-(2-хлор-4-циклопропоксибензоил)-2-этилпиперазин-1-ил]-2'-этокси-N-[2-(метиламино)этил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;

- 1-219:** 6-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-N-[2(4,5-дигидро-1H-имидазол-2-ил)этил]-3-(2-этоксипиридин-3-ил)-2-фторбензамид;
- 1-220:** N-(азетидин-3-ил)-3-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-6-(2-этоксифенил)пиридин-2-карбоксамид;
- 1-221:** 3-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-6-(2-этоксифенил)-N-(1-метилазетидин-3-ил)пиридин-2-карбоксамид. **1-222:** N-[(азетидин-3-ил)метил]-5-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;
- 1-223:** 5-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-2'этокси-N-[(1-метилазетидин-3-ил)метил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;
- 1-224:** 2'-этокси-5-[(2R)-2-этил-4-[4-фтор-2-(трифторметил)бензоил]пиперазин-1-ил]-N-[2-(1H-имидазол-2-ил)этил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;
- 1-225:** 2'-этокси-5-[(2R)-2-этил-4-[6-(этиламино)-2-(трифторметил)пиридин-3-карбонил]пиперазин-1-ил]-N-[2-(метиламино)этил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;
- 1-226:** 5-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-N-[(4,5-дигидро-1H-имидазол-2-ил)метил]-2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;
- 1-227:** 5-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-2'этокси-N-[(1-метил-4,5-дигидро-1H-имидазол-2-ил)метил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;
- 1-228:** 2-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-5-(2-этоксипиридин-3-ил)-N-[(2R)-1-метилазетидин-2-ил]метил}бензамид;
- 1-229:** 6-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-3-(2-этоксипиридин-3-ил)-2-фтор-N-[(2S)-1-метилазетидин-2-ил]метил}бензамид. **1-230:** 2'-этокси-5-[(2R)-2-этил-4-[6-метокси-2-(трифторметил)пиридин-3-карбонил]пиперазин-1-ил]-N-(1-метилазетидин-3-ил)-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;
- 1-231:** 5-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-2'этокси-N-[(2R)-1-метилазетидин-2-ил]метил}-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;
- 1-232:** 5-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-2'этокси-N-[(2S)-1-метилазетидин-2-ил]метил}-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;
- 1-233:** 2'-этокси-5-[(2R)-4-[6-этокси-2-(трифторметил)пиридин-3-карбонил]-2-этилпиперазин-1-ил]-N-(1-метилазетидин-3-ил)-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;
- 1-234:** 5-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-2'этокси-N-[2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;

- 1-235:** 2'-этоксид-5-[(2R)-2-этил-4-[1-(трифторметил)циклопропанкарбонил]пиперазин-1-ил]-N-(1-метилазетидин-3-ил)-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;
- 1-236:** 6-(2-этоксифенил)-3-[(2R)-2-этил-4-[6-метоксид-2-(трифторметил)пиридин-3-карбонил]пиперазин-1-ил]-N-(1-метилазетидин-3-ил)пиридин-2-карбоксамид;
- 1-237:** 3-[(2R)-4-[6-этоксид-2-(трифторметил)пиридин-3-карбонил]-2-этилпиперазин-1-ил]-6-(2-этоксифенил)-N-(1-метилазетидин-3-ил)пиридин-2-карбоксамид;
- 1-239:** 2'-этоксид-5-[(2R)-2-этил-4-[6-метоксид-2-(трифторметил)пиридин-3-карбонил]пиперазин-1-ил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;
- 1-240:** 2'-этоксид-5-[(2R)-2-этил-4-[6-метоксид-2-(трифторметил)пиридин-3-карбонил]пиперазин-1-ил]-N-[(3R)-пирролидин-3-ил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;
- 1-241:** 2'-этоксид-5-[(2R)-2-этил-4-[1-(трифторметил)циклопентанкарбонил]пиперазин-1-ил]-N-(1-метилазетидин-3-ил)-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;
- 1-242:** 2'-этоксид-5-[(2R)-2-этил-4-[6-метоксид-2-(трифторметил)пиридин-3-карбонил]пиперазин-1-ил]-N-[(1-метилазетидин-3-ил)метил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;
- 1-243:** 2'-этоксид-5-[(2R)-4-[6-этоксид-2-(трифторметил)пиридин-3-карбонил]-2-этилпиперазин-1-ил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;
- 1-244:** N-[(2S)-азетидин-2-ил]метил}-2'-этоксид-5-[(2R)-2-этил-4-[6-метоксид-2-(трифторметил)пиридин-3-карбонил]пиперазин-1-ил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;
- 1-245:** 2'-этоксид-5-[(2R)-2-этил-4-[6-метоксид-2-(трифторметил)пиридин-3-карбонил]пиперазин-1-ил]-N-[(2S)-1-метилазетидин-2-ил]метил}-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;
- 1-246:** 5-[(2R)-2-этил-4-[6-метоксид-2-(трифторметил)пиридин-3-карбонил]пиперазин-1-ил]-2'-метоксид-N-(1-метилазетидин-3-ил)-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;
- 1-247:** 5-[(2R)-4-[6-этоксид-2-(трифторметил)пиридин-3-карбонил]-2-этилпиперазин-1-ил]-2'-метоксид-N-(1-метилазетидин-3-ил)-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;
- 1-248:** 5-[(2R)-4-[1-(2,2-дифторэтил)циклобутанкарбонил]-2-этилпиперазин-1-ил]-2'-этоксид-N-(1-метилазетидин-3-ил)-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;
- 1-249:** 2'-этоксид-5-[(2R)-4-[6-этоксид-2-(трифторметил)пиридин-3-карбонил]-2-этилпиперазин-1-ил]-N-[(1-метилазетидин-3-ил)метил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;

1-250: 2'-этоксис-5-[(2R)-2-этил-4-(1-этилциклобутанкарбонил)пиперазин-1-ил]-N-[2-(метиламино)этил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;

1-251: 3-(2-этоксипиридин-3-ил)-6-[(2R)-2-этил-4-*[цис-4-(трифторметил)циклогексанкарбонил]*пиперазин-1-ил]-2-фтор-N-[2-(метиламино)этил]бензамид;

1-252: 3-(2-этоксипиридин-3-ил)-6-[(2R)-2-этил-4-*[транс-4-(трифторметил)циклогексанкарбонил]*пиперазин-1-ил]-2-фтор-N-[2-(метиламино)этил]бензамид;

1-253: 6-(2-этоксифенил)-3-[(2R)-2-этил-4-[6-метокси-2-(трифторметил)пиридин-3-карбонил]пиперазин-1-ил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиридин-2-карбоксамид;

1-254: 6-(2-этоксифенил)-3-[(2R)-2-этил-4-[6-метокси-2-(трифторметил)пиридин-3-карбонил]пиперазин-1-ил]-N-[(3R)-пирролидин-3-ил]пиридин-2-карбоксамид;

1-255: 2'-этоксис-5-[(2R)-2-этил-4-[1-(трифторметил)циклопентанкарбонил]пиперазин-1-ил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;

1-256: N-{[(2S)-азетидин-2-ил]метил}-2'-этоксис-5-[(2R)-4-[6-этоксис-2-(трифторметил)пиридин-3-карбонил]-2-этилпиперазин-1-ил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;

1-257: 2'-этоксис-5-[(2R)-4-[6-этоксис-2-(трифторметил)пиридин-3-карбонил]-2-этилпиперазин-1-ил]-N-{[(2S)-1-метилазетидин-2-ил]метил}-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;

1-258: 2'-этоксис-5-[(2R)-2-этил-4-[4-фтор-2-(трифторметил)бензоил]пиперазин-1-ил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;

1-259: 5-[(2R)-4-(2,4-дихлорбензоил)-2-этилпиперазин-1-ил]-2'-этоксис-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;

1-260: 5-[(2R)-4-(4-хлор-2-цианобензоил)-2-этилпиперазин-1-ил]-2'-этоксис-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;

1-261: 5-[(2R)-4-(2-хлор-4-фторбензоил)-2-этилпиперазин-1-ил]-2'-этоксис-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;

1-262: 5-[(2R)-4-[4-хлор-2-(дифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-2'-этоксис-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;

1-263: 2'-этоксис-5-[(2R)-2-этил-4-[1-(трифторметил)циклопентанкарбонил]пиперазин-1-ил]-N-[(3R)-пирролидин-3-ил][2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;

1-264: 2'-этоксид-5-[(2R)-2-этил-4-(1-этилциклопентанкарбонил)пиперазин-1-ил]-N-[2-(метиламино)этил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;

1-265: 5-[(2R)-4-[4-хлор-2-(дифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-2'-этоксид-N-[(3R)-пирролидин-3-ил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;

1-266: 2'-этоксид-5-[(2R)-2-этил-4-[4-фтор-2-(трифторметил)бензоил]пиперазин-1-ил]-N-[(3R)-пирролидин-3-ил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;

1-267: 5-[(2R)-4-(2,4-дихлорбензоил)-2-этилпиперазин-1-ил]-2'-этоксид-N-[(3R)пирролидин-3-ил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;

1-270: 3-(2-этоксипиридин-3-ил)-6-[(2R)-2-этил-4-[6-метоксид-2(трифторметил)пиридин-3-карбонил]пиперазин-1-ил]-2-фтор-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]бензамид;

1-271: 3-(2-этоксипиридин-3-ил)-6-[(2R)-2-этил-4-[6-метоксид-2-(трифторметил)пиридин-3-карбонил]пиперазин-1-ил]-2-фтор-N-[(3R)-пирролидин-3-ил]бензамид;

1-273: 2'-этоксид-5-[(2R)-2-этил-4-[1-(трифторметил)циклогексанкарбонил]пиперазин-1-ил]-N-[(3R)-пирролидин-3-ил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;

1-275: 5-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-2'-этоксид-N-[(3S,4R)-4-фторпирролидин-3-ил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;

1-276: 5-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-2'-этоксид-N-[(3R,4R)-4-фторпирролидин-3-ил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;

1-277: 5-[(2R)-4-(4-хлор-2-цианобензоил)-2-этилпиперазин-1-ил]-2'-этоксид-N-[(3R)пирролидин-3-ил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;

1-278: 5-[(2R)-4-[2-(дифторметил)-4-фторбензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-2'-этоксид-N-[(3R)-пирролидин-3-ил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;

1-279: 5-[(2R)-4-[2-(дифторметил)-4-фторбензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-2'-этоксид-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;

1-280: 2'-этоксид-5-[(2R)-2-этил-4-[1-(трифторметил)циклобутанкарбонил]пиперазин-1-ил]-N-[(3R)-пирролидин-3-ил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;

1-283: 2'-этоксид-5-[(2R)-2-этил-4-[1-(трифторметил)циклобутанкарбонил]пиперазин-1-ил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;

- 1-286:** 2'-этоксиг-5-[(2R)-2-этил-4-*гис*-4-(трифторметил)циклогексанкарбонил]пиперазин-1-ил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;
- 1-287:** 3-[(2R)-4-[4-хлор-2-(дифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-6-(2этоксифенил)-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиридин-2-карбоксамид;
- 1-288:** 3-[(2R)-4-[4-хлор-2-(дифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-6-(2этоксифенил)-N-[(3R)-пирролидин-3-ил]пиридин-2-карбоксамид;
- 1-289:** 2'-этоксиг-5-[(2R)-2-этил-4-[6-метоксиг-2-(трифторметил)пиридин-3карбонил]пиперазин-1-ил]-N-[(3R,4R)-4-фторпирролидин-3-ил]-[2,3'-бипиридин]-6карбоксамид;
- 1-290:** 2'-этоксиг-5-[(2R)-2-этил-4-[6-метоксиг-2-(трифторметил)пиридин-3карбонил]пиперазин-1-ил]-N-[(3R,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-3-ил]-[2,3'бипиридин]-6-карбоксамид;
- 1-291:** 2'-этоксиг-5-[(2R)-2-этил-4-[6-метоксиг-2-(трифторметил)пиридин-3карбонил]пиперазин-1-ил]-N-[(3S,4R)-4-фторпирролидин-3-ил]-[2,3'-бипиридин]-6карбоксамид;
- 1-292:** 3-[(2R)-4-[2-(дифторметил)-4-фторбензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-6-(2этоксифенил)-N-[(3R)-пирролидин-3-ил]пиридин-2-карбоксамид;
- 1-293:** 3-[(2R)-4-[2-(дифторметил)-4-фторбензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-6-(2этоксифенил)-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиридин-2-карбоксамид;
- 1-295:** 5-[(2R)-4-[1-(дифторметил)-3,3-дифторциклобутанкарбонил]-2этилпиперазин-1-ил]-2'-этоксиг-N-[(3R)-пирролидин-3-ил]-[2,3'-бипиридин]-6карбоксамид;
- 1-296:** 2'-этоксиг-5-[(2R)-2-этил-4-[6-метоксиг-2-(трифторметил)пиридин-3карбонил]пиперазин-1-ил]-N-[(3S,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-3-ил]-[2,3'бипиридин]-6-карбоксамид;
- 1-298:** 5-[(2R)-4-[3,3-дифтор-1-(трифторметил)циклобутанкарбонил]-2этилпиперазин-1-ил]-2'-этоксиг-N-[(3R)-пирролидин-3-ил]-[2,3'-бипиридин]-6карбоксамид;
- 1-299:** 2'-этоксиг-5-[(2R)-2-этил-4-*гис*-4-(трифторметил)циклогексанкарбонил]пиперазин-1-ил]-N-[(3R)-пирролидин-3-ил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;
- 1-300:** 2'-этоксиг-5-[(2R)-2-этил-4-*гис*-3-(трифторметил)циклобутанкарбонил]пиперазин-1-ил]-N-[(3R)-пирролидин-3-ил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;

- 1-301:** 2'-этоксид-5-[(2R)-2-этил-4-*транс*-3-(трифторметил)циклобутанкарбонил]пиперазин-1-ил]-N-[(3R)-пирролидин-3-ил]- [2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;
- 1-303:** 5-[(2R)-4-(2-хлор-4-фторбензоил)-2-этилпиперазин-1-ил]-2'-этоксид-N-[(3R)пирролидин-3-ил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;
- 1-304:** 6-(2-этоксифенил)-3-[(2R)-2-этил-4-[1-(трифторметил)циклопентанкарбонил]пиперазин-1-ил]-N-[(3R)-пирролидин-3-ил]пиридин-2-карбоксамид;
- 1-305:** 3-[(2R)-4-(2-трет-бутилпирролидин-1-карбонил)-2-этилпиперазин-1-ил]-6-(2этоксифенил)-N-[(3R)-пирролидин-3-ил]пиридин-2-карбоксамид;
- 1-306:** 2'-этоксид-5-[(2R)-2-этил-4-[(2S)-2-(трифторметил)пирролидин-1карбонил]пиперазин-1-ил]-N-[(3R)-пирролидин-3-ил]-[2,3'-бипиридин]-6карбоксамид;
- 1-307:** 2'-этоксид-5-[(2R)-2-этил-4-[1-(трифторметил)циклопентанкарбонил]пиперазин-1-ил]-N-[(3R)-1-[(5-метил-2-охо- 2H-1,3-диоксол4-ил)метил]пирролидин-3-ил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;
- 1-310:** 2'-этоксид-5-[(2R)-2-этил-4-[(2R)-2-(трифторметил)пирролидин-1карбонил]пиперазин-1-ил]-N-[(3R)-пирролидин-3-ил]-[2,3'-бипиридин]-6карбоксамид;
- 1-313:** 2'-этоксид-5-[(2R)-2-этил-4-[1-(трифторметил)циклопентанкарбонил]пиперазин-1-ил]-N-[(1-метилазетидин-3ил)метил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;
- 1-315:** 3-[(2R)-4-[(2S)-2-трет-бутилпирролидин-1-карбонил]-2-этилпиперазин-1ил]-6-(2-метоксифенил)-N-[(3R)-пирролидин-3-ил]пиридин-2-карбоксамид;
- 1-316:** 3-[(2R)-4-[(2R)-2-трет-бутилпирролидин-1-карбонил]-2-этилпиперазин-1ил]-6-(2-метоксифенил)-N-[(3R)-пирролидин-3-ил]пиридин-2-карбоксамид;
- 1-318:** 2'-этоксид-5-[(2R)-2-этил-4-[1-(трифторметил)циклопентанкарбонил]пиперазин-1-ил]-N-[(3-фторазетидин-3ил)метил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;
- 1-319:** 2'-этоксид-5-[(2R)-2-этил-4-[1-(трифторметил)циклопентанкарбонил]пиперазин-1-ил]-N-[(3-фтор-1 метилазетидин-3-ил)метил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;
- 1-320:** 2'-этоксид-5-[(2R)-2-этил-4-[(2S)-2-(2-фторпропан-2-ил)пирролидин-1карбонил]пиперазин-1-ил]-N-[(3R)-пирролидин-3-ил]-[2,3'-бипиридин]-6карбоксамид;
- 1-321:** 2'-этоксид-5-[(2R)-2-этил-4-[1-(трифторметил)циклопентанкарбонил]пиперазин-1-ил]-N-[(3S)-пирролидин-3-ил]- [2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;

- 1-322:** 2'-этоксид-5-[(2R)-2-этил-4-[(*μ*ис-4-(трифторметил)циклогексанкарбонил)пиперазин-1-ил]-N-[(1-метилазетидин-3-ил)метил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;
- 1-323:** 5-[(2R)-4-(2,2-диэтилпирролидин-1-карбонил)-2-этилпиперазин-1-ил]-2'-этоксид-N-[(3R)-пирролидин-3-ил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;
- 1-324:** 2'-этоксид-5-[(2R)-2-этил-4-[1-(трифторметил)циклопентанкарбонил)пиперазин-1-ил]-N-[(2R)-пирролидин-2-ил]метил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;
- 1-325:** 2'-этоксид-5-[(2R)-2-этил-4-[1-(трифторметил)циклопентанкарбонил)пиперазин-1-ил]-N-[(2S)-пирролидин-2-ил]метил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;
- 1-326:** 2'-этоксид-5-[(2R)-2-этил-4-[2-метил-2-(трифторметил)пирролидин-1-карбонил)пиперазин-1-ил]-N-[(3R)-пирролидин-3-ил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;
- 1-327:** N-[(2R)-азетидин-2-ил]метил]-2'-этоксид-5-[(2R)-2-этил-4-[1-(трифторметил)циклопентанкарбонил)пиперазин-1-ил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;
- 1-328:** 5-[(2R)-4-[1-(2,2-дифторэтил)циклобутанкарбонил)-2-этилпиперазин-1-ил]-2'-этоксид-N-[(3R)-пирролидин-3-ил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;
- 1-329:** N-[(2S)-азетидин-2-ил]метил]-2'-этоксид-5-[(2R)-2-этил-4-[1-(трифторметил)циклопентанкарбонил)пиперазин-1-ил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;
- 1-330:** 2'-этоксид-5-[(2R)-2-этил-4-[1-(трифторметил)циклопентанкарбонил)пиперазин-1-ил]-N-[(2R)-1-метилазетидин-2-ил]метил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;
- 1-331:** 2'-этоксид-5-[(2R)-2-этил-4-[1-(трифторметил)циклопентанкарбонил)пиперазин-1-ил]-N-[(2S)-1-метилазетидин-2-ил]метил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;
- 1-332:** 2'-этоксид-5-[(2R)-2-этил-4-[1-(трифторметил)циклопентанкарбонил)пиперазин-1-ил]-N-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;
- 1-333:** 2'-этоксид-5-[(2R)-2-этил-4-[1-(трифторметил)циклопентанкарбонил)пиперазин-1-ил]-N-[(2R)-1-метилпирролидин-2-ил]метил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;
- 1-334:** 2'-этоксид-5-[(2R)-2-этил-4-[1-(трифторметил)циклопентанкарбонил)пиперазин-1-ил]-N-[(3-метокси-1-метилазетидин-3-ил)метил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;

- 1-335:** 6-(2-этоксифенил)-3-[(2R)-2-этил-4-*цис*-4-(трифторметил)циклогексанкарбонил]пиперазин-1-ил]-N-[(3R)-пирролидин-3-ил]пиридин-2-карбоксамид;
- 1-336:** 6-(2-этоксифенил)-3-[(2R)-2-этил-4-*цис*-4-(трифторметил)циклогексанкарбонил]пиперазин-1-ил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиридин-2-карбоксамид;
- 1-337:** N-[2-(азетидин-1-ил)этил]-2'-этокси-5-[(2R)-2-этил-4-[1-(трифторметил)циклопентанкарбонил]пиперазин-1-ил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;
- 1-340:** 6-(2-этоксифенил)-3-[(2R)-2-этил-4-[1-(трифторметил)циклопентанкарбонил]пиперазин-1-ил]-N-[(1-метилазетидин-3-ил)метил]пиридин-2-карбоксамид;
- 1-341:** 6-(2-этоксифенил)-3-[(2R)-2-этил-4-[1-(трифторметил)циклопентанкарбонил]пиперазин-1-ил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиридин-2-карбоксамид;
- 1-342:** 6-(2-этоксифенил)-3-[(2R)-2-этил-4-[(2S)-2-(трифторметил)пирролидин-1-карбонил]пиперазин-1-ил]-N-[(3R)-пирролидин-3-ил]пиридин-2-карбоксамид;
- 1-343:** 6-(2-этоксифенил)-3-[(2R)-2-этил-4-[(2S)-2-(трифторметил)пирролидин-1-карбонил]пиперазин-1-ил]-N-[(3S)-пирролидин-3-ил]пиридин-2-карбоксамид;
- 1-344:** 6-(2-этоксифенил)-3-[(2R)-2-этил-4-[1-(трифторметил)циклобутанкарбонил]пиперазин-1-ил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиридин-2-карбоксамид;
- 1-349:** 6-(2-этоксифенил)-3-[(2R)-2-этил-4-[1-(2,2,2-трифторэтил)циклобутанкарбонил]пиперазин-1-ил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиридин-2-карбоксамид;
- 1-355:** 3-[(2R)-4-[(2S)-2-трет-бутилпирролидин-1-карбонил]-2-этилпиперазин-1-ил]-6-(2-этоксифенил)-N-[(3R)-пирролидин-3-ил]пиридин-2-карбоксамид;
- 1-356:** 3-[(2R)-4-[(2R)-2-трет-бутилпирролидин-1-карбонил]-2-этилпиперазин-1-ил]-6-(2-этоксифенил)-N-[(3R)-пирролидин-3-ил]пиридин-2-карбоксамид;
- 1-357:** 5-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-2'-этокси-N-[2-(3-фторазетидин-1-ил)этил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;
- 1-359:** 2'-этокси-5-[(2R)-2-этил-4-[1-(2,2,2-трифторэтил)циклопентанкарбонил]пиперазин-1-ил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;
- 1-362:** 6-(2-этоксифенил)-3-[(2R)-2-этил-4-[(2S)-2-(трифторметил)пирролидин-1-карбонил]пиперазин-1-ил]-N-[(1-метилазетидин-3-ил)метил]пиридин-2-карбоксамид;

1-363: 2'-этоксис-5-[(2R)-2-этил-4-[1-(трифторметил)циклопентанкарбонил]пиперазин-1-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;

1-364: 2'-этоксис-5-[(2R)-2-этил-4-[1-(трифторметил)циклобутанкарбонил]пиперазин-1-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;

1-372: 2'-этоксис-5-[(2R)-2-этил-4-[(2S)-2-(трифторметил)пирролидин-1-карбонил]пиперазин-1-ил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;

1-373: 2'-этоксис-5-[(2R)-2-этил-4-[(2S)-2-(трифторметил)пирролидин-1-карбонил]пиперазин-1-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;

1-374: 6-(2-этоксифенил)-3-[(2R)-2-этил-4-[(2S)-2-(трифторметил)пирролидин-1-карбонил]пиперазин-1-ил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиридин-2-карбоксамид;

1-375: 6-(2-этоксифенил)-3-[(2R)-2-этил-4-[(2S)-2-(трифторметил)пирролидин-1-карбонил]пиперазин-1-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиридин-2-карбоксамид;

1-386: 2'-этоксис-5-[(2R)-2-этил-4-[(2S)-2-(трифторметил)пирролидин-1-карбонил]пиперазин-1-ил]-N-[(2R)-1-метилазетидин-2-ил]метил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;

1-387: 6-(2-этоксифенил)-3-[(2R)-2-этил-4-[(2S)-2-(трифторметил)пирролидин-1-карбонил]пиперазин-1-ил]-N-[(2S)-1-метилазетидин-2-ил]метил]пиридин-2-карбоксамид;

1-390: 2'-этоксис-5-[(2R)-2-этил-4-[1-(трифторметил)циклобутанкарбонил]пиперазин-1-ил]-N-[(2S)-1-метилазетидин-2-ил]метил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;

1-391: 2'-этоксис-5-[(2R)-2-этил-4-[(2S)-2-(трифторметил)пирролидин-1-карбонил]пиперазин-1-ил]-N-[(2S)-1-метилазетидин-2-ил]метил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;

1-398: N-[(3S)-1-азабицикло[2.2.2]октан-3-ил]-5-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензонил]-2-этилпиперазин-1-ил]-2'-этоксис-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;

1-399: 6-(2-этоксифенил)-3-[(2R)-2-этил-4-[1-(трифторметил)циклопентанкарбонил]пиперазин-1-ил]-N-(1-метилазетидин-3-ил)пиридин-2-карбоксамид;

1-400: N-[(3S)-1-азабицикло[2.2.2]октан-3-ил]-2'-этоксис-5-[(2R)-2-этил-4-[1-(трифторметил)циклопентанкарбонил]пиперазин-1-ил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;

1-401: 6-(2-этоксифенил)-3-[(2R)-2-этил-4-[1-(трифторметил)циклопентанкарбонил]пиперазин-1-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиридин-2-карбоксамид;

1-405: N-{1-азабицикло[2.2.1]heptan-4-ил}-2'-этокси-5-[(2R)-2-этил-4-[1-(трифторметил)циклопентанкарбонил]пиперазин-1-ил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;

1-410: N-[(3S)-1-азабицикло[2.2.2]октан-3-ил]-6-(2-этоксифенил)-3-[(2R)-2-этил-4-[1-(трифторметил)циклобутанкарбонил]пиперазин-1-ил]пиридин-2-карбоксамид;

1-411: N-[(3S)-1-азабицикло[2.2.2]октан-3-ил]-2'-этокси-5-[(2R)-2-этил-4-[1-(трифторметил)циклобутанкарбонил]пиперазин-1-ил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;

1-412: 6-(2-этоксифенил)-3-[(2R)-2-этил-4-[(2S)-2-(2-фторпропан-2-ил)пирролидин-1-карбонил]пиперазин-1-ил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиридин-2-карбоксамид;

1-413: 2'-этокси-5-[(2R)-2-этил-4-[(2S)-2-(2-фторпропан-2-ил)пирролидин-1-карбонил]пиперазин-1-ил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;

1-415: 2'-этокси-5-[(2R)-2-этил-4-[1-(трифторметил)циклопентанкарбонил]пиперазин-1-ил]-N-[(1-метил-4,5-дигидро-1H-имидазол-2-ил)метил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;

1-416: 5-[(2R)-4-[1-(дифторметил)циклопентанкарбонил]-2-этилпиперазин-1-ил]-2'-этокси-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;

1-417: 3-[(2R)-4-[1-(дифторметил)циклопентанкарбонил]-2-этилпиперазин-1-ил]-6-(2-этоксифенил)-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиридин-2-карбоксамид;

1-427: 2'-этокси-5-[(2R)-2-этил-4-[(2S)-2-(трифторметил)пиперидин-1-карбонил]пиперазин-1-ил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;

1-433: 6-(2-этоксифенил)-3-[(2R)-2-этил-4-[(2S)-2-(трифторметил)пиперидин-1-карбонил]пиперазин-1-ил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиридин-2-карбоксамид;

1-434: 2'-этокси-5-[(2R)-2-этил-4-[(2S)-2-(трифторметил)пиперидин-1-карбонил]пиперазин-1-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;

1-435: 6-(2-этоксифенил)-3-[(2R)-2-этил-4-[(2S)-2-(трифторметил)пиперидин-1-карбонил]пиперазин-1-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиридин-2-карбоксамид;

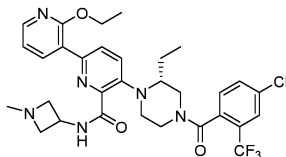
2-21: {[5-(2-этоксипиридин-3-ил)-2-[(2R)-2-этил-4-[4-фтор-2-(трифторметил)бензоил]пиперазин-1-ил]фенил]метил}[2-(метиламино)этил]амин; или его фармацевтически приемлемая соль.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение представляет собой:



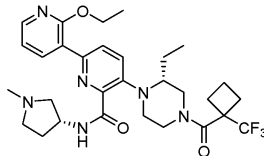
Согласно некоторым вариантам осуществления соединение

имеет следующую структуру:



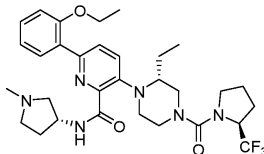
или его фармацевтически приемлемая соль.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение имеет следующую структуру:



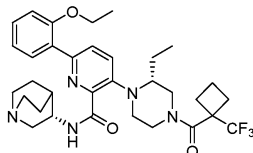
или его фармацевтически приемлемая соль.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение имеет следующую структуру:



или его фармацевтически приемлемая соль.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение имеет следующую структуру:



или его фармацевтически приемлемая соль.

Согласно одному аспекту описанные в настоящем изобретении соединения находятся в форме фармацевтически приемлемых солей. Кроме того, активные метаболиты таких соединений, которые характеризуются тем же типом активности, включены в объем настоящего изобретения.

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

Термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к форме терапевтически эффективного средства, которое состоит из катионной формы терапевтически активного средства в комбинации с подходящим анионом, или согласно альтернативным вариантам осуществления анионной формы терапевтически активного средства в комбинации с подходящим катионом. Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use. International Union of Pure and Applied Chemistry, Wiley-VCH 2002. S.M. Berge, L.D. Bighley, D.C. Monkhouse, J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19. P. H. Stahl and C. G. Wermuth, editors, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, Weinheim/Zurich:Wiley-VCH/VHCA, 2002. Фармацевтические соли типично являются более растворимыми и более быстро растворимыми в желудке и желудочном соке, чем неионные виды, и, таким образом, применимы в виде твердых лекарственных форм. Более того, поскольку их растворимость часто является функцией pH, возможно селективное растворение в одной или другой части желудочно-кишечного тракта и этой способностью можно управлять как одним аспектом режимов длительного и замедленного высвобождения. Также, поскольку солеобразующая молекула может быть в равновесии с нейтральной формой, прохождение через биологические мембраны может быть отрегулировано.

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтически приемлемые соли получали путем осуществления взаимодействия соединения формулы (IX) с кислотой. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (IX) (т.е. основная форма) 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); бензолсульфоновую кислоту; бензойную кислоту; камфорную кислоту (+); камфор-10-сульфоновую кислоту (+); каприновую кислоту (декановую кислоту); капроовую кислоту (гексановую кислоту); каприловую кислоту (октановую кислоту);

угольную кислоту; коричную кислоту; лимонную кислоту; цикламиную кислоту; додецилсерную кислоту; этан-1,2-дисульфоновую кислоту; этансульфоновую кислоту; муравьиную кислоту; фумаровую кислоту; галактаровую кислоту; гентизиновую кислоту; глюкогептоновую кислоту (D); глюконовую кислоту (D); глюкуроновую кислоту (D); глутаминовую кислоту; глутаровую кислоту; глицерофосфорную кислоту; гликолевую кислоту; гиппуровую кислоту; изомасляную кислоту; 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; масляную кислоту; щавелевую кислоту; пальмитиновую кислоту; памовую кислоту; фосфорную кислоту; пропионовую кислоту; пироглутаминовую кислоту (-L); салициловую кислоту; себациновую кислоту; стеариновую кислоту; янтарную кислоту; серную кислоту; виннокаменную кислоту (+L); тиоциановую кислоту; толуолсульфоновую кислоту (пара) и ундеценовую кислоту.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (IX) получали в виде хлоридной соли, сульфатной соли, бромидной соли, мезилатной соли, малеатной соли, цитратной соли или фосфатной соли.

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

Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (IX) обладают одним или более стереоцентрами и каждый стереоцентр существует независимо в любой из R или S конфигурации. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (IX) существует в R конфигурации. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (IX) существует в S конфигурации. Представленные в настоящем изобретении соединения включают в себя все диастереомерные, отдельные энантиомерные, атропоизомерные и эпимерные формы, а также их соответствующие смеси. Представленные в настоящем изобретении соединения и способы включают в себя все цис-, транс-, син-, анти-, расположенные напротив (E) и рядом (Z) изомеры, а также их соответствующие смеси.

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

Синтез соединений.

Соединения формулы (IX), описанные в настоящем изобретении, синтезировали с применением стандартных методик синтеза или с применением способов, известных в области техники, в комбинации с описанными в настоящем изобретении способами.

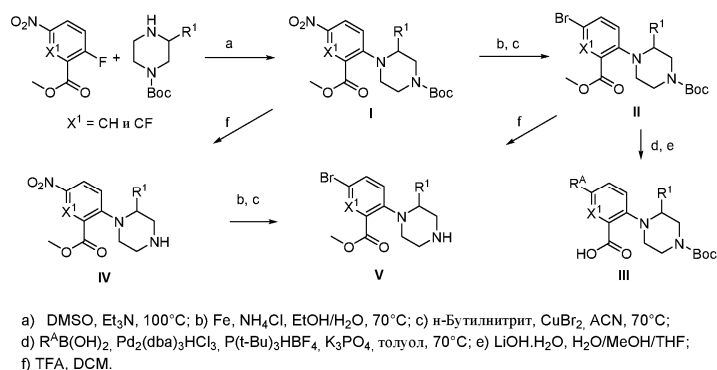
Если не отмечено иное, использовали традиционные способы масс-спектрометрии, ЯМР, HPLC, химии белков, биохимии, технологии рекомбинантных ДНК и фармакологии.

Соединения получали с использованием стандартных методик органической химии, таких, которые описаны, например, в March's Advanced Organic Chemistry, 6th Edition, John Wiley and Sons, Inc. Моргут

быть использованы описанные в настоящем изобретении альтернативные реакционные условия для превращений синтеза, такие как вариации растворителя, температура реакции, время реакции, а также различные химические реагенты и другие условия реакций.

Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем изобретении соединения получали как описано на схеме А.

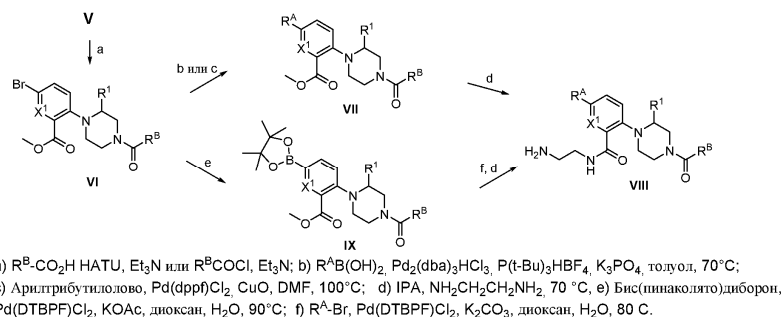
Схема А



Соединение I получали нагреванием метил-2-фтор-5-нитробензоата или метил-2,6-дифтор-3-нитробензоата с монозамещенным замещенным пиперазином в присутствии органического основания, такого как N,N-диизопропилэтиламин. Катализируемым железом восстановлением нитрогруппы получали ариламин, который впоследствии превращали в арилбромид (II) путем получения соли диазония и последующим замещением анионом Br при катализе медью (IX). Соединение II подвергали реакции металлорганического сочетания, такой как реакция Сузуки-Мияура с R^AB(OH)₂ или его соответствующим сложным эфиром, а за ней следовал стандартный гидролиз с образованием соединения III. Соединение IV превращали в промежуточное соединение V путем катализируемого железом нитровосстановления последующей реакцией Зандмейера по отношению к анилину. Альтернативно, соединение V также может быть получено из стандартного снятия защитных групп с соединения II.

Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем изобретении соединения получали, как описано на схеме В.

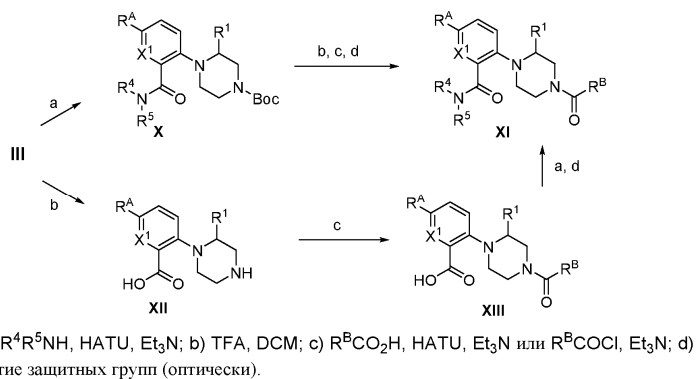
Схема В



Соединение V превращали в промежуточное соединение VI обработкой активированной карбоновой кислотой с применением HATU и триэтиламина или ацилхлоридом в присутствии триэтиламина или других оснований. Соединение VII получали из арилбромид (VI) реакциями металлорганического сочетания, такими как реакция Сузуки-Мияура, с бороновой кислотой R^AB(OH)₂ или ее сложным эфиром, или сочетанием Стилла с R^ASnBu₃. Прямое превращение сложного эфира карбоновой кислоты (VII) в амид (VIII) проводили его нагреванием с диамином в полярном протонном растворителе. Альтернативно, соединение VI превращали в соответствующее промежуточное соединение сложного эфира бороновой кислоты (IX), который последовательно подвергали реакции сочетания, такой как реакция Сузуки-Мияура, с арилгалогенидом, таким как R^A-Br, и затем превращали сложный эфир в амид с получением соединения VIII.

Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем изобретении соединения получали, как описано на схеме С.

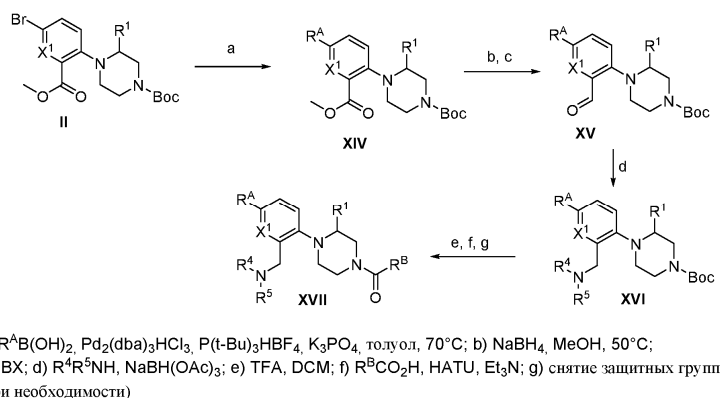
Схема С



Осуществляли взаимодействие соединения III с амином (R^4R^5NH) в присутствии HATU и триэтиламина с получением промежуточного соединения X. Соединение X подвергли удалению Boc группы при помощи TFA или другой кислоты, а затем образованию амида с R^ACO_2H или R^ACOCl с получением соединения XI. Если R^4 или R^5 содержит защитную группу, тогда происходит дополнительная стадия снятия защитных групп с получением соединения XI. Альтернативно, промежуточное соединение XII получали путем снятия защитных групп с соединения III при помощи TFA и превращали в соединение XIII обработкой предварительно активированным R^BCO_2H . Соединение XIII использовали с получением соответствующих амидов (XI) подобным образом.

Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем изобретении соединения получали, как описано на схеме D.

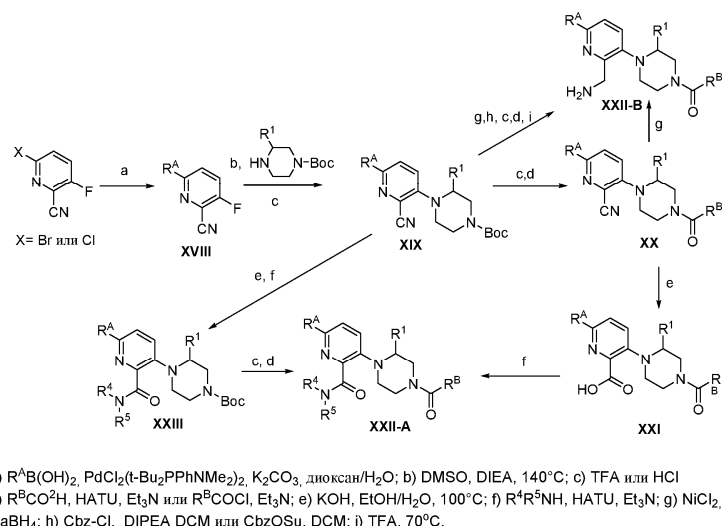
Схема D



Соединение II подвергли сочетанию Сузуки с бороновой кислотой $R^AB(OH)_2$ в присутствии катализатора переходного металла с получением промежуточного соединения (XIV). Сложный эфир карбоновой кислоты на соединении XIV восстанавливали до спирта с применением $NaBH_4$ с последующим окислением 2-йодоксибензойной кислотой с получением бензальдегида XV, который подвергли реакции восстановительного аминирования с соответствующим амином (R^4R^5NH) и восстановителем, таким как $NaBH(OAc)_3$, с получением соединения XVI. Последующим Boc снятием защитных групп, а затем образованием амида с R^BCO_2H получали соединение XVII. Если R^4 содержит защитную группу, затем дополнительная стадия снятия защитных групп проходит с получением соединения XVII.

Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем изобретении соединения получали, как описано на схеме E.

Схема E

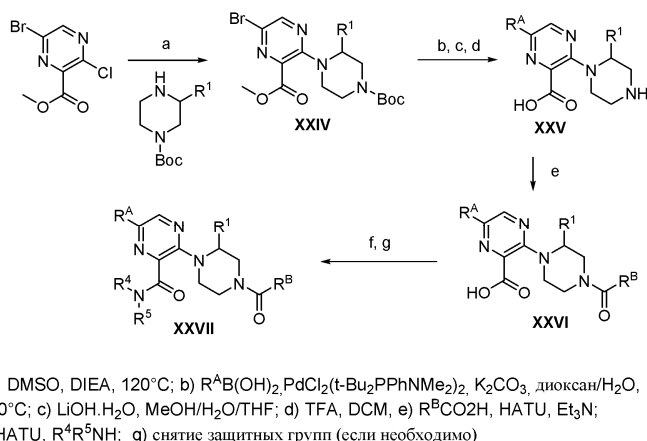


Соединение XVIII получали реакцией сочетания Сузуки-

Мияура с бороновой кислотой $R^A B(OH)_2$ или сочетанием Стилла с $R^A SnBu_3$, которое реагировало с монозамещенным замещенным пиперазином в присутствии органического основания, такого как DIEA, с получением соединения XIX. Далее Boc группу удаляли кислотой и соответствующий амид образуется стандартной реакцией амидного образования с $R^B CO_2H$ с получением соединения XX. Катализируемым никелем (II) восстановлением карбонитрила получали аналоги бензиламина (XXII-B). Гидролизом -CN на соединении XX сильным неорганическим основанием, таким как KOH, получали промежуточное соединение карбоновой кислоты (XXI), которое превращали в соединение XXII-A реакцией сочетания с $R^4 R^5 NH$. Если R^4 содержит защитную группу, тогда дополнительная стадия снятия защитных групп проходит с получением соединения XXII. Альтернативно, соединение XXII-A получали путем 4-стадийного синтеза, начиная с соединения XIX сначала гидролизом цианогруппы в карбоновую кислоту, а затем образованием амида с $R^4 R^5 NH$ с образованием соединения XXIII, затем группу Boc удаляли и $R^B CO_2H$ или $R^B COCl$ использовали с получением соединения XXII-A. Если R^4 содержит защитную группу, тогда подходящую стадию снятия защитных групп с удалением защитной группы проводили с получением соединения XXII. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения XXII-B получали альтернативным путем из соединения XIX следующим способом: цианогруппу восстанавливали $NaBH_4$ в присутствии MCl_2 . Новый образованный амин затем защищали группой Cbz. Впоследствии группу Boc удаляли, затем проводили амидное образование с $R^B CO_2H$. В заключение группу Cbz удаляли перемешиванием в горячем TFA с получением соединения XXXII-B.

Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем изобретении соединения получали, как описано на схеме F.

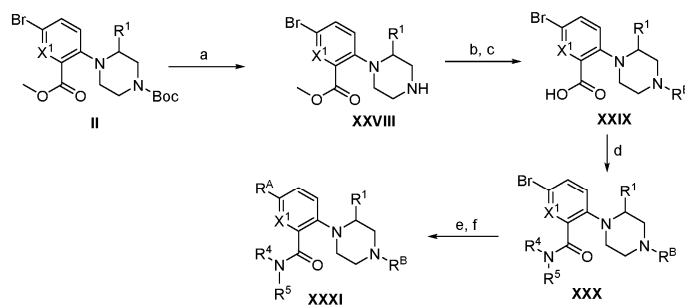
Схема F



Нагреванием метил-6-бром-3-хлорпиперазин-2-карбоксилата с монозамещенным замещенным пиперазином получали соединение XXIV, которое последовательно подвергали реакции сочетания Сузуки-Мияура с $R^A B(OH)_2$, а затем гидролизу сложного эфира до кислоты и стандартной de-Boc процедуре с получением соединения XXV. Соединение XXVI получали из реакции сочетания с предварительно активированным $R^B CO_2H$ и дополнительной реакцией с $R^4 R^5 NH$ в присутствии HATU получали соединение XXVII. Если R^4 или R^5 содержит защитную группу, тогда дополнительная стадия снятия защитных групп проходит с получением соединения XXII.

Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем изобретении соединения получали, как описано на схеме G.

Схема G

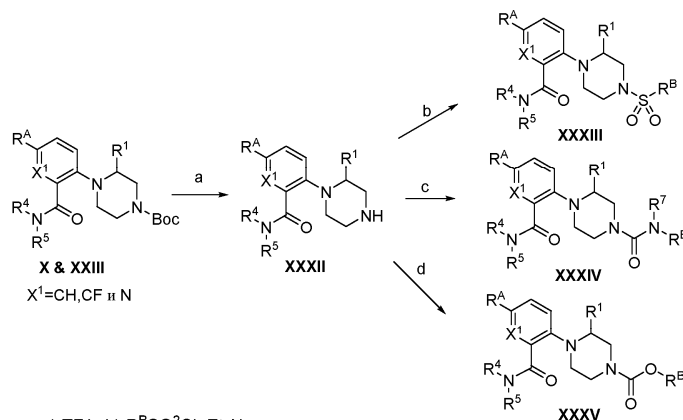


a) TFA, DCM; b) $R^B\text{-Cl}$ (или F), DIEA, DMSO; c) $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$, $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}/\text{THF}$;
d) $R^4R^5\text{NH}$, HATU, Et_3N ; e) $R^AB(\text{OH})_2$, Pd (II), K_2CO_3 , диоксан/ H_2O ; f) снятие защитных групп

Группу Boc на соединении II удаляли с получением соединения XXVIII, которое обрабатывали $R^B\text{-Cl}$ или $R^B\text{-F}$ с последующей сапонификацией сложного эфира с образованием соединения XXIX. Реакцией сочетания соединения XXIX с $R^4R^5\text{NH}$ получали соединение XXX, которое подвергалось реакции Сузуки-Мияура с бороновой кислотой $R^AB(\text{OH})_2$ с получением соединения XXXI. Дополнительное удаление защитной группы происходит, если R^4 или R^5 содержит защитную группу на соединении XXXI.

Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем изобретении соединения получали, как описано на схеме H.

Схема H



a) TFA; b) $R^BSO_2\text{Cl}$, Et_3N ;
c) $R^BN\text{CO}$ или $R^BR^7\text{NCO}_2\text{Ph}$, Et_3N или трифосген, Et_3N , затем $R^BR^7\text{NH}$, Et_3N .
d) CDI, R^BOH , DIEA, Δ

Группу Boc соединения X удаляли с образованием соединения XXXII, которое реагировало с арилсульфонилхлоридом в присутствии органического основания с получением соединения XXXIII. Подобным образом, аналоги мочевины (XXXIV) получали или реакцией с изоцианатами ($R^BN\text{CO}$), или реакцией $R^BR^7\text{CO}_2\text{Ph}$, или реакцией соединения XXXII с трифосгеном, а затем с $R^BR^7\text{NH}$. Кроме того, эффективный синтез карбаматных производных (XXXV) проводили путем осуществления взаимодействия соединения XXXII с CDI-активированными спиртами. Если R^4 содержит защитную группу, тогда ее удаляли последовательно с подходящим условием с соединения XXXIII, XXXIV или XXXV.

Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем изобретении соединения синтезировали, как изложено в примерах.

Определенная терминология

Если не отмечено иное, следующие термины, используемые в настоящем изобретении, характеризуются определениями, представленными ниже. Применение термина "включающий в себя", а также других форм, таких как "включать в себя", "включает в себя" и "включенный", не ограничено. Используемые в настоящем описании заголовки разделов представлены только в организационных целях и не рассматриваются как ограничивающие описанный объект изобретения.

Используемый в настоящем описании $\text{C}_1\text{-C}_x$ включает в себя $\text{C}_1\text{-C}_2$, $\text{C}_1\text{-C}_3$. . . $\text{C}_1\text{-C}_x$. Только в качестве примера группа, обозначенная как " $\text{C}_1\text{-C}_6$ ", означает, что во фрагменте от одного до шести атомов углерода, т. е. группы, содержащие 1 атом углерода, 2 атома углерода, 3 атома углерода или 4 атома углерода. Таким образом, только в качестве примера " $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкил" означает, что в алкильной группе находится от одного до четырех атомов углерода, т.е. алкильная группа выбрана из метила, этила, пропила, изопропила, н-бутила, изобутила, втор-бутила и трет-бутила.

"Алкильная" группа относится к алифатической углеводородной группе. Алкильная группа представляет собой разветвленную или неразветвленную цепь. Согласно некоторым вариантам осуществле-

ния "алкильная" группа содержит от 1 до 10 атомов углерода, т. е. C_1 - C_{10} алкил. Во всех случаях, где это встречается, область числовых значений, например "1-10", относится к каждому целому числу в представленном диапазоне; например, "1-10 атомов углерода" означает, что алкильная группа состоит из 1 атома углерода, 2 атомов углерода, 3 атомов углерода и т.п., вплоть до и включая 10 атомов углерода, хотя настоящее определение также охватывает встречаемость термина "алкил", где не обозначена область числовых значений. Согласно некоторым вариантам осуществления алкил представляет собой C_1 - C_6 алкил. Согласно одному аспекту алкил представляет собой метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил. Типичные алкильные группы включают в себя без ограничения метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, третичный бутил, пентил, неопентил или гексил.

"Алкиленовая" группа относится к двухвалентному алкильному радикалу. Любая из вышеупомянутых моновалентных алкильных групп может быть алкиленовой путем отщепления второго атома водорода от алкила. Согласно некоторым вариантам осуществления алкилен представляет собой C_1 - C_6 алкилен. Согласно другим вариантам осуществления алкилен представляет собой C_1 - C_4 алкилен. Типичные алкиленовые группы включают в себя без ограничения $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ и т. п. Согласно некоторым вариантам осуществления алкилен представляет собой $-CH_2-$.

"Алкокси" группа относится к (алкил)О-группе, где алкил определен в настоящем описании.

Термин "алкиламин" относится к $-N(алкил)_xH_y$ группе, где x представляет собой 0 и y представляет собой 2, или где x представляет собой 1 и y представляет собой 1, или где x представляет собой 2 и y представляет собой 0.

"Гидроксиалкил" относится к алкилу, в котором один атом водорода заменен гидроксильной группой. Согласно некоторым вариантам осуществления гидроксиалкил представляет собой C_1 - C_4 гидроксиалкил. Типичные гидроксиалкильные группы включают в себя без ограничения $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2OH$ и т.п.

"Аминоалкил" относится к алкилу, в котором один атом водорода заменен аминогруппой. Согласно некоторым вариантам осуществления аминоалкил представляет собой C_1 - C_4 аминоалкил. Типичные аминоалкильные группы включают в себя без ограничения $-CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$ и т.п.

Термин "алкенил" относится к типу алкильной группы, в которой присутствует по меньшей мере одна двойная связь углерод-углерод. Согласно одному варианту осуществления алкенильная группа характеризуется формулой $-C(R)=CR_2$, где R относится к оставшимся частям алкенильной группы, которые могут быть одинаковыми или разными. 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 $-CH=CH_2$, $-C(CH_3)=CH_2$, $-CH=CHCH_3$, $-C(CH_3)=CHCH_3$ и $-CH_2CH=CH_2$.

Термин "алкинил" относится к типу алкильной группы, в которой присутствует по меньшей мере одна тройная связь углерод-углерод. Согласно одному варианту осуществления алкинильная группа характеризуется формулой $-C\equiv C-R$, 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, пропина, бутинила, пентинила, гексинила и т.п. Неограничивающие примеры алкинильной группы включают в себя $-C\equiv CH$, $-C\equiv CCH_3$, $-C\equiv CCH_2CH_3$, $-CH_2C\equiv CH$.

Термин "гетероалкил" относится к алкильной группе, в которой один или более скелетных атомов алкила выбраны из атомов, отличных от атома углерода, например, кислорода, азота (например, $-NH-$, $-N(алкил)-$), серы или их комбинаций. Гетероалкил присоединен к остатку молекулы при атоме углерода гетероалкила. Согласно одному аспекту гетероалкил представляет собой C_1 - C_6 гетероалкил.

Термин "ароматический" относится к плоскому кольцу с делокализованной π -электронной системой, содержащей $4n+2$ π электронов, где n представляет собой целое число. Термин "ароматический" включает в себя как карбоциклические арильные ("арил", например, фенил), так и гетероциклические арильные (или "гетероарильные" или "гетероароматические") группы (например, пиридин). Термин включает в себя моноциклические или с конденсированным кольцом полициклические (т.е. кольца, которые делят смежные пары атомов углерода) группы.

Термин "карбоциклический" или "карбоцикл" относится к кольцу или кольцевой системе, где атомы, образующие каркас кольца, все являются атомами углерода. Таким образом, при помощи термина отличают карбоциклические от "гетероциклических" колец или "гетероциклов", в которых каркас кольца содержит по меньшей мере один атом, который отличается от атома углерода. 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 осу-

ществления 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 описании термин "арил" относится к ароматическому кольцу, где каждый из атомов, образующих кольцо, является атомом углерода. Согласно одному аспекту арил представляет собой фенил или нафтил. 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 C₆-C₁₀арил. В зависимости от структуры арильная группа является монарадикальной или дирадикальной (т. е., ариленовой группой).

Термин "циклоалкил" относится к моноциклическому, бициклическому или полициклическому алифатическому, неароматическому радикалу, где каждый из атомов, образующих кольцо (т. е., скелетные атомы), является атомом углерода. Согласно некоторым вариантам осуществления циклоалкилы представляют собой спироциклические соединения или соединения с мостиковыми связями. Согласно некоторым вариантам осуществления циклоалкилы необязательно конденсированы с ароматическим кольцом, и точка присоединения находится при атоме углерода, который не является атомом углерода ароматического кольца. Циклоалкильные группы включают в себя группы, содержащие от 3 до 10 кольцевых атомов. Согласно некоторым вариантам осуществления циклоалкильные группы выбраны из циклопропила, циклобутила, цикlopентила, цикlopентенила, циклогексила, циклогексенила, циклогептила, циклооктила, спиро[2.2]пентила, норборнила, норборненила, бицикло[1.1.1]пентила, адамантила, норборнила, норборненила, декалинила или 7,7-диметилбицикло[2.2.1]гептанила. Согласно некоторым вариантам осуществления циклоалкил представляет собой C₃-C₆циклоалкил. Согласно некоторым вариантам осуществления циклоалкил представляет собой моноциклический циклоалкил. Моноциклические циклоалкилы включают в себя без ограничения циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил. Полициклические циклоалкилы включают в себя, например, адамантил, норборнил (т.е. бицикло[2.2.1]гептанит), норборненил, декалинил, 7,7-диметилбицикло[2.2.1]гептанит и т.п.

Термин "галo" или, альтернативно, "галоген" или "галогенид" означает фтор, хлор, бром или йод. Согласно некоторым вариантам осуществления галогеном является фтор, хлор или бром.

Термин "фторалкил" относится к алкилу, в котором один или более атомов водорода заменено атомом фтора. Согласно одному аспекту фторалкил представляет собой C₁-C₆фторалкил.

Термин "гетероцикл" или "гетероциклический" относится к гетероароматическим кольцам (также известным как гетероарилы) и гетероциклоалкильным кольцам, содержащим от одного до четырех гетероатомов в кольце(ах), где каждый гетероатом в кольце(ах) выбран из O, S и N, причем каждая гетероциклическая группа содержит от 3 до 10 атомов в своей кольцевой системе, и при условии, что любое кольцо не содержит двух смежных атомов O или S. Неароматические гетероциклические группы (также известные как гетероциклоалкилы) включают в себя кольца, содержащие от 3 до 10 атомов в своей кольцевой системе, и ароматические гетероциклические группы включают в себя кольца, содержащие от 5 до 10 атомов в своей кольцевой системе. Гетероциклические группы включают в себя бензоконденсированные кольцевые системы. Примерами неароматических гетероциклических групп являются пирролидин, тетрагидрофуранил, дигидрофуранил, тетрагидротиенил, оксазолидинон, тетрагидропиранил, дигидропиранил, тетрагидротиопиранил, пиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил, тиоксанил, пиперазинил, азиридинил, азетидинил, оксетанил, тиетанил, гомопиперидинил, оксепанил, тиепанил, оксазепинил, диазепинил, тиазепинил, 1,2,3,6-тетрагидропиридинил, пирролин-2-ил, пирролин-3-ил, индолинил, 2Н-пиранил, 4Н-пиранил, диоксанил, 1,3-диоксоланил, пиразолинил, дитианил, дитиоланил, дигидропиранил, дигидротиенил, дигидрофуранил, пиразолидинил, имидазолинил, имидазолидинил, 3-азабицикло[3.1.0]гексанил, 3-азабицикло[4.1.0]гептанит, 3Н-индолил, индолин-2-онил, изоиндолин-1-онил, изоиндолин-1,3-дионил, 3,4-дигидроизохинолин-1(2Н)-онил, 3,4-дигидрохинолин-2(1Н)-онил, изоиндолин-1,3-дитионил, бензо[d]оксазол-2(3Н)-онил, 1Н-бензо[d]имидазол-2(3Н)-онил, бензо[d]тиазол-2(3Н)-онил и хинолизинил. Примерами ароматических гетероциклических групп являются пиридинил, имидазолил, пиримидинил, пиразолил, триазолил, пиразинил, тетразолил, фурил, тиенил, изоксазолил, тиазолил, оксазолил, изотиазолил, пирролил, хинолинил, изохинолинил, индолил, бензимидазолил, бензофуранил, циннолинил, индазолил, индолизинил, фталазинил, пиридазинил, триазинил, изоиндолил, птеридинил, пуринил, оксадиазолил, тиадиазолил, фуразанил, бензофуразанил, бензотиофенил, бензотиазолил, бензоксазолил, хиназолинил, хиноксалинил, нафтиридинил и фуропиридинил. Вышеупомянутые группы или С-присоединенные (или С-связанные), или N-присоединенные, где это возможно. Например, группа, полученная из пиррола, включает в себя оба пиррол-1-ил (N-присоединенный) или пиррол-3-ил (С-присоединенный). Кроме того, группа, полученная из имидазола, включает в себя имидазол-1-ил или имидазол-3-ил (оба N-присоединенные) или имидазол-2-ил, имидазол-4-ил или имидазол-5-ил (все С-присоединенные). Гетероциклические группы включают в себя бензоконденсированные кольцевые системы. Неароматические гетероциклы необязательно замещены одним или двумя оксо (=O) фрагментами, такими 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, альтернативно, "гетероароматический" относятся к арильной группе, которая включает в себя один или более кольцевых гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы. Иллюстративные примеры гетероарильных групп включают в себя моноциклические гетероарилы и бициклические гетероарилы. Моноциклические гетероарилы включают в себя пиридинил, имидазолил, пиримидинил, пирозолил, триазолил, пиразинил, тетразолил, фурил, тиенил, изоксазолил, тиазолил, оксазолил, изотиазолил, пирролил, пиридазинил, триазинил, оксадиазолил, тиадиазолил и фуразанил. Моноциклические гетероарилы включают в себя индолизин, индол, бензофуран, бензотиофен, индазол, бензимидазол, пурин, хинолизин, хинолин, изохинолин, циннолин, фталазин, хиназолин, хиноксалин, 1,8-нафтиридин и птеридин. Согласно некоторым вариантам осуществления гетероарил содержит 0-4 атома N в кольце. Согласно некоторым вариантам осуществления гетероарил содержит 1-4 атома N в кольце. Согласно некоторым вариантам осуществления гетероарил содержит 0-4 атома N, 0-1 атом O и 0-1 атом S в кольце. Согласно некоторым вариантам осуществления гетероарил содержит 1-4 атома N, 0-1 атом O и 0-1 атом 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 включает в себя по меньшей мере один гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы. Согласно некоторым вариантам осуществления гетероциклоалкил конденсирован с арилом или гетероарилом. Согласно некоторым вариантам осуществления гетероциклоалкил представляет собой оксазолидинонил, пирролидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидротииенил, тетрагидропиранил, тетрагидротииопиранил, 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 атома N в кольце. Согласно некоторым вариантам осуществления гетероциклоалкил содержит 0-2 атома N, 0-2 атома O и 0-1 атом S в кольце.

Термин "связь" или "простая связь" относится к химической связи между двумя атомами или двумя фрагментами, если атомы, соединенные связью, рассматриваются как часть большей субструктуры. Согласно одному аспекту, если описанная в настоящем изобретении группа представляет собой связь, контрольная группа отсутствует, тем самым позволяя образование связи между оставшимися установленными группами.

Термин "фрагмент" относится к конкретному сегменту или функциональной группе молекулы. Химические фрагменты часто показаны как химические структурные единицы, внедренные в или присоединенные к молекуле.

Термин "необязательно замещенный" или "замещенный" означает, что контрольная группа необязательно замещена одной или более дополнительной(ыми) группой(ами), отдельно и независимо выбранными из галогена, -CN, -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, -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, -CN, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -OH, -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄алкил), -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(C₁-C₄алкил), -C(=O)N(C₁-C₄алкил)₂, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NH(C₁-C₄алкил), -S(=O)₂N(C₁-C₄алкил)₂, C₁-C₄алкила, C₃-C₆циклоалкила, C₁-C₄фторалкила, C₁-C₄гетероалкила, C₁-C₄алкокси, C₁-C₄фторалкокси, -SC₁-C₄алкила, -S(=O)C₁-C₄алкила и -S(=O)₂C₁-C₄алкила. Согласно некоторым другим вариантам осуществления необязательные заместители независимо выбраны из галогена, -CN, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -OH, -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄алкил), -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(C₁-C₄алкил), -C(=O)N(C₁-C₄алкил)₂, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NH(C₁-C₄алкил), -S(=O)₂N(C₁-C₄алкил)₂, C₁-C₄алкила, C₃-C₆циклоалкила, C₂-C₆гетероциклоалкила, C₁-C₄фторалкила, C₁-C₄гетероалкила, C₁-C₄алкокси, C₁-C₄фторалкокси, -SC₁-C₄алкила, -S(=O)C₁-C₄алкила и -S(=O)₂C₁-C₄алкила. Согласно некоторым вариантам осуществления необязательные заместители независимо выбраны из галогена, -CN, -NH₂, -OH, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₃, -OCH₃ и -OCF₃.

Согласно некоторым вариантам осуществления замещенные группы замещены одной или двумя предшествующими группами. Согласно некоторым вариантам осуществления необязательный заместитель при алифатическом атоме углерода (ациклическом или циклическом) включает в себя оксо (=О).

Используемый в настоящем изобретении термин "приемлемый" по отношению к составу, композиции или ингредиенту означает не оказывающий постоянный неблагоприятный эффект на общее состояние здоровья субъекта, которого лечили.

Используемый в настоящем документе термин "модулировать" означает взаимодействие с целью либо непосредственно, либо опосредованно с изменением активности цели, в том числе, исключительно в качестве примера, с усилением активности цели, с ингибированием активности цели, с ограничением активности цели или с продлением активности цели.

Используемый в настоящем документе термин "модулятор" относится к молекуле, которая взаимодействует с целью либо непосредственно, либо опосредованно. Взаимодействия включают в себя без ограничения взаимодействия агониста, частичного агониста, обратного агониста, антагониста, деструктора или их комбинаций. Согласно некоторым вариантам осуществления модулятором является агонист.

Используемые в настоящем документе термины "вводить", "процесс введения", "введение" и т.п. относятся к способам, которые могут быть использованы для осуществления доставки соединений или композиций в желаемый участок биологического действия. Такие способы предусматривают без ограничения пероральные пути, интрадуоденальные пути, парентеральную инъекцию (в том числе внутривенную, подкожную, внутривентрикулярную, внутримышечную, внутрисосудистую или инфузию), местное и ректальное введение. Специалистам в данной области известны методики введения, которые могут быть использованы с соединениями и способами, описываемыми в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения и композиции, описываемые в настоящем документе, вводят перорально.

Используемые в настоящем документе термины "совместное введение" или подобные охватывают введение выбранных терапевтических средств одному больному и предусматривают режимы лечения, при которых средства вводят одним и тем же или разными путями введения или в одно и то же или в разное время.

Используемые в настоящем документе термины "эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество" относятся к достаточному количеству средства или соединения, подлежащего введению, которое облегчит до некоторой степени один или более симптомов заболевания или состояния, подлежащего лечению. Результат включает в себя уменьшение и/или ослабление признаков, симптомов или причин заболевания или какое-либо другое желаемое изменение биологической системы. Например, "эффективным количеством" для терапевтических применений является количество композиции, содержащей соединение, раскрываемое в настоящем документе, необходимое для обеспечения клинически значимого уменьшения симптомов заболевания. Соответствующее "эффективное" количество в каком-либо отдельном случае необязательно определяют с использованием методик, таких как исследование с повышением дозы.

Используемые в настоящем документе термины "усиливать" или "усиление" означают повышение или пролонгирование либо эффективности, либо длительности желаемого эффекта. Таким образом, в отношении усиливающего эффекта терапевтических средств термин "усиление" относится к способности повышать или пролонгировать либо эффективность, либо длительность эффекта других терапевтических средств в системе. Используемый в настоящем документе термин "усиливающее эффективное количество" относится к количеству, подходящему для усиления эффекта другого терапевтического средства в желаемой системе.

Используемый в настоящем документе термин "фармацевтическая комбинация" означает продукт, который является результатом смешивания или объединения более чем одного активного ингредиента и включает в себя как фиксированные, так и нефиксированные комбинации активных ингредиентов. Термин "фиксированная комбинация" означает, что активные ингредиенты, например, как соединение формулы (IX) или его фармацевтически приемлемую соль, так и совместное средство, вводят больному одновременно в форме одной субстанции или дозировки. Термин "нефиксированная комбинация" означает, что активные ингредиенты, например, соединение формулы (IX) или его фармацевтически приемлемую соль и совместное средство, вводят больному в виде отдельных субстанций либо одновременно, параллельно, либо последовательно без каких-либо конкретных временных интервалов, при этом такое введение обеспечивает эффективное содержание двух соединений в организме больного. Последнее также относится к коктейльной терапии, например, к введению трех или более активных ингредиентов.

Термины "изделие" и "набор" используют как синонимы.

Термин "субъект" или "больной" охватывает млекопитающих. Примеры млекопитающих включают в себя без ограничения любого представителя класса Млекопитающих: людей, отличных от человека приматов, таких как шимпанзе и другие узконосые обезьяны, а также остальные виды обезьян; сельскохозяйственных животных, таких как крупный рогатый скот, лошади, овцы, козы, свиньи; домашних животных, таких как кролики, собаки и коты; лабораторных животных, в том числе грызунов, таких как крысы, мыши, морские свинки и т.п. Согласно одному аспекту млекопитающим является человек.

Используемые в настоящем документе термины "лечить", "процесс лечения" или "лечение" включают в себя уменьшение, смягчение или облегчение по меньшей мере одного симптома заболевания или состояния, предупреждение дополнительных симптомов, подавление заболевания или состояния, например, задерживание развития заболевания или состояния, ослабление заболевания или состояния, обеспечение регрессии заболевания или состояния, ослабление состояния, вызванного заболеванием или состоянием, или приостановку симптомов заболевания или состояния или профилактически, и/или терапевтически.

Фармацевтические композиции.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединения, описываемые в настоящем документе, составляют фармацевтические композиции. Фармацевтические композиции составляют традиционным способом с использованием одного или более фармацевтически приемлемых неактивных ингредиентов, которые облегчают обработку активных соединений в препараты, используемые фармацевтически. Соответствующий состав зависит от выбранного пути введения. Краткое описание фармацевтических композиций, описываемых в настоящем документе, находится, например, в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; и Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999), включенных в настоящий документ посредством ссылки для такого раскрытия.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединения, описываемые в настоящем документе, вводят либо отдельно, либо в комбинации с фармацевтически приемлемыми носителями, вспомогательными средствами или разбавителями в фармацевтической композиции. Введение соединений и композиций, описываемых в настоящем документе, может быть осуществлено любым способом, который обеспечивает доставку соединений на участок действия. Эти способы предусматривают без ограничения доставку энтеральными путями (в том числе пероральным, желудочным или дуоденальным зондом для питания, ректальным суппозиторием и ректальной клизмой), парентеральными путями (инъекцией или инфузией, в том числе внутриартериальной, внутрисердечной, внутрикостной, интрадуоденальной, интрамедуллярной, внутримышечной, внутрикостной, внутрибрюшинной, интратекальной, внутрисосудистой, внутривенной, интравитреальной, эпидуральной и подкожной), ингаляционным, чрескожным, трансмукозальным, подъязычным, буккальным и местным (в том числе накожным, кожным, клизмой, глазными каплями, ушными каплями, интраназальным, вагинальным) введением, хотя наиболее подходящий путь может зависеть, например, от состояния и нарушения реципиента. Исключительно в качестве примера, соединения, описываемые в настоящем документе, могут быть введены локально на участок, нуждающийся в лечении, например, локальной инфузией в ходе хирургического вмешательства, местным нанесением, например, кремы или мази, инъекция, катетер или имплантат. Введение также может осуществляться непосредственной инъекцией на участок больных ткани или органа.

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

Фармацевтические композиции, которые могут быть использованы перорально, включают в себя таблетки, твердые капсулы, сделанные из желатина, а также мягкие, закупоренные капсулы, сделанные из желатина и пластификатора, такого как глицерин или сорбит. Таблетки могут быть получены путем прессования или формования необязательно с одним или более вспомогательными ингредиентами. Прессованные таблетки могут быть получены путем сжатия в подходящей машине активного ингредиента в сыпучей форме, такой как порошок или гранулы, необязательно смешанного со связующими, инертными разбавителями или смазывающими, поверхностно-активными или диспергирующими средствами. Формованные таблетки могут быть получены путем формования в подходящей машине смеси порошкообразного соединения, увлажненного инертным жидким разбавителем. Согласно некоторым вариантам осуществления таблетки покрывают или делают на них насечки и составляют так, чтобы обеспечить медленное или контролируемое высвобождение активного ингредиента из них. Все составы для перорального введения должны быть в дозировках, подходящих для такого введения. Твердые капсулы могут содержать активные ингредиенты в смеси с наполнителем, таким как лактоза, связующие, такие как крахмалы, и/или смазывающие средства, такие как тальк или стеарат магния, и необязательно стабилизаторы. В мягких капсулах активные соединения могут быть растворены или суспендированы в подходящих жидкостях, таких как жирные масла, жидкий парафин или жидкие полиэтиленгликоли. Согласно некоторым вариантам осуществления добавляют стабилизаторы. Ядра драже обеспечивают подходящими покрытиями. Для этой цели могут быть использованы концентрированные растворы сахаров, которые необязательно могут содержать акациевую камедь, тальк, поливинилпирролидон, гель карбопола, полиэтиленгликоль и/или диоксид титана, растворы лаков и подходящие органические растворители или сме-

си растворителей. Могут быть добавлены красители или пигменты в таблетки или покрытия драже для идентификации или характеристики разных комбинаций доз активного соединения.

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтические композиции составляют для парентерального введения инъекцией, например, болюсной инъекцией или непрерывной инфузией. Составы для инъекции могут быть представлены в единичной дозированной форме, например, в ампулах или в контейнерах с несколькими дозами, с добавленным консервантом. Композиции могут принимать такие формы, как суспензии, растворы или эмульсии в масляных или водных средах-носителях, и могут содержать вспомогательные средства, такие как суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие средства. Композиции могут быть представлены в контейнерах с одной дозой или более дозами, например, запечатанные ампулы и флаконы, и могут храниться в порошковой форме или в высушенном замораживании (лиофилизированном) состоянии, требующем только 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 ранее описанного вида.

Фармацевтические композиции для парентерального введения включают в себя водные и неводные (масляные) стерильные инъекционные растворы активных соединений, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостатики и растворенные компоненты, которые делают состав изотоническим с кровью предполагаемого реципиента; а также водные и неводные стерильные суспензии, которые могут включать в себя суспендирующие средства и загустители. Подходящие липофильные растворители или среды-носители включают в себя жирные масла, такие как кунжутное масло, или синтетические сложные эфиры жирных кислот, такие как этилолеат или триглицериды, или липосомы. Водные инъекционные суспензии могут содержать вещества, которые повышают вязкость суспензии, такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, сорбит или декстран. Необязательно суспензия также может содержать подходящие стабилизаторы или средства, которые повышают растворимость соединений для обеспечения получения высококонцентрированных растворов.

Фармацевтические композиции также могут быть составлены в виде депо-препарата. Такие длительно действующие составы можно вводить путем имплантации (например, подкожно или внутримышечно) или путем внутримышечной инъекции. Таким образом, например, соединения могут быть составлены с подходящими полимерными или гидрофобными материалами (например, в виде эмульсии в приемлемом масле), или ионообменными смолами, или в виде умеренно растворимых производных, например, в виде умеренно растворимой соли.

Для буккального или подъязычного введения композиции могут принимать форму таблеток, леденцов, пастилок или гелей, составленных традиционными способами. Такие композиции могут содержать активный ингредиент во вкусовой основе, такой как сахароза и акациевая камедь или трагакантовая камедь.

Фармацевтические композиции можно вводить местно, то есть путем несистемного введения. Это включает в себя нанесение соединения в соответствии с настоящим изобретением наружно на эпидермис или в щечную полость и закапывание такого соединения в ухо, глаз и нос так, что соединение не попадает в значительной степени в кровоток. Напротив, системное введение относится к пероральному, внутривенному, внутривнутрибрюшному и внутримышечному введению.

Фармацевтические композиции, подходящие для местного введения, включают в себя жидкие или полужидкие препараты, подходящие для проникновения через кожу в участок воспаления, такие как гели, линименты, лосьоны, кремы, мази или пластыри и капли, подходящие для введения в глаз, ухо или нос. Для местного введения активный ингредиент может составлять от 0,001 до 10% мас./мас., например, от 1 до 2% по массе состава.

Фармацевтические композиции для введения путем ингаляции удобно доставлять инсультатором, аэрозольными баллонами, находящимися под давлением, или другими подходящими средствами доставки спрея-аэрозоля. Баллоны, находящиеся под давлением, могут содержать подходящий пропеллент, такой как дихлордифторметан, трихлорфторметан, дихлортетрафторэтан, диоксид углерода или другой подходящий газ. В случае аэрозоля под давлением единица дозировки может быть определена путем обеспечения клапана для доставки отмеренного количества. В качестве альтернативы, для введения путем ингаляции или инсультации фармацевтические препараты могут принимать форму сухой порошковой композиции, например, порошковой смеси соединения и подходящей порошковой основы, такой как лактоза или крахмал. Порошковая композиция может быть представлена в единичной дозированной форме, например, в капсулах, картриджах, желатиновых или блистерных упаковках, из которых порошок может быть введен с помощью ингалятора или инсультатора.

Следует учитывать, что в дополнение к ингредиентам, конкретно упомянутым выше, соединения и композиции, описываемые в настоящем документе, могут включать в себя другие средства, традиционные в данной области, имеющие отношение к составу рассматриваемого типа, например, средства, подходящие для перорального введения, могут включать в себя вкусовые средства.

Способы введения дозы и режимы лечения.

Согласно одному варианту осуществления соединения формулы (IX) или их фармацевтически при-

емлемые соли используют в получении медицинских препаратов для лечения заболеваний или состояний у млекопитающего, для которых была бы эффективной модуляция активности рецептора меланокортина. Способы лечения какого-либо из заболеваний или состояний, описываемых в настоящем документе, у млекопитающего, нуждающегося в таком лечении, предусматривают введение указанному млекопитающему фармацевтических композиций, которые включают в себя по меньшей мере одно соединение формулы (IX) или его фармацевтически приемлемую соль, активный метаболит, пролекарство или фармацевтически приемлемый сольват, в терапевтически эффективных количествах.

Согласно определенным вариантам осуществления композиции, содержащие соединение(я), описываемое в настоящем документе, вводят для профилактического и/или терапевтического видов лечения. При некоторых терапевтических применениях композиции вводят больному, уже страдающему заболеванием или состоянием, в количестве, достаточном для излечения или по меньшей мере частичного купирования по меньшей мере одного из симптомов заболевания или состояния. Количества, эффективные для такого применения, зависят от тяжести и течения заболевания или состояния, предварительной терапии, состояния здоровья больного, массы и ответа на лекарственные средства, а также от решения лечащего врача. Терапевтически эффективные количества необязательно определяют способами, предусматривающими без ограничения клиническое испытание с повышением дозы и/или с варьированием дозы.

При профилактических применениях композиции, содержащие соединения, описываемые в настоящем документе, вводят больному, восприимчивому к конкретному заболеванию, нарушению или состоянию или иным образом подвергающемуся риску такового. Такое количество определяют как "профилактически эффективное количество или дозу". При таком применении точные количества также зависят от состояния здоровья больного, массы и т.п. При использовании для больных эффективные количества для такого применения будут зависеть от тяжести и течения заболевания, нарушения или состояния, предварительной терапии, состояния здоровья больного массы и ответа на лекарственные средства, а также от решения лечащего врача. Согласно одному аспекту профилактические виды лечения предусматривают введение млекопитающему, который ранее испытывал по меньшей мере один симптом заболевания, подлежащего лечению, и в настоящее время находится в состоянии ремиссии, фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (IX) или его фармацевтически приемлемую соль, для предупреждения возврата симптомов заболевания или состояния.

Согласно определенным вариантам осуществления, если состояние больного не улучшается, то по усмотрению врача соединения вводят хронически, то есть в течение продолжительного периода времени, в том числе на протяжении всей жизни больного, для облегчения или иным образом контроля или ограничения симптомов заболевания или состояния больного.

После улучшения состояния больного при необходимости вводят поддерживающую дозу. Затем согласно конкретным вариантам осуществления дозировку, или частоту введения, или и то, и другое снижают как функцию симптомов до уровня, при котором улучшение заболевания, нарушения или состояния сохраняется. Согласно определенным вариантам осуществления, однако, пациенту требуется прерывистое лечение на длительной основе при любом рецидиве симптомов.

Количество данного средства, которое соответствует такому количеству, варьирует в зависимости от факторов, таких как конкретное соединение, состояние заболевания и его тяжесть, особенности (например, масса, пол) субъекта или реципиента, нуждающегося в лечении, но тем не менее определяется в соответствии с конкретными обстоятельствами, связанными с этим случаем, в том числе, например, с конкретным средством, подлежащим введению, путем введения, состоянием, подлежащим лечению, и субъектом или реципиентом, подлежащим лечению.

Однако обычно дозы, используемые для лечения взрослого человека, как правило находятся в диапазоне от 0,01 мг до 2000 мг в сутки. Согласно одному варианту осуществления желаемую дозу традиционно представляют в виде однократной дозы или отдельных доз, вводимых одновременно или с соответствующими интервалами, например, в виде двух, трех, четырех или больше поддоз в сутки.

Согласно одному варианту осуществления суточные дозировки, подходящие для соединения формулы (IX) или его фармацевтически приемлемой соли, составляют от приблизительно 0,01 до приблизительно 50 мг/кг массы тела. Согласно некоторым вариантам осуществления суточная дозировка или количество активного ингредиента в дозированной форме ниже или выше диапазонов, указанных в настоящем документе, в зависимости от ряда переменных в индивидуальном режиме лечения. Согласно различным вариантам осуществления суточные и единичные дозировки изменяются в зависимости от ряда переменных, в том числе без ограничения активности используемого соединения, заболевания или состояния, подлежащего лечению, способа введения, требования отдельного субъекта, тяжести заболевания или состояния, подлежащего лечению, и мнения практикующего специалиста.

Токсичность и терапевтическую эффективность таких терапевтических режимов определяют стандартными фармацевтическими процедурами на клеточных культурах или экспериментальных животных, в том числе без ограничения определение LD_{50} и ED_{50} . Отношение дозы к токсическим и терапевтическим эффектам представляет собой терапевтический индекс и выражается как отношение LD_{50} к ED_{50} . Согласно определенным вариантам осуществления данные, полученные из анализов на клеточных культурах и исследованиях на животных, используют в составлении диапазона терапевтически эффективных

суточных дозировок и/или терапевтически эффективного количества единичных дозировок для применения у млекопитающих, в том числе у людей. Согласно некоторым вариантам осуществления величина суточной дозировки соединений, описываемых в настоящем документе, находится в диапазоне циркулирующих концентраций, которые включают в себя ED₅₀ с минимальной токсичностью. Согласно определенным вариантам осуществления диапазон суточной дозировки и/или количество единичных дозировок варьирует в этом диапазоне в зависимости от используемой дозированной формы и применяемого пути введения.

Согласно любому из вышеупомянутых аспектов представлены дополнительные варианты осуществления, в которых эффективное количество соединения формулы (IX) или его фармацевтически приемлемой соли: (a) вводят млекопитающему системно; и/или (b) вводят млекопитающему перорально; и/или (c) вводят млекопитающему внутривенно; и/или (d) вводят млекопитающему инъекцией; и/или (e) вводят млекопитающему местно; и/или (f) вводят млекопитающему несистемно или локально.

Согласно любому из вышеупомянутых аспектов представлены дополнительные варианты осуществления, предусматривающие однократные введения эффективного количества соединения, в том числе дополнительные варианты осуществления, в которых (i) соединение вводят один раз в сутки; или (ii) соединение вводят млекопитающему несколько раз в течение одних суток.

Согласно любому из вышеупомянутых аспектов представлены дополнительные варианты осуществления, предусматривающие несколько введений эффективного количества соединения, в том числе дополнительные варианты осуществления, в которых (i) соединение вводят постоянно или периодически в виде однократной дозы; (ii) временные интервалы между несколькими введениями составляют 6 часов; (iii) соединение вводят млекопитающему каждые 8 часов; (iv) соединение вводят млекопитающему каждые 12 ч; (v) соединение вводят млекопитающему каждые 24 ч. Согласно дополнительным или альтернативным вариантам осуществления способ предусматривает лекарственные каникулы, при которых введение соединения временно приостанавливают или дозу соединения, подлежащего введению, временно снижают; в конце лекарственных каникул введение дозы соединения возобновляют. Согласно одному варианту осуществления продолжительность лекарственных каникул варьирует от 2 суток до 1 года.

Комбинированное лечение.

В некоторых случаях целесообразно вводить по меньшей мере одно соединение формулы (IX) или его фармацевтически приемлемую соль в комбинации с одним или более другими терапевтическими средствами.

Согласно одному варианту осуществления терапевтическая эффективность одного из соединений, описываемых в настоящем документе, повышается путем введения вспомогательного вещества (т.е. само по себе вспомогательное вещество обладает минимальной терапевтической пользой, но в комбинации с другим терапевтическим средством общая терапевтическая польза для больного усиливается). Или согласно некоторым вариантам осуществления пользу, испытываемую больным, усиливают путем введения одного из соединений, описываемых в настоящем документе, с другим средством (что также предусматривает терапевтический режим), которое также обладает терапевтической пользой.

Согласно одному конкретному варианту осуществления соединения формулы (IX) или его фармацевтически приемлемую соль вводят совместно со вторым терапевтическим средством, при этом соединение формулы (IX) или его фармацевтически приемлемая соль и второе терапевтическое средство модулируют различные аспекты заболевания, нарушения или состояния, подлежащего лечению, обеспечивая тем самым большую общую пользу, чем введение любого терапевтического средства отдельно.

В любом случае в отношении заболевания, нарушения или состояния, подлежащего лечению, общая польза, испытываемая больным, может суммироваться от двух терапевтических средств, или больной может испытывать синергический эффект.

Для комбинированных терапевтических средств, описываемых в настоящем документе, дозировки совместно вводимых соединений варьируют в зависимости от типа совместно используемого лекарственного средства, от конкретного используемого лекарственного средства, от заболевания или состояния, подлежащего лечению, и т.п. Согласно дополнительным вариантам осуществления при введении совместно с одним или более другими терапевтическими средствами соединение, представленное в настоящем документе, вводят либо одновременно с одним или более другими терапевтическими средствами, либо последовательно.

В случае комбинированных терапевтических средств несколько терапевтических средств (одним из которых является одно из соединений, описываемых в настоящем документе) вводят в любом порядке или даже одновременно. Если введение является одновременным, то несколько терапевтических средств, исключительно в качестве примера, обеспечивают в однократной унифицированной форме или в нескольких формах (например, в виде одной пилюли или в виде двух отдельных пилюль).

Соединения формулы (IX) или их фармацевтически приемлемую соль, а также комбинированные терапевтические средства вводят до, во время или после возникновения заболевания или состояния, и время введения композиции, содержащей соединение, варьирует. Таким образом, согласно одному варианту осуществления соединения, описываемые в настоящем документе, используют как профилактические и вводят постоянно субъектам со склонностью к развитию состояний или заболеваний для преду-

преждения возникновения заболевания или состояния. Согласно другому варианту осуществления соединения и композиции вводят субъекту во время или как можно быстрее после проявления симптомов. Согласно конкретным вариантам осуществления соединение, описываемое в настоящем документе, вводят, как только возможно после проявления заболевания или состояния, выявленного или предполагаемого, и в течение промежутка времени, необходимого для лечения заболевания. Согласно некоторым вариантам осуществления промежуток времени, необходимый для лечения, варьирует, и продолжительность лечения устанавливают для удовлетворения конкретных потребностей каждого субъекта.

Аббревиатуры:

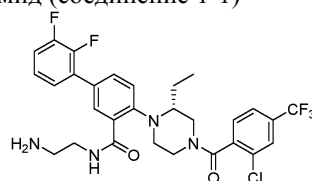
DIEA: N,N-диизопропилэтиламин;
 DMSO: диметилсульфоксид;
 Pd(PPh₃)₄: тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0);
 Pd(dppf)Cl₂: [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладий(II) дихлорид;
 CuI: йодид меди (I);
 TBAF: тетра-н-бутиламмония фторид;
 P(t-Bu)₃: три-трет-бутилфосфин;
 HBF₄: тетрафторборная кислота;
 DBU: 1,8-диазабисцикло[5,4,0]ундец-7-ен;
 преп-HPLC: препаративная высокоэффективная жидкостная хроматография;
 TFA: трифторуксусная кислота;
 CH₃CN, MeCN или ACN: ацетонитрил;
 MeOD: дейтерированный метанол;
 CDCl₃: дейтерированный хлороформ;
 DME: 1,2-диметоксиэтанол;
 DMF: N,N-диметилформамид;
 DCM: дихлорметанол;
 H₂O: вода;
 KOAc: ацетат калия;
 NaOAc: ацетат натрия;
 Cs₂CO₃: карбонат цезия;
 p-TsOH: пара-толуолсульфоновая кислота;
 NaNO₂: нитрит натрия;
 THF: тетрагидрофуран;
 NBS: N-бромсукцинимид;
 Br₂: бром;
 AgF: фторид серебра;
 LiAlH₄: алюмогидрид лития;
 IBX: 2-йодоксибензойная кислота;
 TEA: триметиламин;
 DMAP: N,N-диметилпиридин-4-амин;
 HOBT: гидроксibenзотриазол;
 EDCI: 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид;
 Pd(PPh₃)₂Cl₂: бис(трифенилфосфин)палладий(II) дихлорид;
 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);
 cc: колоночная хроматография;
 к. т.: комнатная температура;
 ч: час или часы.

Примеры

Следующие примеры получали только в иллюстративных целях и они не ограничивают объем представленной формулы изобретения.

Синтез соединений.

Пример 1: N-(2-аминоэтил)-4-[(2R)-4-[2-хлор-4-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-2',3'-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид (соединение 1-1)



Стадия 1-1, получение трет-бутил(3R)-3-этил-4-[2-(метоксикарбонил)-4-нитрофенил]пиперазин-1-карбоксилата: в круглодонную колбу объемом 40 мл помещали метил-2-фтор-5-нитробензоат (2,2 г, 0,01

ммоль, 1,2 экв.), трет-бутил(3R)-3-этилпиперазин-1-карбоксилат (2,0 г, 9,33 ммоль), TEA (2,8 г, 0,03 ммоль, 3,0 экв.) и DMSO (20 мл). Полученный раствор перемешивали при 100°C в течение 2 ч и охлаждали до к. т. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (2×50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток очищали на колонке с силикагелем с элюированием этилацетатом/петролейным эфиром (1:3) с получением 3,3 г (90%) указанного соединения в виде коричневого масла. LCMS (M+H)⁺: 394,2.

Стадия 1-2, получение метил-2-[(2R)-2-этилпиперазин-1-ил]-5-нитробензоата: раствор трет-бутил(3R)-3-этил-4-[2-(метоксикарбонил)-4-нитрофенил]пиперазин-1-карбоксилата (3,3 г, 8,39 ммоль) в TFA (3 мл)/DCM (6 мл) перемешивали при 30°C в течение 2 часов. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Это приводило к 3,3 г (97%) указанного соединения в виде коричневого масла. LCMS (M+H)⁺: 294,1.

Стадия 1-3, получение трет-бутил(3R)-4-[4-бром-2-(метоксикарбонил)фенил]-3-этилпиперазин-1-карбоксилата: 2-хлор-4-(трифторметил)бензойную кислоту (860 мг, 3,83 ммоль, 1,2 экв.) и HATU (1,46 г, 3,83 ммоль, 1,2 экв.) растворяли в DMF (20 мл). После перемешивания в течение 5 мин при к. т. полученный раствор обрабатывали метил-2-[(2R)-2-этилпиперазин-1-ил]-5-нитробензоата трифторацетатом (1,3 г, 3,19 ммоль) и DIEA (1,23 г, 9,57 ммоль, 3,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (2×50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток очищали на колонке с силикагелем с элюированием этилацетатом/петролейным эфиром (1:1). 1,8 г (83%) указанного соединения получали в виде желтого масла. LCMS (M+H)⁺: 500,1.

Стадия 1-4, получение 5-амино-2-[(2R)-4-[2-хлор-4-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]бензоата: в круглодонную колбу объемом 40 мл помещали метил-2-[(2R)-4-[2-хлор-4-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-5-нитробензоат (1,8 г, 3,60 ммоль), Fe (1 г, 18,00 ммоль, 5,0 экв.), NH₄Cl (963 мг, 18,00 ммоль, 5,0 экв.) и EtOH (20 мл)/H₂O (4 мл). Полученный раствор перемешивали при 70°C в течение 1 ч и охлаждали до к. т. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×60 мл). Объединенные органические слои сушили и концентрировали в вакууме. Остаток очищали на колонке с силикагелем с элюированием этилацетатом/петролейным эфиром (1:1). 1,1 г (65%) указанного соединения выделяли в виде желтого масла. LCMS (M+H)⁺: 470,1.

Стадия 1-5, получение метил-5-бром-2-[(2R)-4-[2-хлор-4-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]бензоата: в круглодонную колбу объемом 40 мл помещали CuBr₂ (1,31 г, 5,85 ммоль, 2,5 экв.), н-бутилнитрит (482 мг, 4,68 ммоль, 2,0 экв.) и ACN (20 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 5 мин при 0°C и обрабатывали раствором метил-5-амино-2-[(2R)-4-[2-хлор-4-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]бензоата (1,1 г, 2,34 ммоль) в ACN (5 мл) по каплям при 0°C. Полученный раствор перемешивали при 50°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и разбавляли водой (50 мл). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили и концентрировали в вакууме. Остаток очищали на колонке с силикагелем с элюированием этилацетатом/петролейным эфиром (1:1). 520 мг (42%) указанного соединения выделяли в виде светло-желтого масла. LCMS (M+H)⁺: 533,0.

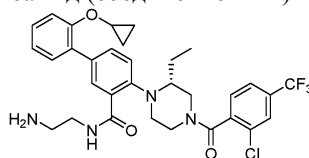
Стадия 1-6, получение метил-4-[(2R)-4-[2-хлор-4-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-2',3'-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-карбоксилата: в пробирку под давлением объемом 8 мл помещали метил-5-бром-2-[(2R)-4-[2-хлор-4-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]бензоат (30 мг, 0,06 ммоль), 2,3-дифторфенилбороновую кислоту (13,3 мг, 0,08 ммоль), Pd₂(dba)₃CHCl₃ (5,8 мг, 0,01 ммоль), P(t-Bu)₃NHBF₄ (1,6 мг, 0,01 ммоль), K₃PO₄ (35,8 мг, 0,17 ммоль) и толуол/H₂O (1 мл/0,1 мл). Полученный раствор дегазировали в течение 5 мин при помощи N₂, закупоривали и перемешивали при 70°C в течение 2 часов на масляной бане. Полученную смесь охлаждали до к. т. и концентрировали в вакууме. Остаток вносили в колонку с силикагелем с элюированием этилацетатом/петролейным эфиром (1:3) с получением 20 мг (63%) указанного соединения. LCMS (M+H)⁺: 567,1.

Стадия 1-7, получение N-(2-аминоэтил)-4-[(2R)-4-[2-хлор-4-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-2',3'-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид: в пробирку под давлением объемом 8 мл помещали метил-4-[(2R)-4-[2-хлор-4-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-2',3'-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-карбоксилат (20 мг, 0,04 ммоль), этанол-1,2-диамин (0,5 мл) и IPA (0,5 мл). Полученный раствор закупоривали и перемешивали при 70°C в течение 16 часов. Полученную смесь охлаждали до к. т. и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом преп-HPLC при следующих условиях: Sun-Fire Prep C18 OBD колонка; подвижная фаза, фаза A: вода (0,05% TFA); фаза B: ACN (30% вплоть до 45% за 6 мин); скорость потока: 20 мл/мин; детектор, 220 и 254 нм, получали 7,4 мг (30%) указанного соединения. LCMS (M+H)⁺: 595,2.

Следующие соединения получали подобно примеру 1 с соответствующими замещающими реагентами и субстратами на разных стадиях. В некоторых примерах могут быть необходимы дополнительные превращения функциональной группы для введения соответствующего заместителя в арильные кольца.

№ соединения	MS (M+H) ⁺
1-2	589,1
1-3	603,1
1-4	577,2
1-5	593,2
1-6	593,2
1-7	584,2
1-8	573,2
1-9	611,1
1-10	603,2
1-11	617,2
1-12	617,3
1-13	575,2
1-16	603,2
1-22	588,2
1-23	617,3
1-28	601,2
1-29	601,2
1-30	560,2
1-31	560,2
1-34	604,3

Пример 2: N-(2-аминоэтил)-4-[(2R)-4-[2-хлор-4-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-2'-циклопропокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамида (соединение 1-14)



Стадия 2-1, получение метил-2-[(2R)-4-[2-хлор-4-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоата: в пробирку под давлением объемом 8 мл, продувную и с поддержанием инертной атмосферы азота, помещали метил-5-бром-2-[(2R)-4-[2-хлор-4-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]бензоат из примера 1, стадия 1-5 (250 мг, 0,47 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (178 мг, 0,70 ммоль), Pd(DTBPF)Cl₂ (25 мг, 0,04 ммоль), KOAc (138 мг, 1,4 ммоль) и диоксан (5 мл). Полученный раствор дегазировали в течение 10 мин N₂, закупоривали и перемешивали при 90°C в течение 3 ч на масляной бане. Полученную смесь охлаждали до к. т. и концентрировали в вакууме. Остаток вносили в колонку с силикагелем с элюированием этилацетатом/петролевым эфиром (1:3). Это приводило к 120 мг (44%) указанного соединения. LCMS (M+H)⁺: 581,2.

Стадия 2-2, получение метил-4-[(2R)-4-[2-хлор-4-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-2'-циклопропокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоксилата: в пробирку под давлением объемом 8 мл помещали 2-[(2R)-4-[2-хлор-4-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоат (43 мг, 0,07 ммоль), 1-бром-2-циклопропоксибензол (28 мг, 0,13 ммоль), Pd(DTBPF)Cl₂ (2 мг, 0,003 ммоль), K₂CO₃ (20 мг, 0,14 ммоль) и диоксан/H₂O (2 мл/0,2 мл). Полученный раствор дегазировали в течение 10 мин N₂, закупоривали и перемешивали при 90°C в течение 2 ч на масляной бане. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом преп-TLC с этилацетатом/петролевым эфиром (1:3) с получением 25 мг (57%) указанного соединения. LCMS (M+H)⁺: 587,0.

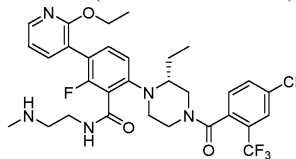
Стадия 2-3, получение N-(2-аминоэтил)-4-[(2R)-4-[2-хлор-4-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-2'-циклопропокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамида: в пробирку под давлением объемом 8 мл помещали метил-4-[(2R)-4-[2-хлор-4-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-2'-циклопропокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоксилат (25 мг, 0,04 ммоль), этанол-1,2-диамин (2 мл) и IPA (2 мл). Полученный раствор закупоривали и перемешивали при 70°C в течение 16 ч. Полученную смесь охлаждали до к. т. и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом преп-HPLC при следующих условиях: SunFire Prep C18 OBD колонка; подвижная фаза, фаза А: вода (0,05% TFA); фаза В: ACN (21% вплоть до 38% за 6 мин); скорость потока: 20 мл/мин; детектор, 220 и 254 нм, с получением 10,7 мг (34%) указанного соединения. LCMS (M+H)⁺: 615,2.

Следующие соединения получали подобно примеру 2 с соответствующими замещающими реагентами и субстратами на разных стадиях:

№ соединения	MS (M+H) ⁺
1-32	604,2
1-33	604,2
1-35	604,2

Пример 3: 6-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-3-(2-этоксипиридин-

3-ил)-2-фтор-N-[2-(метиламино)этил]бензамид (соединение 1-95)



Стадия 3-1, получение трет-бутил(3R)-3-этил-4-[3-фтор-2-(метоксикарбонил)-4-нитрофенил]пиперазин-1-карбоксилата: к раствору трет-бутил(3R)-3-этилпиперазин-1-карбоксилата (555 мг, 2,59 ммоль) и метил-2,6-дифтор-3-нитробензоата (843 мг, 3,89 ммоль) в DMSO (2 мл) добавляли DIEA (0,90 мл, 5,2 ммоль). Смесь нагревали при 130°C в течение 1 ч. Смесь очищали методом C18 колоночной хроматографии с обращенной фазой с получением указанного соединения (813 мг, 76% выход) в виде коричневатой-желтой камеди. LCMS (M+H)⁺: 412,3.

Стадия 3-2, получение трет-бутил(3R)-4-[4-амино-3-фтор-2-(метоксикарбонил)фенил]-3-этилпиперазин-1-карбоксилата: к раствору трет-бутил(3R)-3-этил-4-[3-фтор-2-(метоксикарбонил)-4-нитрофенил]пиперазин-1-карбоксилата (813 мг, 1,98 ммоль) в MeOH (30 мл) добавляли 10% Pd/C (213 мг, 0,0941 ммоль) и NH₄Cl (1,188 г, 18,83 ммоль). Смесь нагревали при 80°C в течение 20 мин. Смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали и очищали методом C18 колоночной хроматографии с обращенной фазой с получением указанного соединения (612 мг, 81% выход) в виде красновато-коричневой камеди. LCMS (M+H)⁺: 382,3.

Стадия 3-3, получение трет-бутил(3R)-4-[4-бром-3-фтор-2-(метоксикарбонил)фенил]-3-этилпиперазин-1-карбоксилата: к раствору трет-бутил(3R)-4-[4-амино-3-фтор-2-(метоксикарбонил)фенил]-3-этилпиперазин-1-карбоксилата (612 мг, 1,60 ммоль) в MeCN (10 мл) в атмосфере азота добавляли CuBr₂ (197 мг, 0,882 ммоль) и 90% трет-бутилнирит (0,24 мл, 1,8 ммоль). Смесь нагревали при 70°C в течение 30 мин. Смесь гасили ледяной водой и экстрагировали DCM (3×). Объединенные органические слои промывали насыщенным NaHCO₃ (водн.), концентрировали и очищали методом C18 колоночной хроматографии с обращенной фазой с получением указанного соединения (267 мг, 0,600 ммоль, 38% выход) в виде коричневой камеди. LCMS (M+H)⁺: 445,2.

Стадия 3-4, получение трет-бутил(3R)-4-[4-(2-этоксипиридин-3-ил)-3-фтор-2-(метоксикарбонил)фенил]-3-этилпиперазин-1-карбоксилата: к смеси трет-бутил(3R)-4-[4-бром-3-фтор-2-(метоксикарбонил)фенил]-3-этилпиперазин-1-карбоксилата (267 мг, 0,600 ммоль), (2-этоксипиридин-3-ил)бороновой кислоты (150 мг, 0,900 ммоль), Pd[t-Bu₂P(4-NMe₂C₆H₄)₂Cl₂] (42,5 мг, 0,0600 ммоль) и K₂CO₃ (249 мг, 1,80 ммоль) в закупоренной пробирке добавляли диоксан (4 мл) и H₂O (0,4 мл). Полученный раствор дегазировали N₂ (газ) в течение 10 мин, закупоривали и перемешивали при 100°C в течение 30 мин. Реакцию обрабатывали дополнительным количеством (2-этоксипиридин-3-ил)бороновой кислоты (37,8 мг, 0,226 ммоль), Pd[t-Bu₂P(4-NMe₂C₆H₄)₂Cl₂] (13,4 мг, 0,0189 ммоль) и K₂CO₃ (78,3 мг, 0,567 ммоль) и перемешивали при 100°C дополнительно 30 мин. Смесь концентрировали и очищали методом C18 колоночной хроматографии с обращенной фазой с получением указанного соединения (255 мг, 87% выход) в виде коричневой камеди. LCMS (M+H)⁺: 488,4.

Стадия 3-5, получение 6-[(2R)-4-[(трет-бутоксикарбонил)-2-этилпиперазин-1-ил]-3-(2-этоксипиридин-3-ил)-2-фторбензойной кислоты: к раствору трет-бутил(3R)-4-[4-(2-этоксипиридин-3-ил)-3-фтор-2-(метоксикарбонил)фенил]-3-этилпиперазин-1-карбоксилата (255 мг, 0,523 ммоль) в THF/MeOH/H₂O (4,5/1,5/1,5 мл) добавляли LiOH·H₂O (220 мг, 5,24 ммоль). Смесь нагревали при 60°C всю ночь. Приблизительно 50% реакции было завершено. После добавления дополнительного количества LiOH·H₂O (220 мг, 5,24 ммоль) смесь продолжали нагревать при 70°C в течение 2 суток. После удаления летучего растворителя водный остаток разбавляли ледяной водой и подкисляли 1 н HCl (водн.) до значения pH 4. Твердое вещество собирали вакуумной фильтрацией и сушили с получением указанного соединения (239 мг, 97% выход) в виде коричневого твердого вещества. LCMS (M+H)⁺: 474,2.

Стадия 3-6, получение 3-(2-этоксипиридин-3-ил)-6-[(2R)-2-этилпиперазин-1-ил]-2-фторбензойной кислоты дигидрохлорида: к раствору 6-[(2R)-4-[(трет-бутоксикарбонил)-2-этилпиперазин-1-ил]-3-(2-этоксипиридин-3-ил)-2-фторбензойной кислоты (100 мг, 0,211 ммоль) в DCM (0,3 мл) добавляли 4 н HCl в диоксане (0,30 мл, 1,2 ммоль). Смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Раствор декантировали и остаток промывали DCM (3×) и сушили под вакуумом с получением указанного соединения в виде средне-коричневого твердого вещества. LCMS (M+H)⁺: 374,3.

Стадия 3-7, получение 6-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-3-(2-этоксипиридин-3-ил)-2-фторбензойной кислоты: к раствору 4-хлор-2-(трифторметил)бензойной кислоты (94,9 мг, 0,423 ммоль) и HATU (145 мг, 0,381 ммоль) в DMF (0,5 мл) добавляли DIEA (0,073 мл, 0,42 ммоль). После перемешивания при к. т. в течение 5 мин полученный раствор добавляли к раствору 3-(2-этоксипиридин-3-ил)-6-[(2R)-2-этилпиперазин-1-ил]-2-фторбензойной кислоты дигидрохлориду (0,211 ммоль) и DIEA (0,11 мл, 0,42 ммоль) в DMF (0,2 мл). Смесь перемешивали при к. т. в течение 10 мин. Реакционную смесь сразу очищали методом C18 колоночной хроматографии с обращенной фазой с получением указанного соединения (69,8 мг, 57% выход) в виде белого твердого вещества. LCMS (M+H)⁺:

580,3.

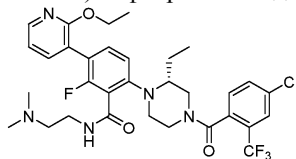
Стадия 3-8, получение трет-бутил-N-[2-(6-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-3-(2-этоксипиридин-3-ил)-2-фторфенил}формамидо)этил]-N-метилкарбамата: к раствору 6-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-3-(2-этоксипиридин-3-ил)-2-фторбензойной кислоты (35,0 мг, 0,06 ммоль) и HATU (34,4 мг, 0,091 ммоль) в DMF (0,2 мл) добавляли DIEA (0,021 мл, 0,12 ммоль). После перемешивания при к. т. в течение 5 мин реакционную смесь обрабатывали трет-бутил-N-(2-аминоэтил)-N-метилкарбаматом (21,0 мг, 0,121 ммоль) и перемешивали при к. т. в течение 5 мин. Смесь очищали методом C18 колоночной хроматографии с обращенной фазой с получением указанного соединения (35,6 мг, 80% выход) в виде грязно-белого твердого вещества. LCMS (M+H)⁺: 736,4.

Стадия 3-9, получение 6-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-3-(2-этоксипиридин-3-ил)-2-фтор-N-[2-(метиламино)этил]бензамида: к раствору трет-бутил-N-[2-(6-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-3-(2-этоксипиридин-3-ил)-2-фторфенил}формамидо)этил]-N-метилкарбамата (35,6 мг, 0,0484 ммоль) в DCM (0,1 мл) добавляли 4 н HCl в диоксане (0,10 мл, 0,40 ммоль). Смесь перемешивали при к. т. в течение 10 мин. Раствор декантировали и остаток промывали DCM (3×) и сушили под вакуумом. Соль HCl продукта растирали в порошок с насыщенным NaHCO₃ (водн.) и сушили с получением указанного соединения (24,6 мг, 80% выход) в виде грязно-белого твердого вещества. LCMS (M+H)⁺: 636,3.

Следующие соединения получали подобно примеру 3 с соответствующими замещающими реагентами и субстратами на разных стадиях. В некоторых примерах могут быть необходимы дополнительные превращения функциональной группы для введения соответствующего заместителя в арильные кольца. В некоторых примерах заключительная стадия снятия защитных групп может не требоваться:

№ соединения	MS (M+H) ⁺
1-15	569,2
1-19	617,2
1-20	616,2
1-21	630,2
1-25	603,3
1-45	630,4
1-46	618,3
1-48	644,5
1-49	658,5
1-69	622,3
1-92	630,5
1-97	630,5
1-98	644,5
1-99	644,5
1-100	644,4
1-102	630,6
1-108	644,4
1-109	660,2
1-112	648,3
1-123	648,4
1-124	662,3
1-138	660,3
1-198	634,3
1-199	662,3
1-200	648,4
1-201	662,3
1-202	630,4
1-203	644,5
1-204	648,5
3-5	604,2
3-6	590,3
1-216	630,5
1-217	659,2

Пример 4: 6-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-N-[2-(диметиламино)этил]-3-(2-этоксипиридин-3-ил)-2-фторбензамид (соединение 1-173)



Стадия 4-1, получение трет-бутил(3R)-4-(2-{[2-(диметиламино)этил]карбамоил}-4-(2-этоксипиридин-3-ил)-3-фторфенил)-3-этилпиперазин-1-карбоксилата: к раствору 6-[(2R)-4-[(трет-бутоксикарбонил)-2-этилпиперазин-1-ил]-3-(2-этоксипиридин-3-ил)-2-фторбензойной кислоты из примера 3, стадия 3-5 (1,000 г, 2,111 ммоль) и HATU (963 мг, 2,53 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли DIEA (0,92 мл, 5,3 ммоль). После перемешивания при к. т. в течение 5 мин полученный раствор обрабатывали (2-аминоэтил)диметиламино (0,35 мл, 3,1 ммоль) и перемешивали при к. т. в течение 10 мин. Реакцион-

ную смесь очищали методом C18 колоночной хроматографии с обращенной фазой с получением указанного соединения (973,7 мг, 85% выход) в виде светло-желтого твердого вещества. LCMS (M+H)⁺: 544,4.

Стадия 4-2, получение N-[2-(диметиламино)этил]-3-(2-этоксипиридин-3-ил)-6-[(2R)-2-этилпиперазин-1-ил]-2-фторбензамида тригидрохлорида: к раствору трет-бутил(3R)-4-(2-{[2-(диметиламино)этил]карбамоил}-4-(2-этоксипиридин-3-ил)-3-фторфенил)-3-этилпиперазин-1-карбоксилата (973,7 мг, 1,791 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли 4 н HCl в диоксане (2,3 мл, 9,2 ммоль). Смесь перемешивали при к. т. в течение 2 часов. Реакцию обрабатывали дополнительным количеством 4 н HCl в диоксане (2,0 мл, 8,0 ммоль) и продолжали перемешивать в течение 2 ч. Раствор декантировали и остаток промывали DCM (3×) и сушили под вакуумом с получением указанного соединения в виде светло-желтого твердого вещества. LCMS (M+H)⁺: 444,3.

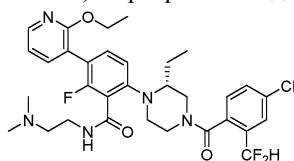
Стадия 4-3, получение 6-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-N-[2-(диметиламино)этил]-3-(2-этоксипиридин-3-ил)-2-фторбензамида: к раствору 4-хлор-2-(трифторметил)бензойной кислоты (40,6 мг, 0,181 ммоль) и HATU (61,9 мг, 0,163 ммоль) в DMF (0,2 мл) добавляли DIEA (0,047 мл, 0,27 ммоль). После перемешивания при к. т. в течение 5 мин полученный раствор добавляли к раствору N-[2-(диметиламино)этил]-3-(2-этоксипиридин-3-ил)-6-[(2R)-2-этилпиперазин-1-ил]-2-фторбензамида тригидрохлорида (40,0 мг, 0,0723 ммоль) и DIEA (0,110 мл, 0,631 ммоль) в DMF (0,2 мл). После перемешивания при к. т. в течение 10 мин реакционную смесь очищали методом C18 колоночной хроматографии с обращенной фазой с получением указанного соединения (35,3 мг, 75% выход) в виде грязно-белого твердого вещества. LCMS (M+H)⁺: 650,3.

Следующие соединения получали подобно примеру 4 с соответствующими замещающими реагентами и субстратами на разных стадиях. В некоторых примерах могут быть необходимы дополнительные превращения функциональной группы для введения соответствующего заместителя в арильные кольца. В некоторых примерах дополнительное снятие защитных групп необходимо на заключительной стадии:

№ соединения	MS (M+H) ⁺
1-37	604,4
1-38	554,2
1-39	597,3
1-42	570,2
1-43	550,2
1-47	632,4
1-53	571,2
1-54	566,3
1-55	561,2
1-58	588,3
1-59	584,0
1-60	530,3
1-61	605,3
1-62	570,4
1-63	542,4
1-71	590,3
1-72	648,3
1-73	598,2

1-74	603,4
1-76	614,4
1-77	531,5
1-78	534,3
1-79	550,3
1-80	546,3
1-81	558,4
1-82	580,3
1-86	531,4
1-87	550,3
1-88	556,4
1-89	555,5
1-91	605,4
1-96	586,2
1-105	656,4
1-106	614,4
1-107	613,4
1-110	594,3
1-111	632,3
1-113	582,2
1-114	620,4
1-117	561,3
1-118	589,4
1-119	600,2
1-120	640,4
1-121	602,5
1-122	614,4
1-126	586,3
1-127	614,3
1-129	614,3
1-130	613,3
1-131	614,3
1-133	597,4
1-134	631,5
1-142	587,3
1-143	626,5
1-144	621,5
1-145	586,3
1-146	614,3
1-147	591,4
1-153	593,2
1-154	627,2
1-155	632,4
1-156	602,4
1-157	627,4
1-159	601,3
1-160	560,4
1-161	603,3
1-162	617,4
1-163	632,3
1-164	633,3
1-165	647,3
1-166	633,3
1-168	646,4
1-174	634,4
1-175	641,4
1-179	616,3
1-186	607,1
1-191	605,3
1-192	585,2
1-193	571,2
1-228	644,5
1-229	662,2
1-270	659,4
1-271	645,5

Пример 5: 6-[(2R)-4-[4-хлор-2-(дифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-N-[2-(диметиламино)этил]-3-(2-этоксипиридин-3-ил)-2-фторбензамид (соединение 1-184)



Стадия 5-1, получение 4-хлор-2-(дифторметил)бензойной кислоты: к смеси 4-хлор-2-метилбензойной кислоты (0,460 г, 2,70 ммоль), Selectfluor (2,697 г, 7,612 ммоль) и $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_8$ (0,365 г, 1,53 ммоль) в закупоренной пробирке добавляли MeCN (2 мл) и воду (2 мл). N_2 (газ) барботировали, а затем смесь охлаждали -78°C в атмосфере азота и добавляли AgNO_3 (51,8 мг, 0,305 ммоль). После добавления смесь нагревали до к. т. в атмосфере азота, а затем нагревали при 80°C в течение 3 часов, фильтровали

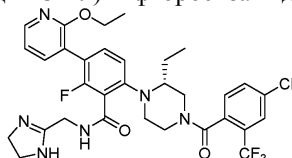
через целит и промывали EtOAc. Фильтрат промывали насыщенным NaHCO_3 (водн.) (3×25 мл). Объединенный основной водный раствор подкисляли 1 н HCl (водн.) до значения pH 2-3 и экстрагировали EtOAc (2×). Объединенные органические слои концентрировали и очищали методом C18 колоночной хроматографии с обращенной фазой с получением указанного соединения (128,8 мг, 23% выход) в виде грязно-белого твердого вещества.

Стадия 5-2, получение 6-[(2R)-4-[4-хлор-2-(дифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-N-[2-(диметиламино)этил]-3-(2-этоксипиридин-3-ил)-2-фторбензамида: к раствору 4-хлор-2-(дифторметил)бензойной кислоты (37,3 мг, 0,181 ммоль) и HATU (61,9 мг, 0,163 ммоль) в DMF (0,2 мл) добавляли DIEA (0,047 мл, 0,27 ммоль). После перемешивания при к. т. в течение 5 мин полученный раствор добавляли к раствору N-[2-(диметиламино)этил]-3-(2-этоксипиридин-3-ил)-6-[(2R)-2-этилпиперазин-1-ил]-2-фторбензамида тригидрохлорида из примера 4, стадия 4-2 (43,0 мг, 0,0778 ммоль) и DIEA (0,110 мл, 0,631 ммоль) в DMF (0,2 мл). Смесь перемешивали при к. т. в течение 10 мин. Смесь очищали методом C18 колоночной хроматографии с обращенной фазой с получением указанного соединения (20,6 мг, 0,0326 ммоль, 41,9% выход) в виде грязно-белого твердого вещества. LCMS ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 632,3.

Следующие соединения получали подобно примеру 5 с соответствующими замещающими реагентами и субстратами на разных стадиях. В некоторых примерах дополнительное снятие защитных групп необходимо на заключительной стадии:

№ соединения	MS ($\text{M}+\text{H}$) ⁺
1-128	600,4
1-176	616,5
1-177	602,5
1-183	618,6
1-189	614,4
1-190	630,6
1-210	615,4
1-213	601,4

Пример 6: 6-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-N-[(4,5-дигидро-1H-имидазол-2-ил)метил]-3-(2-этоксипиридин-3-ил)-2-фторбензамид (соединение 1-188)

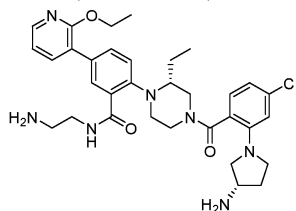


Стадия 6-1 получение 6-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-N-[(4,5-дигидро-1H-имидазол-2-ил)метил]-3-(2-этоксипиридин-3-ил)-2-фторбензамида: к раствору 6-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-3-(2-этоксипиридин-3-ил)-2-фторбензойной кислоты из примера 3, стадия 3-7 (48 мг, 0,082 ммоль) в ACN (1 мл) добавляли HATU (31 мг, 0,082 ммоль) и Et_3N (17 мкл, 0,12 ммоль). После перемешивания в течение 5 мин при к. т. полученный раствор обрабатывали (4,5-дигидро-1H-имидазол-2-ил)метиламина дигидрохлоридом (14 мг, 0,081 ммоль), который предварительно нейтрализовали Et_3N (34 мкл, 0,24 ммоль) в ACN (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 20 мин, разбавляли DCM и промывали H_2O и соевым раствором. Органический слой сушили при помощи безводного Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием DCM/MeOH (100/0 - 85/15) с получением указанного соединения (21 мг, 39%). LCMS ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 661,2.

Следующие соединения получали подобно примеру 6 с соответствующими замещающими реагентами и субстратами на разных стадиях:

№ соединения	MS (M+H) ⁺
1-64	652,4
1-65	652,4
1-66	652,4
1-70	638,2
1-83	641,4
1-84	655,6
1-93	655,1
1-116	673,4
1-125	643,4
1-132	641,3
1-139	656,6
1-140	630,6
1-141	649,5
1-170	657,5
1-178	627,3
1-182	645,4
1-219	675,2
1-224	640,3
1-226	644,5
1-227	658,4
1-234	670,4

Пример 7: N-(2-аминоэтил)-2-[(2R)-4-{2-[(3S)-3-аминопирролидин-1-ил]-4-хлорбензоил}-2-этилпиперазин-1-ил]-5-(2-этоксипиридин-3-ил)бензамид (соединение 1-57)



Стадия 7-1 получение 2-[(3S)-3-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}пирролидин-1-ил]-4-хлорбензойной кислоты: в пробирку под давлением объемом 15 мл помещали раствор метилового сложного эфира 4-хлор-2-фторбензойной кислоты (80 мг, 0,42 ммоль), трет-бутилового сложного эфира пирролидин-3-илкарбаминовой кислоты (118 мг, 0,63 ммоль) и DIEA (0,11 мл, 0,63 ммоль) в DMSO (2 мл). Полученный раствор перемешивали при 140°C в течение 2,5 ч на масляной бане. За ходом реакции наблюдали при помощи LCMS. Полученную смесь охлаждали до к. т. и очищали методом C18 колоночной хроматографии с обращенной фазой с 0,1% TFA-ACN/0,1% TFA-H₂O с получением метилового сложного эфира 2-[(3S)-3-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}пирролидин-1-ил]-4-хлорбензойной кислоты (150 мг, 100%). LCMS (M+H)⁺: 355,3.

В круглодонную колбу объемом 25 мл помещали раствор метилового сложного эфира 2-[(3S)-3-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}пирролидин-1-ил]-4-хлорбензойной кислоты (150 мг, 0,42 ммоль) в H₂O/MeOH/THF (0,6/0,6/1,8 мл). Полученный раствор обрабатывали LiOH моногидратом (170 мг, 4,2 ммоль) и перемешивали всю ночь при 70°C. Реакционную смесь охлаждали до к. т., концентрировали, а затем разбавляли H₂O (~2 мл). Полученный раствор подкисляли 1 н HCl, а затем экстрагировали EtOAc (2×). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили и концентрировали с получением 2-[(3S)-3-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}пирролидин-1-ил]-4-хлорбензойной кислоты (110 мг, 82%). LCMS (M+H)⁺: 341,1.

Стадия 7-2. получение бензил-N-[2-(2-[(2R)-4-{2-[(3S)-3-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}пирролидин-1-ил]-4-хлорбензоил}-2-этилпиперазин-1-ил]-5-(2-этоксипиридин-3-ил)фенил]формамидо)этил]карбамата: в круглодонную колбу объемом 10 мл помещали раствор 2-[(3S)-3-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}пирролидин-1-ил]-4-хлорбензойной кислоты (25 мг, 0,073 ммоль) в ACN (1,0 мл). Раствор обрабатывали NATU (30 мг, 0,079 ммоль) и Et₃N (11 мкл, 0,079 ммоль). После перемешивания в течение 5 мин полученный раствор обрабатывали бензил-N-(2-{[5-(2-этоксипиридин-3-ил)-2-[(2R)-2-этилпиперазин-1-ил]фенил]формамидо)этил]карбаматом (40 мг, 0,073 ммоль) и перемешивали при к. т. в течение 20 мин. Полученную смесь сразу очищали методом C18 колоночной хроматографии с обращенной фазой с 0,1% TFA-ACN/0,1% TFA-H₂O с получением бензил-N-[2-(2-[(2R)-4-{2-[(3S)-3-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}пирролидин-1-ил]-4-хлорбензоил}-2-этилпиперазин-1-ил]-5-(2-этоксипиридин-3-ил)фенил]формамидо)этил]карбамата (30 мг, 48%). LCMS (M+H)⁺: 854,5.

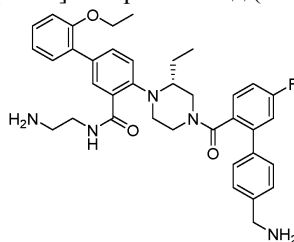
Стадия 7-3, получение N-2-аминоэтил)-2-[(2R)-4-{2-[(3S)-3-аминопирролидин-1-ил]-4-хлорбензоил}-2-этилпиперазин-1-ил]-5-(2-этоксипиридин-3-ил)бензамида: раствор бензил-N-[2-(2-[(2R)-4-{2-[(3S)-3-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}пирролидин-1-ил]-4-хлорбензоил}-2-этилпиперазин-1-ил]-5-(2-этоксипиридин-3-ил)фенил]формамидо)этил]карбамата (28 мг, 0,032 ммоль) и каталитического количества тиаинозола (1~2 капли) в TFA (0,5 мл) перемешивали при 60°C в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и концентрировали. Остаток очищали методом C18 колоночной хрома-

тографии с обращенной фазой с 0,1% TFA-ACN/0,1% TFA-H₂O с получением N-(2-аминоэтил)-2-[(2R)-4-{2-[(3S)-3-аминопирролидин-1-ил]-4-хлорбензоил}-2-этилпиперазин-1-ил]-5-(2-этоксипиридин-3-ил)бензамида (13 мг, 65%). LCMS (M+H)⁺: 620,5.

Следующие соединения получали подобно примеру 7 с соответствующими замещающими реагентами и субстратами на разных стадиях. В некоторых примерах могут быть необходимы дополнительные превращения функциональной группы для введения соответствующего заместителя в арильные кольца. В некоторых примерах катализируемое кислотой снятие защитных групп не требуется на заключительной стадии:

№ соединения	MS (M+H) ⁺
1-40	634,3
1-41	634,2
1-50	668,3
1-51	618,3
1-52	634,3
1-56	618,4
1-67	614,4
1-68	628,6
1-90	646,5
1-94	640,3
1-101	644,6
1-103	644,7
1-104	614,4
1-115	674,4
1-148	618,6
1-180	694,5
1-197	680,4

Пример 8: N-(2-аминоэтил)-4-[(2R)-4-[4'-(аминометил)-5-фтор-[1,1'-бифенил]-2-карбонил]-2-этилпиперазин-1-ил]-2'-этокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамида (соединение 1-17)



Стадия 8-1, получение бензил-N-[2-(4-[(2R)-4-(2-бром-4-фторбензоил)-2-этилпиперазин-1-ил]-2'-этокси-[1,1'-бифенил]-3-ил} формамидо)этил]карбамат: в круглодонную колбу объемом 10 мл помещали раствор 2-бром-4-фторбензойной кислоты (40 мг, 0,18 ммоль) в ACN (2,0 мл). Раствор обрабатывали НАТУ (76 мг, 0,2 ммоль) и Et₃N (36 мкл, 0,27 ммоль). После перемешивания в течение 5 мин полученный раствор обрабатывали бензил-N-[2-(4-[(2R)-2-этилпиперазин-1-ил]-[1,1'-бифенил]-3-ил} формамидо)этил]карбамата трифторацетатом (120 мг, 0,18 ммоль) и перемешивали при к. т. в течение 20 мин. Полученную смесь сразу очищали методом С18 колоночной хроматографии с обращенной фазой с элюированием 0,1% TFA-ACN/0,1% TFA-H₂O с получением бензил-N-[2-(4-[(2R)-4-(2-бром-4-фторбензоил)-2-этилпиперазин-1-ил]-2'-этокси-[1,1'-бифенил]-3-ил} формамидо)этил]карбамата (54 мг, 41%). LCMS (M+H)⁺: 731,5.

Стадия 8-2, получение бензил-N-[2-(4-[(2R)-4-[4'-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил]-5-фтор-[1,1'-бифенил]-2-карбонил]-2-этилпиперазин-1-ил]-2'-этокси-[1,1'-бифенил]-3-ил} формамидо)этил]карбамата: в пробирку под давлением объемом 15 мл помещали бензил-N-[2-(4-[(2R)-4-(2-бром-4-фторбензоил)-2-этилпиперазин-1-ил]-2'-этокси-[1,1'-бифенил]-3-ил} формамидо)этил]карбамат (50 мг, 0,068 ммоль), [4-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил]фенилбороновую кислоту (35 мг, 0,14 ммоль), PdCl₂(t-Bu₂PPhNMe₂)₂ (5 мг, 0,007 ммоль), K₂CO₃ (19 мг, 0,14 ммоль) и диоксан/H₂O (2 мл/0,2 мл). Полученный раствор дегазировали N₂ в течение 5 мин, а затем закупоривали пробкой. Реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 2 часов на масляной бане. Полученную смесь охлаждали до к. т., разбавляли ЕЮ Ас и промывали 1 н HCl и соевым раствором. Органический слой сушили над безводным MgSO₄ и концентрировали. Остаток очищали методом С18 колоночной хроматографии с обращенной фазой с элюированием 0,1% TFA-ACN/0,1% TFA-H₂O с получением бензил-N-[2-(4-[(2R)-4-[4'-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил]-5-фтор-[1,1'-бифенил]-2-карбонил]-2-этилпиперазин-1-ил]-2'-этокси-[1,1'-бифенил]-3-ил} формамидо)этил]карбамата (43 мг, 74%). LCMS (M+H)⁺: 858,8.

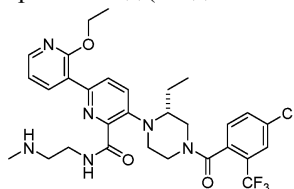
Стадия 8-3, получение N-(2-аминоэтил)-4-[(2R)-4-[4'-(аминометил)-5-фтор-[1,1'-бифенил]-2-карбонил]-2-этилпиперазин-1-ил]-2'-этокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамида: раствор бензил-N-[2-(4-[(2R)-4-[4'-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил]-5-фтор-[1,1'-бифенил]-2-карбонил]-2-этилпиперазин-1-ил]-2'-этокси-[1,1'-бифенил]-3-ил} формамидо)этил]карбамата (43 мг, 0,050 ммоль) и каталитического количества тиоанизола (1~2 капли) в TFA (0,5 мл) перемешивали при 60°C в течение 30

мин. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и концентрировали. Остаток очищали методом C18 колоночной хроматографии с обращенной фазой с элюированием 0,1% TFA-ACN/0,1% TFA-H₂O с получением N-(2-аминоэтил)-4-[(2R)-4-[4'-(аминометил)-5-фтор-[1,1'-бифенил]-2-карбонил]-2-этилпиперазин-1-ил]-2'-этокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамида (22 мг, 71%). LCMS (M+H)⁺: 624,4.

Следующие соединения получали подобно примеру 8 с соответствующими замещающими реагентами и субстратами на разных стадиях. В некоторых примерах может быть необходимо CN-восстановление для введения бензиламина на заключительной стадии:

№ соединения	MS (M+H) ⁺
1-18	620,5
1-24	606,3
1-26	624,4
1-27	638,5
1-36	625,6
1-44	639,4
1-75	612,3
1-85	612,4

Пример 9. 5-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-2'-этокси-N-[2-(метиламино)этил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамида (соединение 1-135)



Стадия 9-1, получение 2'-этокси-5-фтор-[2,3'-бипиридин]-6-карбонитрила: к раствору смеси 6-бром-3-фторпиридин-2-карбонитрила и 6-хлор-3-фторпиридин-2-карбонитрила (4:1 соотношение, 1,0 эквив., 1,0 ммоль, 200 мг) в диоксане (4 мл) добавляли Pd(Amphos)Cl₂ (0,025 эквив., 0,025 ммоль, 18 мг), 2-этоксипиридин-3-илбороновую кислоту (2,0 эквив., 2,0 ммоль, 334 мг), K₂CO₃ (2,2 эквив., 2,2 ммоль, 304 мг) и воду (0,4 мл). Полученный раствор продували азотом и нагревали при 100°C в течение 1 ч. При помощи LCMS наблюдали полный расход исходного вещества и образование требуемого продукта. Такую реакцию повторяли в масштабе 5,0 ммоль при подобных условиях. Эти две партии реакционной смеси объединяли, разбавляли этилацетатом (50 мл), промывали водой и солевым раствором, сушили при помощи безводного Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Оставшийся остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с элюированием EtOAc/гексаном (0-50%) с получением 1,7 г (>100%) требуемого продукта, содержащего неопределенные примеси. LCMS (M+H)⁺ = 244,1.

Стадия 9-2, получение трет-бутил(3R)-4-{6-циано-2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-3-этилпиперазин-1-карбоксилата: к раствору 2'-этокси-5-фтор-[2,3'-бипиридин]-6-карбонитрила (1,0 эквив., 6,0 ммоль, 1,7 г) в DMSO (10 мл) добавляли трет-бутил(3R)-3-этилпиперазин-1-карбоксилат (1,5 эквив., 9,0 ммоль, 1,9 г) и DIEA (2,0 эквив., 12 ммоль, 2,0 мл). Полученный раствор продували азотом и нагревали при 140°C в течение 2 суток. При помощи LCMS наблюдали образованный требуемый продукт, но Вос защитная группа была частично утрачена. Таким образом, реакционную смесь охлаждали до к. т., а затем добавляли DIPEA (2,0 эквив., 12 ммоль, 2,0 мл) и ди-трет-бутилдикарбонат (2,0 эквив., 12 ммоль, 2,75 ммоль) и перемешивали в течение 1 ч. Затем реакционный раствор разбавляли этилацетатом (50 мл), промывали водой и солевым раствором, сушили при помощи безводного Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали методом C18 колоночной хроматографии с обращенной фазой с элюированием MeCN/водой (5-100%). Чистые фракции объединяли, нейтрализовали насыщенным NaHCO₃ и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили MgSO₄, концентрировали и сушили под высоким вакуумом с получением 1,20 г (46%) требуемого продукта. LCMS (M+H)⁺ = 438,3.

Стадия 9-3, получение 2'-этокси-5-[(2R)-2-этилпиперазин-1-ил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбонитрила трифторацетата: к раствору трет-бутил(3R)-4-{6-циано-2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-3-этилпиперазин-1-карбоксилата (1,0 эквив., 0,73 ммоль, 320 мг) в DCM (3,0 мл) добавляли TFA (1,0 мл). Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта (560 мг) в виде соли TFA. Это вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. LCMS (M+H)⁺ = 338,4.

Стадия 9-4, получение 5-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-6-карбонитрила: к раствору 2'-этокси-5-[(2R)-2-этилпиперазин-1-ил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбонитрила трифторацетата (560 мг неочищенного, 0,73 ммоль) в DMF (3,0 мл) добавляли DIEA (1,06 мл, 4,38 ммоль, 6,0 экв.), NATU (570 мг, 1,5 ммоль, 2,0 экв.) и 2-трифторметил-4-хлорбензойную кислоту (224 мг, 1,0 ммоль, 1,35 экв.). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 10 мин и при помощи LCMS наблюдали полный расход исходного вещества. Реакционный раствор

разбавляли этилацетатом (50 мл), промывали водой и соевым раствором, безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с элюированием EtOAc /гексаном (0-50%) с получением 230 мг (58%) требуемого продукта. LCMS $(\text{M}+\text{H})^+ = 544,3$.

Стадия 9-5, получение 5-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-6-карбоновой кислоты: к раствору 5-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-6-карбонитрила (27 мг, 0,05 ммоль) в EtOH (0,25 мл) добавляли KOH (85%, 28 мг, 0,50 ммоль, 10 экв.) и воду (0,25 мл). Полученную смесь нагревали при 100°C всю ночь. Реакционную смесь охлаждали до к. т., разбавляли этилацетатом (10 мл), промывали насыщенным NaHSO_4 (5,0 мл) и соевым раствором, сушили и концентрировали с получением 26 мг неочищенного указанного соединения. Это вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. LCMS $(\text{M}+\text{H})^+ = 563,3$.

Стадия 9-6, получение трет-бутил-N-[2-(5-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-6-ил}формамидо)этил]-N-метилкарбамата: N к раствору 5-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-6-карбоновой кислоты (26 мг, 0,05 ммоль) в DMF (0,5 мл) добавляли DIEA (0,10 мл, 0,55 ммоль, 11 экв.), NATU (38 мг, 0,10 ммоль, 2,0 экв.) и 1-бос-1-метилэтилендиамин (19 мг, 0,10 ммоль, 2,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 0,5 ч. Неочищенный реакционный раствор очищали методом C18 колоночной хроматографии с обращенной фазой с элюированием MeCN /водой (5-100%). Чистые фракции объединяли, нейтрализовали насыщенным NaHCO_3 и NaCl , экстрагировали этилацетатом и сушили MgSO_4 . Органический слой концентрировали и сушили под высоким вакуумом с получением 15 мг (47%) требуемого продукта. LCMS $(\text{M}+\text{H})^+ = 719,3$.

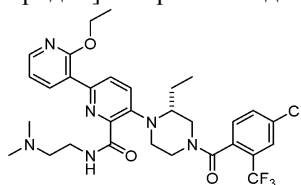
Стадия 9-7 получение 5-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-2'-этокси-N-[2-(метиламино)этил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамида: к раствору трет-бутил-N-[2-(5-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-6-ил}формамидо)этил]-N-метилкарбамата (15 мг, 0,021 ммоль) в DCM (0,5 мл) добавляли TFA (0,2 мл). Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 0,5 ч. Реакционную смесь концентрировали и очищали методом C18 колоночной хроматографии с обращенной фазой с элюированием MeCN /водой (5-60%). Чистые фракции объединяли, нейтрализовали насыщенным NaHCO_3 и NaCl , экстрагировали этилацетатом и сушили MgSO_4 . Органический слой концентрировали и сушили под высоким вакуумом с получением 9 мг (70%) требуемого продукта. LCMS $(\text{M}+\text{H})^+ = 619,4$.

Следующие соединения получали подобно примеру 9 с соответствующими замещающими реагентами и субстратами на разных стадиях. В некоторых примерах могут быть необходимы дополнительные превращения функциональной группы для введения соответствующего заместителя в арильные кольца. В некоторых примерах дополнительное снятие защитных групп не требуется на заключительных стадиях.

№ соединения	MS $(\text{M}+\text{H})^+$
1-136	602,6
1-137	629,6
1-149	632,3
1-151	631,4
1-167	615,4
1-171	576,4
1-172	594,5
1-181	630,6
1-185	600,4
1-187	616,6
1-194	603,4
1-195	595,3
1-205	617,4
1-206	644,4
1-208	618,6
1-209	630,5
1-211	617,5

1-214	631,4
1-215	645,5
1-218	607,3
1-220	616,3
1-221	630,5
1-222	631,3
1-223	645,4
1-230	628,4
1-231	645,3
1-232	645,5
1-233	642,4
1-236	627,4
1-237	641,4
1-239	642,5
1-240	628,5
1-242	642,5
1-243	656,5
1-244	628,4
1-245	642,4
1-246	614,3
1-247	628,4
1-249	656,6
1-256	642,4
1-257	656,6
1-268	646,3
1-269	632,3
1-272	632,1
1-275	649,3
1-276	649,5
1-289	646,4
1-290	660,5
1-291	646,5
1-296	660,3
1-303	581,2

Пример 10. 5-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-N-[2-(диметиламино)этил]-2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамида ацетат (соединение 1-150)



Стадия 10-1, получение 5-[(2R)-4-[(трет-бутоксикарбонил]-2-этилпиперазин-1-ил]-2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-6-карбоновой кислоты: к раствору трет-бутил(3R)-4-{6-циано-2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил}-3-этилпиперазин-1-карбоксилата из примера 9, стадия 9-2 (271 мг, 0,62 ммоль) в EtOH (3 мл) добавляли KOH (85%, 409 мг, 6,2 ммоль, 10 экв.) и воду (3,0 мл). Полученную смесь нагревали при 100°C всю ночь. Реакционную смесь охлаждали до к. т., разбавляли этилацетатом (10 мл), промывали насыщенным NaHSO₄ (10 мл) и соевым раствором, сушили и концентрировали с получением 283 мг неочищенного указанного соединения. Это вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. LCMS (M+H)⁺ = 457,3.

Стадия 10-2, получение трет-бутил(3R)-4-(6-{[2-(диметиламино)этил]карбамоил}-2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил)-3-этилпиперазин-1-карбоксилата: к раствору 5-[(2R)-4-[(трет-бутоксикарбонил]-2-этилпиперазин-1-ил]-2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-6-карбоновой кислоты (283 мг, 0,619 ммоль) в DMF (5,0 мл) добавляли HATU (353 мг, 0,93 ммоль, 1,5 экв.), DIEA (0,31 мл, 1,86 ммоль, 3,0 экв.) и N,N-диметилендиамин (84 мг, 0,93 ммоль, 1,5 экв.). Полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 0,5 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали водой и соевым раствором, сушили Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с элюированием MeOH/DCM (0-15%) с получением 396 мг требуемого продукта в виде коричневого масла. LCMS (M+H)⁺ = 527,4.

Стадия 10-3, получение N-[2-(диметиламино)этил]-2'-этокси-5-[(2R)-2-этилпиперазин-1-ил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамида: к раствору трет-бутил(3R)-4-(6-{[2-(диметиламино)этил]карбамоил}-2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил)-3-этилпиперазин-1-карбоксилата (396 мг, 0,75 ммоль) в DCM (4,0 мл) добавляли TFA (2,0 мл). Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 0,5 ч и концентрировали в вакууме. Остаток нейтрализовали насыщенным NaHCO₃, экстрагировали этилацетатом, сушили Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с элюированием MeOH/DCM (0-20%) с получением 201 мг (64%) требуемого продукта в виде коричневого масла. LCMS (M+H)⁺ = 427,4.

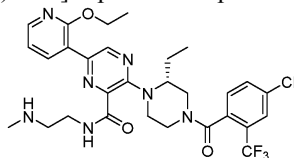
Стадия 10-4, получение 5-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-N-[2-(диметиламино)этил]-2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамида ацетата: к раствору N-[2-(диметиламино)этил]-2'-этокси-5-[(2R)-2-этилпиперазин-1-ил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамида (89 мг,

0,20 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли HATU (91 мг, 0,24 ммоль, 1,2 экв.), DIEA (0,092 мл, 0,50 ммоль, 2,5 экв.) и 2-трифторметил-4-хлорбензойную кислоту (45 мг, 0,20 ммоль, 1,0 экв.). Полученную смесь нагревали при 50°C в течение 0,5 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали водой и соевым раствором, сушили Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с элюированием MeOH/DCM (0-9%). Чистые фракции объединяли и концентрировали HOAc (0,1 мл) с получением 90 мг (64%) требуемого продукта. LCMS $(\text{M}+\text{H})^+ = 633,4$.

Следующие соединения получали подобно примеру 10 с соответствующими замещающими реагентами и субстратами на разных стадиях. В некоторых примерах дополнительное снятие защитных групп требовалось на заключительной стадии.

№ соединения	MS $(\text{M}+\text{H})^+$
1-158	590,1
1-169	629,5
1-196	609,3
1-207	644,5
1-225	629,3
1-253	641,1
1-254	627,4
1-258	629,4
1-259	611,2
1-260	602,4
1-266	615,2
1-267	597,2
1-277	588,2

Пример 11: 3-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-6-(2-этоксипиридин-3-ил)-N-[2-(метиламино)этил]пиперазин-2-карбоксамид (соединение 3-8)



Стадия 11-1, получение метил-6-бром-3-[(2R)-4-[(трет-бутоксикарбонил]-2-этилпиперазин-1-ил]пиперазин-2-карбоксилата: в пробирку под давлением объемом 15 мл помещали сложный метиловый эфир 6-бром-3-хлорпиперазин-2-карбоновой кислоты (300 мг, 1,19 ммоль), трет-бутил(3R)-3-этилпиперазин-1-карбоксилат (370 мг, 1,72 ммоль, 1,4 эквив.), DIEA (0,3 мл, 1,78 ммоль, 1,5 эквив.) и DMSO (6 мл). Полученный раствор перемешивали при 140°C в течение 1 ч, охлаждали до к. т. и разбавляли EtOAc (~15 мл). Органический слой промывали 1 н HCl (2×) и соевым раствором (1×), сушили безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали методом C18 колоночной хроматографии с обращенной фазой с элюированием 0,1% TFA-ACN/0,1% TFA- H_2O . Выделяли 140 мг (27%) метил-6-бром-3-[(2R)-4-[(трет-бутоксикарбонил]-2-этилпиперазин-1-ил]пиперазин-2-карбоксилата. LCMS $(\text{M}+\text{H})^+ : 429,3$.

Стадия 11-2, получение метил-3-[(2R)-4-[(трет-бутоксикарбонил]-2-этилпиперазин-1-ил]-6-(2-этоксипиридин-3-ил)пиперазин-2-карбоксилата: в пробирку под давлением объемом 15 мл помещали 6-бром-3-[(2R)-4-[(трет-бутоксикарбонил]-2-этилпиперазин-1-ил]пиперазин-2-карбоксилат (100 мг, 0,23 ммоль), 2-этоксипиридин-3-бороновую кислоту (78 мг, 0,46 ммоль), $\text{PdCl}_2(\text{t-Bu}_2\text{PPhNMe}_2)_2$ (24 мг, 0,033 ммоль), K_2CO_3 (64 мг, 0,46 ммоль) и диоксан/ H_2O (2,5 мл/0,25 мл). Полученный раствор дегазировали N_2 в течение 5 мин, а затем закупоривали пробкой. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 1 ч на масляной бане. Полученную смесь охлаждали до к. т., разбавляли EtOAc и промывали 1 н HCl и соевым раствором. Органический слой сушили с безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали методом C18 колоночной хроматографии с обращенной фазой с элюированием 0,1% TFA-ACN/0,1% TFA- H_2O с получением метил-3-[(2R)-4-[(трет-бутоксикарбонил]-2-этилпиперазин-1-ил]-6-(2-этоксипиридин-3-ил)пиперазин-2-карбоксилата (85 мг, 77%). LCMS $(\text{M}+\text{H})^+ : 472,3$.

Стадия 11-3, получение 3-[(2R)-4-[(трет-бутоксикарбонил]-2-этилпиперазин-1-ил]-6-(2-этоксипиридин-3-ил)пиперазин-2-карбоновой кислоты: к раствору метил-3-[(2R)-4-[(трет-бутоксикарбонил]-2-этилпиперазин-1-ил]-6-(2-этоксипиридин-3-ил)пиперазин-2-карбоксилата (85 мг, 0,18 ммоль) в MeOH/ H_2O /THF (1/1/3 мл) добавляли гидрат гидроксида лития (108 мг, 15 экв.). Полученный раствор перемешивали при к. т. в течение 3 часов. После удаления летучего растворителя водный остаток разбавляли H_2O (~3 мл), а затем подкисляли 1 н HCl. Полученный водный слой экстрагировали DCM (3×). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили с безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением 3-[(2R)-4-[(трет-бутоксикарбонил]-2-этилпиперазин-1-ил]-6-(2-этоксипиридин-3-ил)пиперазин-2-карбоновой кислоты (75 мг, 91%). LCMS $(\text{M}+\text{H})^+ : 458,3$.

Стадия 11-4, получение 6-(2-этоксипиридин-3-ил)-3-[(2R)-2-этилпиперазин-1-ил]пиазин-2-карбоновой кислоты: раствор 3-[(2R)-4-[(трет-бутоксикарбонил)-2-этилпиперазин-1-ил]-6-(2-этоксипиридин-3-ил)пиазин-2-карбоновой кислоты (75 мг, 0,16 ммоль) в TFA (0,2 мл)/DCM (0,6 мл) перемешивали при к. т. в течение 1,5 ч. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток (~100%) разбавляли ACN (1 мл) и нейтрализовали Et₃N, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. LCMS (M+H)⁺: 358,2.

Стадия 11-5, получение 3-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-6-(2-этоксипиридин-3-ил)пиазин-2-карбоновой кислоты: к раствору 4-хлор-2-(трифторметил)бензойной кислоты (45 мг, 0,2 ммоль, 1,33 экв.) в ACN (1 мл) добавляли HATU (75 мг, 0,2 ммоль), а затем Et₃N (40 мкл, 0,35 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 5 мин при к. т. и обрабатывали 6-(2-этоксипиридин-3-ил)-3-[(2R)-2-этилпиперазин-1-ил]пиазин-2-карбоновой кислотой (~55 мг, 0,15 ммоль, 1 экв.), полученной из предыдущей стадии. Полученный раствор перемешивали в течение 20 мин при комнатной температуре и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом C18 колоночной хроматографии с обращенной фазой с элюированием 0,1% TFA-ACN/0,1% TFA-H₂O с получением 3-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-6-(2-этоксипиридин-3-ил)пиазин-2-карбоновой кислоты (55 мг, 64%). LCMS (M+H)⁺: 564,5.

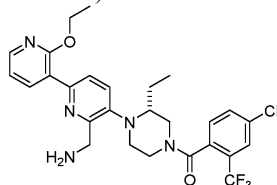
Стадия 11-6, получение трет-бутил-N-[2-({3-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-6-(2-этоксипиридин-3-ил)пиазин-2-ил}формамидо)этил]-N-метилкарбамата: в сосуд объемом 10 мл помещали 3-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-6-(2-этоксипиридин-3-ил)пиазин-2-карбоновую кислоту (30 мг, 0,053 ммоль, 1,00 экв.), HATU (21 мг, 0,056 ммоль), Et₃N (11 мкл, 0,08 ммоль) и ACN (1 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 5 мин при к. т. и обрабатывали трет-бутил-N-(2-аминоэтил)-N-метилкарбаматом (11 мг, 0,063 ммоль, 1,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин при комнатной температуре и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом C18 колоночной хроматографии с обращенной фазой с элюированием 0,1% TFA-ACN/0,1% TFA-H₂O с получением трет-бутил-N-[2-({3-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-6-(2-этоксипиридин-3-ил)пиазин-2-ил}формамидо)этил]-N-метилкарбамата (18 мг, 47%). LCMS (M+H)⁺: 720,3.

Стадия 11-7, получение 3-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-6-(2-этоксипиридин-3-ил)-N-[2-(метиламино)этил]пиазин-2-карбоксамида: раствор трет-бутил-N-[2-({3-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-6-(2-этоксипиридин-3-ил)пиазин-2-ил}формамидо)этил]-N-метилкарбамата (18 мг, 0,025 ммоль) в TFA (0,2 мл)/DCM (0,6 мл) перемешивали при к. т. в течение 1,5 ч. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом C18 колоночной хроматографии с обращенной фазой с элюированием 0,1% TFA-ACN/0,1% TFA-H₂O с получением 3-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-6-(2-этоксипиридин-3-ил)-N-[2-(метиламино)этил]пиазин-2-карбоксамида (10 мг, 67%). LCMS (M+H)⁺: 620,4.

Следующие соединения получали подобно примеру 11 с соответствующими замещающими реагентами и субстратами на разных стадиях. В некоторых примерах дополнительное снятие защитных групп не требуется на заключительной стадии.

№ соединения	MS (M+H) ⁺
3-7	634,2

Пример 12: 1-{5-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-6-ил}метаноламин (соединение 2-13)

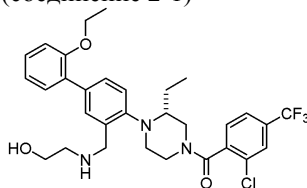


Стадия 12-1, получение 1-{5-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-6-ил}метаноламина: к раствору 5-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-6-карбонитрила из примера 9, стадия 9-4 (65 мг, 0,12 ммоль) в MeOH (1,0 мл) добавляли NiCl₂ (8,0 мг, 0,06 ммоль, 0,5 экв.) и NaBH₄ (36 мг, 0,96 ммоль, 8,0 экв.) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при той же температуре в течение 15 мин и при помощи анализа LCMS наблюдали приблизительно 40% превращения в требуемый продукт. При 0°C добавляли дополнительное количество NiCl₂ (0,5 эквив., 0,06 ммоль, 8,0 мг) и NaBH₄ (8,0 эквив., 0,96 ммоль, 36 мг) и полученную смесь перемешивали еще 15 мин. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным NH₄Cl. Органический слой сушили и концентрировали. Остаток очищали методом C18 колоночной хроматографии с обращенной фазой с элюированием с MeCN/водой (5-60%). Чистые фракции объединяли, нейтрализовали насыщенным NaHCO₃ и NaCl, экстрагировали этилацетатом и сушили с MgSO₄. Органический слой концентрировали и сушили под высоким вакуумом с получением 8 мг (12%) требуемого продукта. LCMS (M+H)⁺ = 548,3.

Следующие соединения получали подобно примеру 12 с соответствующими замещающими реагентами и субстратами на разных стадиях. В некоторых примерах могут быть необходимы дополнительные превращения функциональной группы для введения соответствующего заместителя в арильные кольца.

№ соединения	MS (M+H) ⁺
2-3	532,2
2-4	576,4
2-5	560,2
2-6	562,4
2-7	528,2
2-8	532,2
2-9	547,3
2-10	568,5
2-11	515,3
2-12	547,3
2-14	494,3
2-15	548,2
2-16	562,3
2-17	498,2
2-18	515,3
2-19	500,3
2-20	531,9
2-22	532,1
2-23	546,3
2-24	572,3
2-25	558,1
2-26	544,3
2-27	526,3
2-28	544,3
2-29	544,4

Пример 13: 2-[(4-[(2R)-4-[2-хлор-4-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-2'-этокси-[1,1'-бифенил]-3-ил}метил)амино]этан-1-ол (соединение 2-1)



Стадия 13-1, получение трет-бутил(3R)-4-[2'-этокси-3-(метоксикарбонил)-[1,1'-бифенил]-4-ил]-3-этилпиперазин-1-карбоксилата: в пробирку под давлением объемом 8 мл помещали трет-бутил(3R)-4-[4-бром-2-(метоксикарбонил)фенил]-3-этилпиперазин-1-карбоксилат из примера 1, стадия 1,3 (80 мг, 0,19 ммоль), (2-этоксифенил)бороновую кислоту (46,6 мг, 0,28 ммоль), Pd₂(dba)₃CHCl₃ (19,4 мг, 0,02 ммоль), P(t-Bu)₃.HBF₄ (5,4 мг, 0,02 ммоль), K₃PO₄ (119,2 мг, 0,56 ммоль) и толуол/H₂O (1 мл/0,1 мл). Полученный раствор дегазировали в течение 5 мин N₂, закупоривали и перемешивали при 70°C в течение 2 часов на масляной бане. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и концентрировали в вакууме. Остаток вносили в колонку с силикагелем с элюированием этилацетатом/петролевым эфиром (1:1). Выделяли 80 мг (91%) требуемого продукта. LCMS (M+H)⁺ = 469,1.

Стадия 13-2, получение трет-бутил(3R)-4-[2'-этокси-3-(гидроксиметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил]-3-этилпиперазин-1-карбоксилата: к гетерогенному раствору трет-бутил(3R)-4-[2'-этокси-3-(гидроксиметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил]-3-этилпиперазин-1-карбоксилата (60 мг, 0,13 ммоль) и NiCl₂ (16,6 мг, 0,13 ммоль) в MeOH (1,0 мл) добавляли NaBH₄ (48,4 мг, 1,28 ммоль, 10 экв.) при к. т. Полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т., разбавляли H₂O и экстрагировали этилацетатом (3×). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали с получением 60 мг (~100%) требуемого продукта. LCMS (M+H)⁺ = 441,3.

Стадия 13-3, получение трет-бутил(3R)-4-[2'-этокси-3-формил-[1,1'-бифенил]-4-ил]-3-этилпиперазин-1-карбоксилата: раствор трет-бутил(3R)-4-[2'-этокси-3-(гидроксиметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил]-3-этилпиперазин-1-карбоксилата (90 мг, 0,2 ммоль) и IBX (171,6 мг, 0,62 ммоль) в ACN (2 мл) перемешивали при к. т. в течение 1 ч. После удаления твердых веществ фильтрацией фильтрат концентрировали в вакууме с получением неочищенного требуемого продукта (90 мг, ~100%), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. LCMS (M+H)⁺ = 439,3.

Стадия 13-4, получение трет-бутил(3R)-4-[3-({2-(бензилокси)этил}амино)метил]-2'-этокси-[1,1'-бифенил]-4-ил]-3-этилпиперазин-1-карбоксилата: к раствору трет-бутил(3R)-4-[2'-этокси-3-формил-[1,1'-бифенил]-4-ил]-3-этилпиперазин-1-карбоксилата (30 мг, 0,07 ммоль) и 2-(бензилокси)этанол-1-амина (21 мг, 0,14 ммоль) в DCM (2,0 мл) добавляли NaBH(OAc)₃ (44 мг, 0,21 ммоль, 3 экв.). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 30 мин и разбавляли H₂O (20 мл). Полученный раствор экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали с получением требуемого продукта (25 мг, 64%). LCMS (M+H)⁺ = 574,4.

Стадия 13-5, получение [2-(бензилокси)этил]({2'-этокси-4-[(2R)-2-этилпиперазин-1-ил]-[1,1'-

бифенил]-3-ил}метил)аминтрифторацетата: к раствору трет-бутил(3R)-4-[3-({[2-(бензилокси)этил]амино}метил)-2'-этокси-[1,1'-бифенил]-4-ил]-3-этилпиперазин-1-карбоксилата (25 мг, 0,04 ммоль) в DCM (2,0 мл) добавляли TFA (1 мл). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч и концентрировали в вакууме. Это приводило к требуемому продукту (25 мг, 98%) в виде соли TFA. LCMS (M+H)⁺ = 474,3.

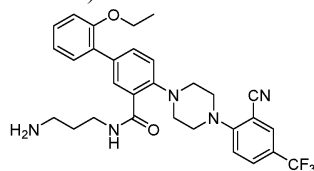
Стадия 13-6, получение [2-(бензилокси)этил]({4-[(2R)-4-[2-хлор-4-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-2'-этокси-[1,1'-бифенил]-3-ил}метил)амин: к раствору 2-хлор-4-(трифторметил)бензойной кислоты (2 мг, 0,01 ммоль, 0,3 экв.), HATU (5,7 мг, 0,01 ммоль, 0,3 экв.) и [2-(бензилокси)этил]({2'-этокси-4-[(2R)-2-этилпиперазин-1-ил]-[1,1'-бифенил]-3-ил}метил)аминтрифторацетата (17,5 мг, 0,03 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли DIEA (11,6 мг, 0,09 ммоль, 3 экв.). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч и разбавляли H₂O (20 мл). Полученный раствор экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием DCM/MeOH (10/1) с получением требуемого продукта (20 мг, 38%). LCMS (M+H)⁺ = 680,2.

Стадия 13-7, получение 2-[(4-[(2R)-4-[2-хлор-4-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-2'-этокси-[1,1'-бифенил]-3-ил}метил)амино]этан-1-ол трифторацетата: раствор [2-(бензилокси)этил]({4-[(2R)-4-[2-хлор-4-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-2'-этокси-[1,1'-бифенил]-3-ил}метил)амин (20 мг, 0,03 ммоль) в TFA (1,0 мл) перемешивали при 80°C в течение 3 часов. Полученную смесь охлаждали до к. т. и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом преп-HPLC при следующих условиях: SunFire Prep C18 OBD колонка; подвижная фаза, фаза А: вода (0,05% TFA); фаза В: ACN (31% вплоть до 45% за 6 мин); скорость потока: 20 мл/мин; детектор, 220 и 254 нм. 3,9 мг (19%) требуемого продукта выделяли в виде соли TFA. LCMS (M+H)⁺ = 590,2.

Следующие соединения получали подобно примеру 13 с соответствующими замещающими реагентами и субстратами на разных стадиях. В некоторых примерах дополнительное снятие защитных групп не требовалось на заключительной стадии.

№ соединения	MS (M+H) ⁺
2-2	604,3
2-21	588,4

Пример 14: N-(3-аминопропил)-4-{4-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]пиперазин-1-ил}-2'-этокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид (соединение 3-2)



Стадия 14-1, получение трет-бутил-4-[4-бром-2-(метоксикарбонил)фенил]пиперазин-1-карбоксилата: к раствору трет-бутилпиперазин-1-карбоксилата (1,600 г, 8,588 ммоль) и метил-4-бром-2-фторбензоата (1,000 г, 4,292 ммоль) в DMSO (5 мл) добавляли DIEA (2,20 мл, 12,6 ммоль). Смесь нагревали при 130°C в течение 1 суток. Смесь распределяли между водой и DCM и органический слой отделяли и концентрировали. Остаток очищали методом C18 колоночной хроматографии с обращенной фазой с получением указанного соединения (0,5088 г, 30% выход) в виде средне-коричневого твердого вещества. MS (M+H)⁺: 399,2. Гидролизованную кислоту (0,7537 г, 46% выход) также выделяли в виде светло-коричневого твердого вещества. LCMS (M+H)⁺ = 385,3.

Стадия 14-2, получение метил-5-бром-2-(пиперазин-1-ил)бензоата гидрохлорида: к раствору трет-бутил-4-[4-бром-2-(метоксикарбонил)фенил]пиперазин-1-карбоксилата (508,8 мг, 1,274 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли 4 н HCl в диоксане (2,0 мл, 8,0 ммоль). Смесь перемешивали при к. т. в течение 2 часов. Смесь концентрировали досуха с получением указанного соединения в виде светло-желтого твердого вещества. LCMS (M+H)⁺ = 299,2.

Стадия 14-3, получение метил-5-бром-2-{4-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]пиперазин-1-ил}бензоата: к раствору метил-5-бром-2-(пиперазин-1-ил)бензоата гидрохлорида (0,4538 г, 1,352 ммоль) и 2-фтор-5-(трифторметил)бензонитрила (353,0 мг, 1,867 ммоль) в DMSO (3 мл) добавляли DIEA (0,81 мл, 4,7 ммоль). Смесь нагревали при 130°C всю ночь. Смесь очищали методом C18 колоночной хроматографии с обращенной фазой с получением указанного соединения (453 мг, 72% выход) в виде желтого твердого вещества. LCMS (M+H)⁺ = 468,3.

Стадия 14-4, получение 5-бром-2-{4-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]пиперазин-1-ил}бензойной кислоты: к раствору метил-5-бром-2-{4-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]пиперазин-1-ил}бензоата (453 мг, 0,967 ммоль) в смеси растворителей THF:MeOH:H₂O (6:2:2 мл) добавляли LiOH·H₂O (406 мг, 9,67 ммоль).

Смесь перемешивали при к. т. в течение 4 ч. После удаления летучего растворителя водный остаток разбавляли водой и подкисляли 1 н HCl (водн.) до значения pH 2-3. Твердое вещество собирали вакуум-

ной фильтрацией и промывали водой и сушили с получением указанного соединения (421 мг, 96% выход) в виде желтого твердого вещества. LCMS (M+H)⁺ = 454,1.

Стадия 14-5, получение трет-бутил-N-{3-[(5-бром-2-{4-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]пиперазин-1-ил}фенил)формамидо]пропил}карбамата: к раствору 5-бром-2-{4-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]пиперазин-1-ил}бензойной кислоты (201,9 мг, 0,4444 ммоль) и HATU (220 мг, 0,579 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли DIEA (0,15 мл, 0,86 ммоль). После перемешивания при к. т. в течение 5 мин полученный раствор обрабатывали трет-бутил-N-(3-аминопропил)карбаматом (126,5 мг, 0,7262 ммоль) и перемешивали при к. т. в течение 5 мин. Реакционную смесь очищали методом C18 колоночной хроматографии с обращенной фазой с получением указанного соединения (198,7 мг, 73% выход) в виде грязно-белого твердого вещества. LCMS (M+H)⁺ = 610,3.

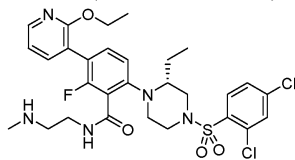
Стадия 14-6, получение трет-бутил-N-{3-[(4-{4-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]пиперазин-1-ил}-2'-этокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)формамидо]пропил}карбамата: к смеси трет-бутил-N-{3-[(5-бром-2-{4-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]пиперазин-1-ил}фенил)формамидо]пропил}карбамата (20,0 мг, 0,0328 ммоль), 2-этоксифенилбороновой кислоты (10,9 мг, 0,0657 ммоль), Pd[t-Bu₂P(4-NMe₂C₆H₄)₂Cl₂] (9,2 мг, 0,013 ммоль) и K₂CO₃ (27,2 мг, 0,197 ммоль) в закупоренной пробирке добавляли диоксан (2 мл) и H₂O (0,2 мл). Полученную смесь дегазировали N₂ в течение 10 мин и перемешивали при 100°C в течение 30 мин. Смесь концентрировали и очищали методом C18 колоночной хроматографии с обращенной фазой с получением указанного соединения (18,5 мг, 87% выход) в виде белого твердого вещества. LCMS (M+H)⁺ = 652,5.

Стадия 14-7, получение N-(3-аминопропил)-4-{4-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]пиперазин-1-ил}-2'-этокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамида: к раствору трет-бутил-N-{3-[(4-{4-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]пиперазин-1-ил}-2'-этокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)формамидо]пропил}карбамата (18,5 мг, 0,0284 ммоль) в DCM (0,1 мл) добавляли 4 н HCl в диоксане (0,1 мл, 0,4 ммоль). Смесь перемешивали при к. т. в течение 30 мин. Смесь концентрировали досуха с получением 1 HCl соли указанного соединения, которую растирали в порошок с насыщенным NaHCO₃ (водн.) с получением указанного соединения (12,9 мг, 82% выход) в виде грязно-белого твердого вещества. LCMS (M+H)⁺ = 552,2.

Следующие соединения получали подобно примеру 14 с соответствующими замещающими реагентами и субстратами на разных стадиях:

№ соединения	MS (M+H) ⁺
3-1	544,3

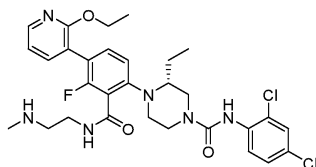
Пример 15: 6-[(2R)-4-(2,4-дихлорбензолсульфонил)-2-этилпиперазин-1-ил]-3-(2-этоксипиридин-3-ил)-2-фтор-N-[2-(метиламино)этил-1-бензамид (соединение 3-3)



Стадия 15-1. Получение бензил-N-[2-[(6-[(2R)-4-(2,4-дихлорбензолсульфонил)-2-этилпиперазин-1-ил]-3-(2-этоксипиридин-3-ил)-2-фторфенил]формамидо]этил]-N-метилкарбамата: в сосуд объемом 8 мл помещали бензил-N-[2-[(3-(2-этоксипиридин-3-ил)-6-[(2R)-2-этилпиперазин-1-ил]-2-фторфенил]формамидо]этил]-N-метилкарбамата трифторацетат (30 мг, 0,027 ммоль), который получали подобным способом, описанным в примере 4, стадии 1 и 2, TEA (8 мг, 0,079 ммоль, 2,98 экв.), 2,4-дихлорбензол-1-сульфонилхлорид (8 мг, 0,033 ммоль, 1,23 экв.) и DCM (2 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при 25°C. Реакционную смесь разбавляли DCM (10 мл) и промывали H₂O (2×20 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Это приводило к 20 мг (неочищенного) указанного соединения в виде грязно-белого масла. LCMS (M+H)⁺ = 772,2.

Стадия 15-2, получение 6-[(2R)-4-(2,4-дихлорбензолсульфонил)-2-этилпиперазин-1-ил]-3-(2-этоксипиридин-3-ил)-2-фтор-N-[2-(метиламино)этил]бензамида: в сосуд объемом 8 мл помещали бензил-N-[2-[(6-[(2R)-4-(2,4-дихлорбензолсульфонил)-2-этилпиперазин-1-ил]-3-(2-этоксипиридин-3-ил)-2-фторфенил]формамидо]этил]-N-метилкарбамат (20 мг, 0,021 ммоль) и трифторуксусную кислоту (2 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при 60°C, охлаждали до к. т. и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в DMF (4 мл) и очищали методом HPLC с обращенной фазой, что приводило к 7,9 мг (56%) указанного соединения в виде соли муравьиной кислоты. LCMS (M+H)⁺ = 638,2.

Пример 16: (3R)-N-(2,4-дихлорфенил)-4-[4-(2-этоксипиридин-3-ил)-3-фтор-2-{2-(метиламино)этил}карбамоил}фенил]-3-этилпиперазин-1-карбоксамида (соединение 3-4)

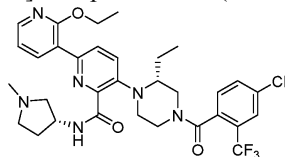


Стадия 16-1, получение фенил-N-(2,4-дихлорфенил)карбамата: в сосуд объемом 8 мл помещали 2,4-дихлоранилин (200 мг, 1,23 ммоль) и THF (5 мл). Полученный раствор обрабатывали NaH (59 мг, 1,47 ммоль, 1,19 экв., 60% чистоты) и перемешивали в течение 20 мин при 0°C. Реакционную смесь обрабатывали фенилхлорформиатом (232 мг, 1,48 ммоль, 1,2 экв.), перемешивали еще 3 часа при 0°C и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием этилацетатом/петролевым эфиром (1:5). Это приводило к 120 мг (34%) указанного соединения в виде желтого масла. LCMS (M+H)⁺ = 282,0.

Стадия 16-2, получение бензил-N-2-([6-[(2R)-4-[(2,4-дихлорфенил)карбамоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-3-(2-этоксипиридин-3-ил)-2-фторфенил]формамидо)этил-N-метилкарбамата: в сосуд объемом 8 мл помещали бензил-N-2-([3-(2-этоксипиридин-3-ил)-6-[(2R)-2-этилпиперазин-1-ил]-2-фторфенил]формамидо)этил-N-метилкарбамата трифторацетат (36 мг, 0,053 ммоль), DCM (2 мл), TEA (16 мг, 0,158 ммоль, 2,97 экв.) и фенил-N-(2,4-дихлорфенил)карбамат (15 мг, 0,053 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при 25°C, разбавляли DCM (10 мл) и промывали водой (2×20 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Это приводило к 30 мг (неочищенного) указанного соединения в виде желтого масла. LCMS (M+H)⁺ = 751,2.

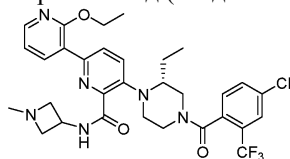
Стадия 16-3, получение (3R)-N-(2,4-дихлорфенил)-4-[4-(2-этоксипиридин-3-ил)-3-фтор-2-[[2-(метиламино)этил]карбамоил]фенил]-3-этилпиперазин-1-карбоксамида: в сосуд объемом 8 мл помещали бензил-N-2-([6-[(2R)-4-[(2,4-дихлорфенил)карбамоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-3-(2-этоксипиридин-3-ил)-2-фторфенил]формамидо)этил-N-метилкарбамат (30 мг, 0,04 ммоль) и TFA (2 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при 60°C, охлаждали до к. т. и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в DMF (4 мл) и очищали методом преп-HPLC при следующих условиях (преп-HPLC-013): колонка, Atlantis Prep T3 OBD колонка, 19×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза, вода (0,1% FA) и ACN (24% фаза B вплоть до 53% за 6 мин); 20 мл/мин. Детектор, УФ 220, 254 нм. Это приводило к 5,6 мг (21%) указанного соединения в виде соли муравьиной кислоты. LCMS (M+H)⁺ = 617,2.

Пример 17: 5-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-2'-этокси-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамида (соединение 1-152)



Стадия 17-1, получение 5-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-2'-этокси-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамида: к раствору 5-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-6-карбоновой кислоты из примера 9, стадия 5 (40 мг, 0,071 ммоль) в ACN (0,5 мл) добавляли HATU (30 мг, 0,078 ммоль, 1,1 экв.) и Et₃N (19 мкл, 2,0 экв.). Полученный раствор перемешивали при к. т. в течение 5 мин и обрабатывали (R)-1-метилпирролидин-3-иламином (10,6 мг, 0,106 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 0,5 ч. Неочищенный реакционный раствор очищали методом C18 колоночной хроматографии с обращенной фазой с элюированием MeCN/водой (5-100%). Объединенные чистые фракции нейтрализовали насыщенным NaHCO₃, удаляли летучий растворитель и экстрагировали DCM (3×). Объединенный органический слой сушили с безводным Na₂SO₄, концентрировали и сушили под высоким вакуумом с получением 25 мг (55%) указанного соединения. LCMS (M+H)⁺ = 645,5.

Пример 18: 5-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-2'-этокси-N-(1-метилазетидин-3-ил)-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамида (соединение 1-212)



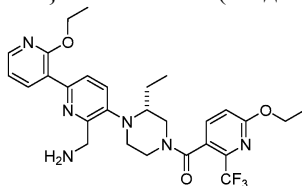
Стадия 18-1, получение 5-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-2'-этокси-N-(1-метилазетидин-3-ил)-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамида: указанное соединение получали способом, подобным описанному в примере 17, начиная с 40 мг (0,071 ммоль) 5-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-6-карбоновой кислоты. Выделяли 20 мг (45%) указанного соединения. LCMS (M+H)⁺ = 631,4.

Следующие соединения получали подобно примеру 18 с соответствующими замещающими реаген-

тами и субстратами на разных стадиях:

№ соединения	MS (M+H) ⁺
1-359	663,3
1-398	671,4

Пример 19: 1-{2'-этокси-5-[(2R)-4-[6-этокси-2-(трифторметил)пиридин-3-карбонил]-2-этилпиперазин-1-ил]-[2,3'-бипиридин]-6-ил} метаноламин (соединение 2-30)



Стадия 19-1, получение 5-[(2R)-4-[6-хлор-2-(трифторметил)пиридин-3-карбонил]-2-этилпиперазин-1-ил]-2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-6-карбонитрила: к DMF (3,0 мл) 2'-этокси-5-[(2R)-2-этилпиперазин-1-ил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбонитрилу (стадия 9-3, 1,0 эквив., 0,26 ммоль, 87 мг) добавляли DIPEA (2,5 эквив., 0,65 ммоль, 0,1 мл), NATU (1,2 эквив., 0,39 ммоль, 118 мг) и 6-хлор-2-(трифторметил)пиридин-3-карбоновую кислоту (1,0 эквив., 0,26 ммоль, 61 мг). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 0,5 ч и при помощи LCMS наблюдали полный расход исходного вещества. Реакционный раствор разбавляли этилацетатом (50 мл), промывали водой и солевым раствором, сушили з безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Оставшийся остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с элюированием EtOAc/гексаном (0-50%) с получением 104 мг указанного соединения. LCMS (M+H)⁺ = 545,3.

Стадия 19-2. получение 2'-этокси-5-[(2R)-4-[6-этокси-2-(трифторметил)пиридин-3-карбонил]-2-этилпиперазин-1-ил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбонитрила: к EtOH (0,5 мл) раствору 5-[(2R)-4-[6-хлор-2-(трифторметил)пиридин-3-карбонил]-2-этилпиперазин-1-ил]-2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-6-карбонитрила (1,0 эквив., 0,05 ммоль, 28 мг) добавляли NaOEt (21% масса/масса в EtOH, 2,5 эквив., 0,13 ммоль, 0,05 мл). Полученную смесь нагревали при 70°C в течение 0,5 ч. Реакционный раствор разбавляли этилацетатом (20 мл), промывали насыщенным NH₄Cl и солевым раствором, сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением 25 мг неочищенного продукта. Такое вещество использовали на следующей стадии без очистки. LCMS (M+H)⁺ = 555,2.

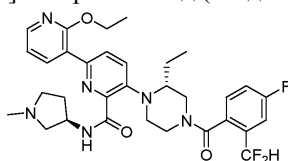
Стадия 19-3, получение трет-бутил-N-((2'-этокси-5-[(2R)-4-[6-этокси-2-(трифторметил)пиридин-3-карбонил]-2-этилпиперазин-1-ил]-[2,3'-бипиридин]-6-ил}метил)карбамата: к MeOH (1,0 мл) раствору 2'-этокси-5-[(2R)-4-[6-этокси-2-(трифторметил)пиридин-3-карбонил]-2-этилпиперазин-1-ил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбонитрила (1,0 эквив., 0,05 ммоль, 25 мг) добавляли NiCl₂ (0,5 эквив., 0,025 ммоль, 3,3 мг) и ди-трет-бутилдикарбонат (2,0 эквив., 0,10 ммоль, 0,023 мл). При 0°C порционно добавляли NaBH₄ (7,0 эквив., 0,35 ммоль, 13,5 мг) и полученную смесь перемешивали при той же температуре в течение 0,5 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Оставшийся остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с элюированием EtOAc/гексаном (0-50%) с получением 24 мг указанного соединения. LCMS (M+H)⁺ = 659,4.

Стадия 19-4 получение 1-(2'-этокси-5-[(2R)-4-[6-этокси-2-(трифторметил)пиридин-3-карбонил]-2-этилпиперазин-1-ил]-[2,3'-бипиридин]-6-ил}метанол амина: к DCM (0,5 мл) трет-бутил-N-((2'-этокси-5-[(2R)-4-[6-этокси-2-(трифторметил)пиридин-3-карбонил]-2-этилпиперазин-1-ил]-[2,3'-бипиридин]-6-ил}метил)карбамата (1,0 эквив., 0,036 ммоль, 24 мг) добавляли TFA (0,10 мл). Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 0,5 ч. Реакционный раствор концентрировали и полученный остаток очищали методом C18 хроматографии с обращенной фазой с элюированием MeCN/водой (5-50%). Чистые фракции объединяли, нейтрализовали насыщенным NaHCO₃ и NaCl, экстрагировали этилацетатом и сушили с MgSO₄. Органический слой концентрировали и сушили под высоким вакуумом с получением 6 мг указанного соединения. LCMS (M+H)⁺ = 559,2.

Следующие соединения получали подобно примеру 19 с соответствующими замещающими реагентами и субстратами на разных стадиях:

№ соединения	MS (M+H) ⁺
2-31	545,4

Пример 20: 5-[(2R)-4-[2-(дифторметил)-4-фторбензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-2'-этокси-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамида (соединение 1-279)



Стадия 20-1, получение 2-(дифторметил)-4-фторбензойной кислоты: к смеси 4-фтор-2-метилбензойной кислоты (1,000 г, 6,49 ммоль), Selectfluor (6,895 г, 19,46 ммоль) и персульфата натрия

(0,772 г, 3,24 ммоль) в атмосфере азота добавляли MeCN (3,2 мл) и воду (3,2 мл). Смесь охлаждали до -78°C в атмосфере азота и добавляли нитрат серебра (110,2 мг, 0,649 ммоль). Замороженную смесь дегазировали в вакууме и заполняли азотом (повторяли 3-). Смесь нагревали до к. т. в атмосфере, а затем нагревали при 80°C в течение 7 часов. Реакцию не завершали, и таким образом добавляли больше Select-fluor (2,298 г, 6,49 ммоль), персульфата натрия (0,257 г, 1,08 ммоль) и нитрата серебра (36,7 мг, 0,216 ммоль) в атмосфере азота и реакционную смесь продолжали нагревать при 80°C в течение 6 часов. Смесь фильтровали через целит и промывали EtOAc. Фильтрат промывали насыщенным NaHCO₃ (водн.) (5·25 мл). Объединенный основной водный раствор подкисляли 1 н HCl (водн.) до значения pH 2-3 с образованием твердого вещества. Твердое вещество собирали вакуумной фильтрацией, промывали водой и сушили под вакуумом с получением указанного соединения (484,1 мг). Фильтрат экстрагировали при помощи EtOAc (1·) и органический слой концентрировали и очищали методом C18 колоночной хроматографии с обращенной фазой с получением большего количества продукта (314,4 мг). При полной реакции получали указанное соединение (798,5 мг, 4,20 ммоль, 64,7% выход) в виде грязно-белого твердого вещества.

Стадия 20-2, получение трет-бутил(3R)-4-(2'-этокси-6-[[[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]карбамоил]-[2,3'-бипиридин]-5-ил]-3-этилпиперазин-1-карбоксилата: к раствору 5-[(2R)-4-[(трет-бутоксикарбонил]-2-этилпиперазин-1-ил]-2'-этокси-2,3'-бипиридин]-6-карбоновой кислоты (400 мг, 0,876 ммоль) из стадии 10-1 в DMF (2,0 мл) добавляли HATU (500 мг, 1,31 ммоль), DIEA (0,46 мл, 2,63 ммоль). После перемешивания при к. т. в течение 5 мин добавляли (3R)-1-метилпирролидин-3-амин (176 мг, 1,75 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 10 мин. Реакционную смесь очищали методом C18 колоночной хроматографии с обращенной фазой с получением указанного соединения (284,6 мг, 0,53 ммоль, 60,3% выход) в виде светло-коричневого твердого вещества. LCMS (M+H)⁺ = 539,5.

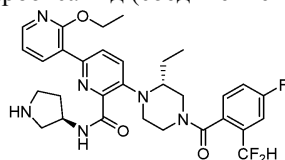
Стадия 20-3, получение 2'-этокси-5-[(2R)-2-этилпиперазин-1-ил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамида трис(2,2,2-трифторацетат): к раствору трет-бутил(3R)-4-(2'-этокси-6-[[[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]карбамоил]-[2,3'-бипиридин]-5-ил]-3-этилпиперазин-1-карбоксилата (268,8 мг, 0,50 ммоль) в DCM (1,5 мл) добавляли TFA (0,76 мл). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 30 мин и концентрировали в вакууме досуха с получением указанного соединения (389,5 мг, 0,50 ммоль, 100% выход) в виде коричневой камеди, которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. LCMS (M+H)⁺ = 439,1.

Стадия 20-4, получение 5-[(2R)-4-[2-(дифторметил)-4-фторбензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-2'-этокси-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамида: к раствору 2-(дифторметил)-4-фторбензойной кислоты (142,3 мг, 0,75 ммоль) в DMF (0,5 мл) добавляли HATU (265,6 мг, 0,70 ммоль) и DIEA (0,26 мл, 1,50 ммоль). После перемешивания при к. т. в течение 5 мин этот HATU-активированный раствор добавляли к раствору 2'-этокси-5-[(2R)-2-этилпиперазин-1-ил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамида трис(2,2,2-трифторацетат) (389,5 мг, 0,50 ммоль) и DIEA (0,52 мл, 3,00 ммоль) в DMF (0,5 мл). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 10 мин. Реакционную смесь очищали методом C18 колоночной хроматографии с обращенной фазой с получением указанного соединения (245,0 мг, 0,40 ммоль, 80,4% выход) в виде светло-коричневого твердого вещества. LCMS (M+H)⁺ = 611,3.

Следующие соединения получали подобно примеру 20 с соответствующими замещающими реагентами и субстратами на разных стадиях:

№ соединения	MS (M+H) ⁺
1-262	627,3
1-287	626,5
1-293	610,4

Пример 21: 5-[(2R)-4-[2-(дифторметил)-4-фторбензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-2'-этокси-N-[(3R)-пирролидин-3-ил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид (соединение 1-278)



Стадия 21-1, получение трет-бутил(3R)-4-(6-[[[(3R)-1-[(бензилокси)карбонил]пирролидин-3-ил]карбамоил]-2'-этокси-2,3'-бипиридин]-5-ил)-3-этилпиперазин-1-карбоксилата: к раствору 5-[(2R)-4-[(трет-бутоксикарбонил]-2-этилпиперазин-1-ил]-2'-этокси-2,3'-бипиридин]-6-карбоновой кислоты (300 мг, 0,657 ммоль) из стадии 10-1 в DMF (1,0 мл) добавляли HATU (325 мг, 0,854 ммоль), DIEA (0,23 мл, 1,3 ммоль). После перемешивания при к. т. в течение 5 мин добавляли бензил(3R)-3-аминопирролидин-1-карбоксилат (217 мг, 0,986 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 10 мин. Реакционную смесь очищали методом C18 колоночной хроматографии с обращенной фазой с получением указанного соединения (270,8 мг, 0,411 ммоль, 62,6% выход) в виде коричневого твердого вещества. LCMS

$(M+H)^+ = 659,5$.

Стадия 21-2, получение бензил(3R)-3-{2'-этокси-5-[(2R)-2-этилпиперазин-1-ил]-[2,3'-бипиридин]-6-амидо}пирролидин-1-карбоксилата бис(2,2,2-трифторацетат): к раствору трет-бутил(3R)-4-(6-[(3R)-1-[(бензилокси)карбонил]пирролидин-3-ил]карбамоил}-2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил)-3-этилпиперазин-1-карбоксилата (90,0 мг, 0,137 ммоль) в DCM (0,4 мл) добавляли TFA (0,2 мл). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 30 мин и концентрировали в вакууме досуха с получением указанного соединения (107 мг, 0,137 ммоль, 100% выход) в виде коричневой камеди, которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. LCMS $(M+H)^+ = 559,4$.

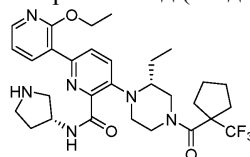
Стадия 21-3, получение бензил(3R)-3-{5-[(2R)-4-[2-(дифторметил)-4-фторбензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-6-амидо}пирролидин-1-карбоксилата: к раствору 2-(дифторметил)-4-фторбензойной кислоты (38,8 мг, 0,204 ммоль) из стадии 20-1 в DMF (0,2 мл) добавляли HATU (72,4 мг, 0,190 ммоль) и DIEA (0,071 мл, 0,41 ммоль). После перемешивания при к. т. в течение 5 мин этот HATU-активированный раствор добавляли к раствору бензил(3R)-3-{2'-этокси-5-[(2R)-2-этилпиперазин-1-ил]-[2,3'-бипиридин]-6-амидо}пирролидин-1-карбоксилата бис(2,2,2-трифторацетат) (107 мг, 0,136 ммоль) и DIEA (0,14 мл, 0,80 ммоль) в DMF (0,2 мл). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 10 мин. Реакционную смесь очищали методом C18 колоночной хроматографии с обращенной фазой с получением указанного соединения (63,0 мг, 0,0862 ммоль, 63,4% выход) в виде светло-желтого твердого вещества. LCMS $(M+H)^+ = 731,3$.

Стадия 21-4, получение 5-[(2R)-4-[2-(дифторметил)-4-фторбензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-2'-этокси-N-[(3R)-пирролидин-3-ил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамида: к бензил(3R)-3-{5-[(2R)-4-[2-(дифторметил)-4-фторбензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-6-амидо}пирролидин-1-карбоксилату (63,0 мг, 0,0862 ммоль) добавляли (метилсульфанил)бензол (0,050 мл) и TFA (0,25 мл). Полученную смесь нагревали при 60°C в течение 30 мин. Реакционную смесь очищали методом C18 колоночной хроматографии с обращенной фазой с получением указанного соединения (39,9 мг, 0,0669 ммоль, 77,6% выход) в виде грязно-белого твердого вещества. LCMS $(M+H)^+ = 597,4$.

Следующие соединения получали подобно примеру 21 с соответствующими замещающими реагентами и субстратами на разных стадиях:

№ соединения	MS $(M+H)^+$
1-265	613,3
1-288	612,1
1-292	596,4

Пример 22: 2'-этокси-5-[(2R)-2-этил-4-[1-(трифторметил)циклопентанкарбонил]пиперазин-1-ил]-N-[(3R)-пирролидин-3-ил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамида (соединение 1-263)



Стадия 22-1, получение бензил(3R)-3-(2'-этокси-5-[(2R)-2-этилпиперазин-1-ил]-[2,3'-бипиридин]-6-амидо}пирролидин-1-карбоксилата: к раствору трет-бутил(3R)-4-(6-[(3R)-1-[(бензилокси)карбонил]пирролидин-3-ил]карбамоил)-2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил)-3-этилпиперазин-1-карбоксилата из примера 21, стадия 1 (27 мг, 0,041 ммоль) в DCM (0,4 мл) добавляли TFA (0,1 мл). Полученный раствор перемешивали при к. т. в течение 1 ч и концентрировали в вакууме с удалением летучего растворителя. Остаток растворяли в ACN (0,3 мл) и нейтрализовали TEA (16 мкл, ~3 экв.), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. LCMS $(M+H)^+ = 559,3$.

Стадия 22-2, получение бензил(3R)-3-{2'-этокси-5-[(2R)-2-этил-4-[1-(трифторметил)циклопентанкарбонил]пиперазин-1-ил]-[2,3'-бипиридин]-6-амидо}пирролидин-1-карбоксилата: к раствору 1-(трифторметил)циклопентан-1-карбоновой кислоты (11 мг, 0,06 ммоль) в ACN (0,5 мл) добавляли HATU (22 мг, 0,06 ммоль) и TEA (11 мкл, 0,08 ммоль). После перемешивания при к. т. в течение 5 мин полученный раствор обрабатывали бензил(3R)-3-{2'-этокси-5-[(2R)-2-этилпиперазин-1-ил]-[2,3'-бипиридин]-6-амидо}пирролидин-1-карбоксилатом из стадии 1 (22 мг, 0,039 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 30 мин и сразу очищали методом C18 колоночной хроматографии с обращенной фазой с получением указанного соединения (21 мг, 74% выход). LCMS $(M+H)^+ = 723,8$.

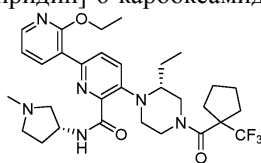
Стадия 22-3, получение 2'-этокси-5-[(2R)-2-этил-4-[1-(трифторметил)циклопентанкарбонил]пиперазин-1-ил]-N-[(3R)-пирролидин-3-ил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамида: к раствору бензил(3R)-3-{2'-этокси-5-[(2R)-2-этил-4-[1-(трифторметил)циклопентанкарбонил]пиперазин-1-ил]-[2,3'-бипиридин]-6-амидо}пирролидин-1-карбоксилата (21 мг, 0,029 ммоль) в TFA (0,5 мл) добавляли одну каплю метил(фенил)сульфана. Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 1 ч и охлаждали до к. т. После удаления летучего растворителя остаток очищали методом C18 колоночной хроматографии с обращенной фазой с получением

указанного соединения (14 мг, 82% выход) в виде белого порошка. LCMS (M+H)⁺ = 589,4.

Следующие соединения получали подобно примеру 22 с соответствующими замещающими реагентами и субстратами на разных стадиях:

№ соединения	MS (M+H) ⁺
1-250	523,6
1-251	608,3
1-252	608,3
1-264	537,6
1-273	603,5
1-274	629,5
1-280	575,5
1-285	641,4
1-294	613,4
1-295	593,4
1-297	615,5
1-298	611,3
1-299	603,3
1-300	575,3
1-301	575,3
1-302	563,3
1-304	588,4
1-308	577,6
1-314	575,5
1-318	607,5
1-321	589,3
1-324	603,5
1-325	603,5
1-327	589,3
1-328	571,4
1-329	589,4
1-335	602,5
1-352	597,4
1-353	583,4
1-354	611,4
1-368	603,3

Пример 23: 2*-этоксипиперидин-5-[(2R)-2-этил-4-[1-(трифторметил)циклопентанкарбонил]пиперазин-1-ил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид (соединение 1-255)



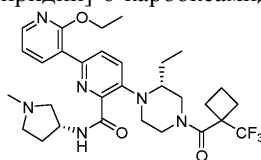
Стадия 23-1, получение 2'-этоксипиперидин-5-[(2R)-2-этил-4-[1-(трифторметил)циклопентанкарбонил]пиперазин-1-ил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамида: к раствору 1-(трифторметил)циклопентан-1-карбоновой кислоты (13 мг, 0,071 ммоль) в ACN (0,5 мл) добавляли HATU (27 мг, 0,071 ммоль) и TEA (19 мкл, 0,14 ммоль). После перемешивания при к. т. в течение 5 мин полученный раствор обрабатывали нейтральным 2'-этоксипиперидин-5-[(2R)-2-этилпиперазин-1-ил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамидом из примера 20, стадия 3 (20 мг, 0,045 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 30 мин и сразу очищали методом C18 колоночной хроматографии с обращенной фазой с получением указанного соединения (19 мг, 70% выход). LCMS (M+H)⁺ = 603,6.

Следующие соединения получали подобно примеру 23 с соответствующими замещающими реагентами и субстратами на разных стадиях. В некоторых примерах может быть необходимо восстановительное аминирование с введением трет-аминового фрагмента на заключительной стадии:

№ соединения	MS (M+H) ⁺
1-235	561,4
1-238	587,3
1-241	589,5
1-248	571,5
1-281	629,5
1-282	643,5
1-284	655,4
1-286	617,6
1-313	603,6

1-319	621,5
1-322	617,4
1-330	603,5
1-331	603,5
1-332	617,5
1-333	617,6
1-334	633,4
1-336	616,6
1-337	603,6
1-339	629,4
1-340	602,6
1-341	602,4
1-359	617,4
1-363	603,4
1-378	617,2
1-379	601,4
1-380	617,3
1-382	617,5
1-385	629,5
1-388	628,5
1-394	615,4
1-395	629,5
1-399	588,4
1-400	629,5
1-401	602,4
1-405	615,5
1-415	616,4
1-416	585,3
1-417	584,4

Пример 24: 2'-этоксипиридин-5-[(2R)-2-этил-4-[1-(трифторметил)циклобутанкарбонил]пиперазин-1-ил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамида (соединение 1-283)

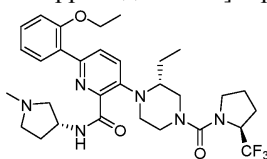


Стадия 24-1, получение 2'-этоксипиридин-5-[(2R)-2-этил-4-[1-(трифторметил)циклобутанкарбонил]пиперазин-1-ил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамида: к раствору 1-(трифторметил)циклобутан-1-карбоновой кислоты (632 мг, 3,76 ммоль) в DMF (5,0 мл) добавляли НАТУ (1,43 г, 3,76 ммоль) и ТЕА (0,67 мл, 5,02 ммоль). После перемешивания при к. т. в течение 5 мин полученный раствор обрабатывали 2'-этоксипиридин-5-[(2R)-2-этилпиперазин-1-ил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамидом из примера 20, стадия 3 (1,10 г, 2,51 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 30 мин и сразу очищали методом С18 колоночной хроматографии с обращенной фазой с получением указанного соединения (0,85 г, 58% выход). LCMS (M+H)⁺ = 589,4.

Следующие соединения получали подобно примеру 24 с соответствующими замещающими реагентами и субстратами на разных стадиях. В некоторых примерах может быть необходимо восстановительное аминирование с введением трет-аминового фрагмента на заключительной стадии:

№ соединения	MS (M+H) ⁺
1-344	588,4
1-349	602,5
1-358	597,2
1-364	589,4
1-371	633,4
1-390	589,4
1-411	615,4

Пример 25: 6-(2-этоксифенил)-3-[(2R)-2-этил-4-[(2S)-2-(трифторметил)пирролидин-1-карбонил]пиперазин-1-ил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиридин-2-карбоксамида (соединение 1-374)



Стадия 25-1, получение трет-бутил(3R)-4-(6-бром-2-цианопиридин-3-ил)-3-этилпиперазин-1-карбоксилата: в круглодонную колбу объемом 1000 мл помещали 6-бром-3-фторпиридин-2-нитрил (50,0 г, 249 ммоль), трет-бутил(R)-3-этилпиперазин-1-карбоксилат (59 г, 275 ммоль), DIEA (97 г, 750 ммоль) и DMSO (500 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 24 ч при 90°C. Реакционную

смесь охлаждали при комнатной температуре и гасили водой (1000 мл). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (3·1000 мл). Органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Это приводило к указанному соединению (100 г, 66%) в виде желтого масла. LCMS (M+H)⁺ = 395,1.

Стадия 25-2, получение трет-бутил(3R)-4-[2-циано-6-(2-этоксифенил)пиридин-3-ил]-3-этилпиперазин-1-карбоксилата: в круглодонную колбу объемом 250 мл, продуваемую и с поддержанием инертной атмосферы азота, помещали трет-бутил(3R)-4-(6-бром-2-цианопиридин-3-ил)-3-этилпиперазин-1-карбоксилат (5,0 г, 13 ммоль), (2-этоксифенил)бороновую кислоту (4,0 г, 26 ммоль), карбонат калия (5,0 г, 36 ммоль), Pd(DtBPF)Cl₂ (0,4 г, 0,62 ммоль) и диоксан/воду (50 мл/5 мл). Полученный раствор перемешивали при 80°C в течение 1 часа и охлаждали до к. т. Неорганическое твердое вещество отфильтровывали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем с элюированием этилацетатом/петролевым эфиром (1:3). Это приводило к указанному соединению (4,0 г, 67%) в виде желтоватого масла. LCMS (M+H)⁺ = 437,2.

Стадия 25-3, получение 3-[(2R)-4-[(трет-бутоксикарбонил]-2-этилпиперазин-1-ил]-6-(2-этоксифенил)пиридин-2-карбоновой кислоты: в круглодонную продуваемую колбу объемом 250 мл помещали трет-бутил(3R)-4-[2-циано-6-(2-этоксифенил)пиридин-3-ил]-3-этилпиперазин-1-карбоксилат (4,0 г, 9,2 ммоль), EtOH (40 мл) и воду (40 мл). Такой полученный раствор обрабатывали KOH (5,3 г, 94 ммоль) при к. т., а затем перемешивали при 100°C в течение 50 часов. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и концентрировали с получением EtOH. Значение pH водного слоя доводили до 6-7 при помощи 3 н HCl. Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (3·50 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением указанного соединения (2,3 г, 55%) в виде желтого твердого вещества. LCMS (M+H)⁺ = 456,2.

Стадия 25-4, получение этил-6-(2-этоксифенил)-3-[(2R)-2-этилпиперазин-1-ил]пиридин-2-карбоксилата: в круглодонную колбу объемом 50 мл помещали 3-[(2R)-4-[(трет-бутоксикарбонил]-2-этилпиперазин-1-ил]-6-(2-этоксифенил)пиридин-2-карбоновую кислоту (1,0 г, 2,2 ммоль), EtOH (10 мл) и серную кислоту (0,5 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 3 ч и охлаждали до к. т. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл), а затем доводили до значения pH 6-7 бикарбонатом натрия. Полученный раствор экстрагировали EtOAc (3·10 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением указанного соединения (400 мг, 48%) в виде желтого масла. LCMS (M+H)⁺ = 384,2.

Стадия 25-5, получение этил-6-(2-этоксифенил)-3-[(2R)-2-этил-4-[(2S)-2-(трифторметил)пирролидин-1-карбонил]пиперазин-1-ил]пиридин-2-карбоксилата: в сосуд объемом 8 мл помещали (S)-2-(трифторметил)пирролидин (75 мг, 0,54 ммоль), DIEA (210 мг, 1,62 ммоль) и DCM (1 мл). Реакционную смесь охлаждали 0°C и обрабатывали бис(трихлорметил)карбонатом (64 мг, 0,22 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 3 ч, гасили водой (20 мл) и экстрагировали DCM (3·20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Активированный пирролидин использовали на следующей стадии сразу без дополнительной очистки. Этил-6-(2-этоксифенил)-3-[(2R)-2-этилпиперазин-1-ил]пиридин-2-карбоксилат (210 мг, 5,43 ммоль), активированный пирролидин, описанный выше, и карбонат калия (750 мг, 5,43 ммоль) и ACN (2 мл) помещали в сосуд объемом 8 мл. Полученную реакционную смесь перемешивали при 30°C в течение 2 часов и охлаждали до комнатной температуры. Неочищенный продукт очищали методом C18 колоночной хроматографии с обращенной фазой с получением указанного соединения (200 мг, 68%) в виде желтого масла. LCMS (M+H)⁺ = 549,4.

Стадия 25-6, получение 6-(2-этоксифенил)-3-[(2R)-2-этил-4-[(2S)-2-(трифторметил)пирролидин-1-карбонил]пиперазин-1-ил]пиридин-2-карбоновой кислоты: в сосуд объемом 8 мл помещали этил-6-(2-этоксифенил)-3-[(2R)-2-этил-4-[(2S)-2-(трифторметил)пирролидин-1-карбонил]пиперазин-1-ил]пиридин-2-карбоксилат (200 мг, 0,365 ммоль), LiOH (88 мг, 3,7 ммоль), EtOH (2 мл) и воду (1 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 1 ч и охлаждали до к. т. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл), а затем доводили до значения pH 6-7 3 н HCl. Полученный раствор экстрагировали EtOAc (3·10 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением указанного соединения (170 мг, 90%) в виде желтого масла. LCMS (M+H)⁺ = 521,6.

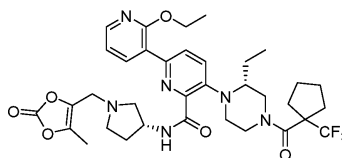
Стадия 25-7, получение 6-(2-этоксифенил)-3-[(2R)-2-этил-4-[(2S)-2-(трифторметил)пирролидин-1-карбонил]пиперазин-1-ил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиридин-2-карбоксамидформата: в круглодонную колбу объемом 50 мл помещали 6-(2-этоксифенил)-3-[(2R)-2-этил-4-[(2S)-2-(трифторметил)пирролидин-1-карбонил]пиперазин-1-ил]пиридин-2-карбоновую кислоту (80 мг, 0,15 ммоль), HATU (58 мг, 0,15 ммоль), DIEA (40 мг, 0,30 ммоль) и DMF (1 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при к. т., а затем обрабатывали (R)-1-метилпирролидин-3-амином (20 мг, 0,20 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Неочищенный продукт очищали методом преп-HPLC при следующих условиях (Prep-HPLC-013): колонка, Atlantis Prep T3 OBD колонка, 19×150 мм 5 мкм; подвижная фаза, вода (0,1% FA) и ACN (30% фаза B вплоть до

90% за 8 мин); общий поток 20 мл/мин. Детектор, УФ 220 нм. Это приводило к указанному соединению (62 мг, 62%) в виде белого твердого вещества. LCMS (M+H)⁺ = 603,4.

Следующие соединения получали подобно примеру 25 с соответствующими замещающими реагентами и субстратами на разных стадиях. В некоторых примерах может быть необходимо хиральное разделение с получением оптически чистых соединений, но их абсолютные стереохимии не были определены. В некоторых примерах дополнительное снятие защитных групп необходимо на заключительной стадии:

№ соединения	MS (M+H) ⁺
1-305	577,4
1-306	590,3
1-310	590,4
1-311	562,4
1-315	563,4
1-316	563,4
1-317	570,5
1-320	582,2
1-323	578,4
1-326	604,4
1-342	589,4
1-343	589,4
1-345	598,4
1-346	604,5
1-347	604,4
1-350	588,4
1-355	577,4
1-356	577,4
1-360	584,3
1-361	638,3
1-362	603,3
1-365	595,3
1-372	604,4
1-373	604,3
1-375	603,4
1-381	630,6
1-383	609,3
1-386	604,4
1-387	603,4
1-389	652,5
1-391	604,4
1-393	608,2
1-402	651,5
1-404	609,3
1-409	595,5
1-412	595,6
1-413	596,6
1-414	594,5
1-418	638,5
1-419	636,4
1-420	622,3
1-421	635,3
1-422	613,4
1-423	627,4
1-424	612,3
1-426	626,4
1-427	618,4
1-433	617,4
1-434	618,4
1-435	617,3

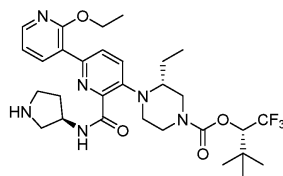
Пример 26: 2'-этокси-5-[(2R)-2-этил-4-[1-(трифторметил)циклопентанкарбонил]пиперазин-1-ил]-N-[(3R)-1-[(5-метил-2-оксо-2H-1,3-диоксол-4-ил)метил]пирролидин-3-ил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид (соединение 1-307)



Стадия 26-1, получение 2'-этокси-5-[(2R)-2-этил-4-[1-(трифторметил)циклопентанкарбонил]пиперазин-1-ил]-N-[(3R)-1-[(5-метил-2-оксо-2H-1,3-диоксол-4-ил)метил]пирролидин-3-ил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид: к гетерогенному раствору соединения примера 22 (50 мг, 0,085 ммоль) и гидрокарбонату калия (10 мг, 0,10 ммоль) в DMF (1,5 мл) медленно добавляли 4-(бромметил)-5-метил-1,3-диоксол-2-он (20 мг, 0,10 ммоль) при к. т. Полученную реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 часов. Неорганическое твердое вещество отфильтровывали, а затем фильтрат очищали методом C18 колоночной хроматографии с обращенной фазой с получением указанного соединения (18 мг, 30%). LCMS (M+H)⁺ = 701,4.

Пример 27: (2S*)-1,1,1-трифтор-3,3-диметилбутан-2-ил-(3R)-4-(2'-этокси-6-[[[(3R)-пирролидин-3-

ил]карбамоил}-[2,3'-бипиридин]-5-ил)-3-этилпиперазин-1-карбоксилат (соединение 1-367) [*абсолютная стереохимия не определена]



Стадия 27-1, получение (2S*)-1,1,1-трифтор-3,3-диметилбутан-2-ил-1H-имидазол-1-карбоксилата: к раствору 1,1,1-трифтор-3,3-диметилбутан-2-ола (100 мг, 0,640 ммоль) в THF (3,0 мл) добавляли 1-(1H-имидазол-1-карбонил)-1H-имидазол (156 мг, 0,961 ммоль). Смесь перемешивали при к. т. в течение 2,5 суток. Смесь концентрировали досуха и остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением рацемической смеси указанного соединения (145 мг, 0,578 ммоль, 90,3% выход) в виде белого твердого вещества. LCMS (M+H)⁺ = 251,1. Рацемическую смесь очищали при следующих условиях с получением энантимерно чистого указанного соединения (2^{ой} энантиомер: предварительное определение).

Условия хирального расщепления:

колонка: Daicel Chiralpak ID колонка нормальной фазы, 20 мм ID × 250 мм L, размер частиц 5 мкм;

градиент: изократический 5% EtOH в гексанах;

скорость потока: 20 мл/мин;

время удерживания: 1^{ый} энантиомер: 1,22 мин (абсолютная стереохимия не определена; предварительно определен как соединение 1-366); 2^{ой} энантиомер: 1,52 мин (абсолютная стереохимия не определена; предварительно определен как соединение 1-367).

Стадия 27-2, получение бензил(3R)-3-{2'-этокси-5-[(2R)-2-этилпиперазин-1-ил]-[2,3'-бипиридин]-6-амидо} пирролидин-1-карбоксилата: к раствору трет-бутил(3R)-4-(6-{[(3R)-1-[(бензилокси)карбонил]пирролидин-3-ил]карбамоил}-2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил)-3-этилпиперазин-1-карбоксилата (181 мг, 0,274 ммоль) из стадии 21-1 в DCM (0,7 мл) добавляли TFA (0,38 мл, 4,9 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 30 мин и концентрировали в вакууме досуха. Неочищенную TFA соль нейтрализовали насыщенным NaHCO₃ (водн.) с получением указанного соединения (153 мг, 0,274 ммоль, 100% выход) в виде коричневого твердого вещества. LCMS (M+H)⁺ = 559,3.

Стадия 27-3, получение бензил(2S*)-1,1,1-трифтор-3,3-диметилбутан-2-ил-(3R)-4-(6-{[(3R)-1-[(бензилокси)карбонил]пирролидин-3-ил]карбамоил}-2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил)-3-этилпиперазин-1-карбоксилата: к раствору бензил(3R)-3-{2'-этокси-5-[(2R)-2-этилпиперазин-1-ил]-[2,3'-бипиридин]-6-амидо} пирролидин-1-карбоксилата (110 мг, 0,197 ммоль) в THF (5,0 мл) добавляли DIEA (0,270 мл, 1,55 ммоль) и (2S*)-1,1,1-трифтор-3,3-диметилбутан-2-ил-1H-имидазол-1-карбоксилат (75 мг, 0,30 ммоль) в закупоренной пробирке. Смесь нагревали при 100°C в течение 24 ч. Смесь концентрировали досуха и остаток очищали методом C18 колоночной хроматографии с обращенной фазой с получением указанного соединения (120 мг, 0,162 ммоль, 82,2% выход) в виде желтого масла. LCMS (M+H)⁺ = 741,4.

Стадия 27-4, получение (2S*)-1,1,1-трифтор-3,3-диметилбутан-2-ил-(3R)-4-(2'-этокси-6-{[(3R)-пирролидин-3-ил]карбамоил}-[2,3'-бипиридин]-5-ил)-3-этилпиперазин-1-карбоксилатформата: к бензил(2S*)-1,1,1-трифтор-3,3-диметилбутан-2-ил-(3R)-4-(6-{[(3R)-1-[(бензилокси)карбонил]пирролидин-3-ил]карбамоил}-2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил)-3-этилпиперазин-1-карбоксилату (120 мг, 0,162 ммоль) добавляли TFA (2,0 мл). Полученную смесь нагревали при 60°C в течение 2 ч. Реакционную смесь очищали методом C18 колоночной хроматографии с обращенной фазой с получением указанного соединения (72,0 мг, 0,110 ммоль, 67,9% выход) в виде белого твердого вещества. LCMS (M+H)⁺ = 597,4.

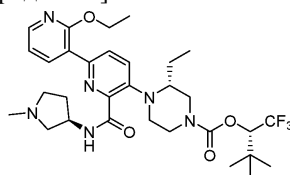
Следующие соединения получали подобно примеру 27 с соответствующими замещающими реагентами и субстратами на разных стадиях. Некоторые примеры абсолютных стереохимии не были установлены. В некоторых примерах дополнительное снятие защитных групп не требовалось на заключительной стадии:

№ соединения	MS (M+H) ⁺
1-309	579,4
1-312	607,3
1-338	590,4
1-348	606,3
1-351	627,3
1-366*	607,4
1-369	619,3
1-377	627,2
1-396*	621,4
1-403*	647,4

1-407*	606,3
--------	-------

* абсолютная стереохимия не определена

Пример 28: (2S*)-1,1,1-трифтор-3,3-диметилбутан-2-ил-(3R)-4-(2'-этокси-6-{[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]карбамоил}-[2,3'-бипиридин]-5-ил)-3-этилпиперазин-1-карбоксилат (соединение 1-392) [*абсолютная стереохимия не определена]



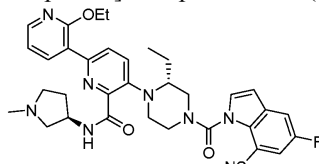
Стадия 28-1, получение (2S*)-1,1,1-трифтор-3,3-диметилбутан-2-ил-(3R)-4-(2'-этокси-6-{[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]карбамоил}-[2,3'-бипиридин]-5-ил)-3-этилпиперазин-1-карбоксилата: к раствору (2S*)-1,1,1-трифтор-3,3-диметилбутан-2-ил-(3R)-4-(2'-этокси-6-{[(3R)-пирролидин-3-ил]карбамоил}-[2,3'-бипиридин]-5-ил)-3-этилпиперазин-1-карбоксилатформиата (40,0 мг, 0,0613 ммоль) в MeOH (3,0 мл) добавляли параформальдегид (38,5 мг) и цианоборгидрид натрия (38,5 мг, 0,613 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили TFA (0,1 мл) и повторно подщелачивали насыщенным NaHCO₃ (водн.). Смесь экстрагировали DCM и органический слой концентрировали в вакууме досуха. Остаток очищали методом C18 колоночной хроматографии с обращенной фазой с получением указанного соединения (26,1 мг, 0,0420 ммоль, 68,5% выход) в виде грязно-белого твердого вещества. LCMS (M+H)⁺ = 621,5.

Следующие соединения получали подобно примеру 28 с соответствующими замещающими реагентами и субстратами на разных стадиях. Некоторые примеры абсолютных стереохимии не были установлены:

№ соединения	MS (M+H) ⁺
1-370	621,4
1-376	621,5
1-384	613,3
1-397	579,4
1-406*	621,5
1-408	629,6

* абсолютная стереохимия не определена.

Пример 29: 5-[(2R)-4-(7-циано-5-фтор-1H-индол-1-карбонил)-2-этилпиперазин-1-ил]-2'-этокси-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамида (соединение 1-438)



Стадия 29-1, получение 5-фтор-1H-индол-7-карбонитрила: к смеси 7-бром-5-фтор-1H-индола (920 мг, 4,30 ммоль), дицианоинка (1,514 г, 12,89 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (993 мг, 0,860 ммоль) в закупоренной пробирке добавляли DMF (10 мл). Азот (газ) барботировали через реакционную смесь. Полученную смесь нагревали при 120°C в течение 16 ч. Смесь гасили водой и экстрагировали DCM (3×). Объединенные органические вещества концентрировали досуха и остаток очищали методом C18 колоночной хроматографии с обращенной фазой с получением указанного соединения (676 мг, 4,22 ммоль, 98% выход) в виде грязно-белого твердого вещества.

Стадия 29-2, получение 4-нитрофенил-7-циано-5-фтор-1H-индол-1-карбоксилата: к суспензии 5-фтор-1H-индол-7-карбонитрила (306 мг, 1,91 ммоль) и 4-нитрофенилхлорформиата (463 мг, 2,30 ммоль) в THF (20 мл) добавляли TEA (0,80 мл, 5,74 ммоль) и DMAP (23,4 мг, 0,191 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч, но реакция не была завершена. Добавляли больше 4-нитрофенилхлорформиата (463 мг, 2,30 ммоль) и триэтиламина (0,80 мл, 5,73 ммоль) и реакцию продолжали в течение 2 ч. Смесь концентрировали досуха и остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного соединения (411 мг, 1,26 ммоль, 66% выход) в виде грязно-белого твердого вещества.

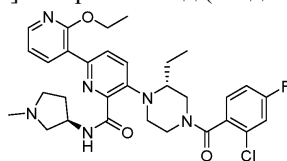
Стадия 29-3, получение 5-[(2R)-4-(7-циано-5-фтор-1H-индол-1-карбонил)-2-этилпиперазин-1-ил]-2'-этокси-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамида: к раствору 2'-этокси-5-[(2R)-2-этилпиперазин-1-ил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамида из примера 20, стадия 3 (50,0 мг, 0,114 ммоль) и 4-нитрофенил-7-циано-5-фтор-1H-индол-1-карбоксилата (44,5 мг, 0,137 ммоль) в MeCN (1 мл) добавляли DMAP (34,8 мг, 0,285 ммоль). Смесь нагревали при 50°C в течение 1 ч. Смесь очищали методом C18 колоночной хроматографии с обращенной фазой с получением ука-

занного соединения (14,5 мг, 0,023 ммоль, 20% выход) в виде светло-желтого твердого вещества. LCMS (M+H)⁺ = 625,4.

Следующие соединения получали подобно примеру 29 с соответствующими замещающими реагентами и субстратами на разных стадиях.

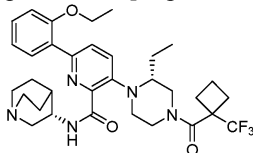
№ соединения	MS (M+H) ⁺
1-425	634,1
1-428	616,2
1-429	607,4
1-430	633,3
1-431	615,2
1-432	606,3
1-436	650,5
1-437	649,4
1-439	624,3

Пример 30: 5-[(2R)-4-[2-хлор-4-фторбензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-2'-этокси-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамида (соединение 1-261)



Стадия 30-1, получение 5-[(2R)-4-[2-хлор-4-фторбензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-2'-этокси-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамида: к раствору 2-хлор-4-фторбензойной кислоты (35,9 мг, 0,206 ммоль) и HATU (73,0 мг, 0,192 ммоль) в DMF (0,2 мл) добавляли DIEA (0,072 мл, 0,41 ммоль). После перемешивания при к. т. в течение 5 мин такой HATU-активированный раствор добавляли к раствору 2'-этокси-5-[(2R)-2-этилпиперазин-1-ил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамида трис(2,2,2-трифторацетат) из примера 20, стадия 3 (107 мг, 0,137 ммоль) и DIEA (0,072 мл, 0,41 ммоль) в DMF (0,2 мл). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 10 мин. Реакционную смесь очищали методом C18 колоночной хроматографии с обращенной фазой с получением указанного соединения (39,4 мг, 0,0645 ммоль, 47% выход) в виде светло-желтого твердого вещества. LCMS (M+H)⁺ = 595,5.

Пример 31: N-[(3S)-1-азабицикло[2.2.2]октан-3-ил]-6-(2-этоксифенил)-3-[(2R)-2-этил-4-[1-(трифторметил)циклобутанкарбонил]пиперазин-1-ил]пиридин-2-карбоксамида (соединение 1-410)



Стадия 31-1, получение 6-(2-этоксифенил)-3-[(2R)-2-этил-4-[1-(трифторметил)циклобутанкарбонил]пиперазин-1-ил]пиридин-2-карбоновой кислоты: к раствору 3-[(2R)-4-[(трет-бутоксикарбонил]-2-этилпиперазин-1-ил]-6-(2-этоксифенил)пиридин-2-карбоновой кислоты (450 мг, 0,98 ммоль) из примера 25, стадия 3 в DCM (5,0 мл) добавляли TFA (1,14 мл, 14,8 ммоль) при к. т. Полученный раствор перемешивали при к. т. в течение 1 ч и концентрировали в вакууме с получением 6-(2-этоксифенил)-3-[(2R)-2-этилпиперазин-1-ил]пиридин-2-карбоновой кислоты. Такой остаток растворяли в ACN (2 мл) и нейтрализовали Et₃N (~0,3 мл). Раствор использовали на следующей стадии HATU-сочетания без дополнительной очистки.

К раствору 1-(трифторметил)циклобутан-1-карбоновой кислоты (332 мг, 1,98 ммоль) в ACN (5 мл) добавляли HATU (751 мг, 1,98 ммоль), а затем Et₃N (0,26 мл, 1,98 ммоль) при к. т. После перемешивания при к. т. в течение 5 мин такой HATU-активированный раствор обрабатывали раствором 6-(2-этоксифенил)-3-[(2R)-2-этилпиперазин-1-ил]пиридин-2-карбоновой кислоты, описанной выше. Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 30 мин и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом C18 колоночной хроматографии с обращенной фазой с получением указанного соединения (290 мг, 58% выход). LCMS (M+H)⁺ = 506,3.

Стадия 31-2, получение N-[(3S)-1-азабицикло[2.2.2]октан-3-ил]-6-(2-этоксифенил)-3-[(2R)-2-этил-4-[1-(трифторметил)циклобутанкарбонил]пиперазин-1-ил]пиридин-2-карбоксамида: к раствору 6-(2-этоксифенил)-3-[(2R)-2-этил-4-[1-(трифторметил)циклобутанкарбонил]пиперазин-1-ил]пиридин-2-карбоновой кислоты (70 мг, 0,14 ммоль) и HATU (58,0 мг, 0,15 ммоль) в DMF (1,5 мл) добавляли Et₃N (0,074 мл, 0,55 ммоль). После перемешивания при к. т. в течение 5 мин полученный раствор обрабатывали (S)-хинуклидин-3-амин дигидрохлоридом (33 мг, 0,17 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 часа и сразу очищали методом C18 колоночной хроматографии с обращенной фазой с

получением указанного соединения (40 мг, 47% выход). LCMS (M+H)⁺ = 614,3.

Пример А-1. Парентеральная фармацевтическая композиция.

Для получения парентеральной фармацевтической композиции, подходящей для введения инъекцией (подкожной, внутривенной), 1-100 мг растворимой в воде соли соединения формулы (IX) или его фармацевтически приемлемой соли растворяли в стерильной воде, а затем смешивали с 10 мл 0,9% стерильного солевого раствора. Необязательно добавляли подходящий буфер, а также необязательную кислоту или основание для регулирования pH. Смесь включали в форму единичной дозировки, подходящую для введения инъекцией.

Пример А-2. Пероральный раствор.

Для получения фармацевтической композиции для пероральной доставки достаточное количество соединения формулы (IX) или его фармацевтически приемлемой соли добавляли в воду (с необязательным(и) солюбилизатором(ами), необязательным(и) буфером(ами) и маскирующими вкус вспомогательными средствами) с обеспечением раствора 20 мг/мл.

Пример А-3. Пероральная таблетка.

Таблетку получали путем смешивания 20-50% по массе соединения формулы (IX) или его фармацевтически приемлемой соли, 20-50% по массе микрокристаллической целлюлозы, 1-10% по массе низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы и 1-10% по массе стеарата магния или других подходящих вспомогательных средств. Таблетки получали путем непосредственного прессования. Общую массу прессованных таблеток поддерживали при 100-500 мг.

Пример А-4. Пероральная капсула.

Для получения фармацевтической композиции для пероральной доставки 10-500 мг соединения формулы (IX) или его фармацевтически приемлемой соли смешивали с крахмалом или другой подходящей порошковой смесью. Смесь включали в пероральную дозированную единицу, такую как твердая желатиновая капсула, которая подходит для перорального введения.

Согласно другому варианту осуществления 10-500 мг соединения формулы (IX) или его фармацевтически приемлемой соли помещали в капсулу размера 4 или капсулу размера 1 (гипромеллоза или твердый желатин) и капсулу закрывали.

Пример А-5. Местная гелевая композиция.

Для получения фармацевтической местной гелевой композиции соединение формулы (IX) или его фармацевтически приемлемую соль смешивали с гидроксипропилцеллюлозой, пропиленгликолем, изопропилмиристалом и очищенным спиртом, очищенным по стандарту USP. Полученную в результате гелевую смесь затем заключали в контейнеры, такие как тубы, которые подходят для местного нанесения.

Пример В-16. Анализы MC2R. Приготовление мембраны.

Неочищенные мембранные фракции получали из клеток CRE-bla-CHO-K1, стабильно экспрессирующих рецептор hMC2 и дополнительный белок hMRAP (Thermo Fisher). Клетки выращивали до 85-100% конfluence в стандартных чашках Петри в среде для выращивания GlutaMax DMEM (Gibco) со следующими добавками: 10% диализованного FBS (Gibco), 0,1 mM NEAA (Gibco), 25 mM HEPES (Gibco), 5 мкг/мл бластицидина (Goldbio), 100 мкг/мл зеоцина (Invitrogen), 600 мкг/мл гигромицина (Goldbio). Для приготовления мембран клетки соскабливали и собирали в 1× фосфатно-солевом буферном растворе Дульбекко (Corning), а затем осаждали при 1000 об./мин. Клеточный осадок восстанавливали в буфере для приготовления мембран (20 mM HEPES, 6 mM MgCl₂ и 1 mM EGTA, таблетки ингибитора протеазы (Pierce), доведенный до pH 7,4), гомогенизировали с использованием гомогенизатора Даунса, и полученную фракцию мембран осаждали центрифугированием при 12000 об./мин. Мембранный осадок ресуспендировали в буфере для приготовления мембраны, мгновенно замораживали и хранили при -80°C для последующего использования.

Протокол анализа связывания антагонистов hMC2.

В анализе связывания с мембраной hMC2 использовали следующие компоненты: радиоактивную метку [¹²⁵I]ACTH (1-39) Tyr23 (PerkinElmer), гранулы PVT SPA, покрытые агглютинином ростков пшеницы (PerkinElmer), неочищенные мембраны hMC2R и соединения. Вкратце, мембраны hMC2R инкубировали с гранулами SPA в буфере для анализа связывания (50 mM HEPES, 5 mM MgCl₂, 1 mM CaCl₂, 0,2% BSA, таблетки ингибитора протеазы (Pierce), доведенный до pH 7,4) перед началом анализа. Дозозависимую реакцию соединения (конечная концентрация соединения обычно составляет 0-10000 нМ), SPA мембран и [¹²⁵I]ACTH (1-39) Tyr23 в конечной концентрации 0,2 нМ помещали в 96-луночный аналитический планшет и инкубировали 1,5 часа при комнатной температуре. Аналитические планшеты считывали с использованием Top Count NXT, и значения K_i для соединений определяли с помощью анализа нелинейной регрессии GraphPad Prism 6.

Иллюстративная аффинность связывания селективных соединений описана в табл. А. Виды активностей разделены на четыре критерия: + означает, что K_i составляет от 1000 до 10000 нМ; ++ означает, что K_i составляет от 100 нМ до 1000 нМ; +++ означает, что K_i составляет от 10 нМ до 100 нМ; ++++ означает, что K_i составляет ниже 10 нМ.

Таблица А

№ соединения	Активность связывания с MC2R
1-1	+++
1-2	++++
1-3	++++
1-4	+++
1-5	+++
1-6	+++
1-7	+++
1-8	+++
1-9	+++
1-11	+++
1-15	++++
1-16	+++
1-17	++++
1-18	++++
1-19	+++
1-20	+++
1-23	+++
1-24	++++
1-25	++++
1-26	++++
1-27	++++
1-32	+++
1-33	+++
1-34	++++
1-35	++++
1-36	++++
1-37	++++
1-38	++++
1-40	++++
1-41	++++
1-42	++++
1-43	++++
1-44	++++
1-45	++++

1-46	++++
1-47	++++
1-48	++++
1-49	++++
1-50	++++
1-51	++++
1-52	++++
1-54	++++
1-57	++++
1-58	++++
1-59	++++
1-60	++++
1-62	++++
1-67	++++
1-68	++++
1-69	++++
1-71	++++
1-72	++++
1-73	++++
1-76	++++
1-82	++++
1-84	++++
1-87	++++
1-88	++++
1-90	++++
1-91	++++
1-92	++++
1-93	++++
1-94	++++
1-95	++++
1-96	++++
1-97	++++
1-98	++++
1-99	++++
1-100	++++
1-101	++++
1-102	++++
1-104	++++
1-107	++++
1-108	++++
1-109	++++
1-110	++++
1-111	++++
1-112	++++
1-113	++++
1-114	++++
1-115	++++

1-116	++++
1-117	++++
1-123	++++
1-124	++++
1-125	++++
1-136	++++
1-137	++++
1-138	++++
1-142	++++
1-143	++++
1-148	++++
1-149	++++
1-150	++++
1-151	++++
1-152	++++
1-155	++++
1-156	++++
1-163	++++
1-164	++++
1-165	++++
1-167	++++
1-168	++++
1-169	++++
1-170	++++
1-171	++++
1-173	++++
1-174	++++
1-176	++++
1-177	++++
1-178	++++
1-181	++++
1-182	++++
1-183	++++
1-184	++++
1-187	++++
1-188	++++
1-189	++++
1-190	++++
1-198	++++
1-199	++++
1-200	++++
1-201	++++
1-202	++++
1-203	++++
1-206	++++
1-207	++++
1-208	++++
1-209	++++

1-210	++++
1-211	++++
1-212	++++
1-213	++++
1-214	++++
1-215	++++
1-216	++++
1-219	++++
1-220	++++
1-221	++++
1-222	++++
1-223	++++
1-224	++++
1-225	++++
1-226	++++
1-227	++++
1-228	++++
1-229	++++
1-230	++++
1-231	++++
1-232	++++
1-233	++++
1-234	++++
1-236	++++
1-237	++++
1-238	++++
1-239	++++
1-240	++++
1-241	++++
1-242	++++
1-243	++++
1-244	++++
1-245	++++
1-246	++++
1-247	++++
1-249	++++
1-253	++++
1-254	++++
1-255	++++
1-256	++++
1-257	++++
1-258	++++
1-259	++++
1-260	++++
1-261	++++
1-262	++++
1-263	++++
1-264	++++

1-265	++++
1-266	++++
1-267	++++
1-270	++++
1-271	++++
1-273	++++
1-274	++++
1-275	++++
1-276	++++
1-277	++++
1-278	++++
1-279	++++
1-280	++++
1-282	++++
1-283	++++
1-286	++++
1-287	++++
1-288	++++
1-289	++++
1-290	++++
1-291	++++
1-292	++++
1-293	++++
1-296	++++
1-297	++++
1-298	++++
1-299	++++
1-304	++++
1-305	++++
1-306	++++
1-312	++++
1-313	++++
1-314	++++
1-315	++++
1-320	++++
1-321	++++
1-324	++++
1-325	++++
1-326	++++
1-327	++++
1-328	++++
1-329	++++
1-330	++++
1-331	++++
1-332	++++
1-333	++++
1-334	++++
1-335	++++

1-336	++++
1-337	++++
1-338	++++
1-339	++++
1-340	++++
1-341	++++
1-342	++++
1-343	++++
1-344	++++
1-345	++++
1-346	++++
1-348	++++
1-349	++++
1-350	++++
1-351	++++
1-352	++++
1-353	++++
1-354	++++
1-356	++++
1-357	++++
1-358	++++
1-360	++++
1-361	++++
1-362	++++
1-363	++++
1-365	++++
1-367*	++++
1-368	++++
1-371	++++
1-372	++++
1-373	++++
1-374	++++
1-375	++++
1-376	++++
1-377	++++
1-378	++++
1-380	++++
1-381	++++
1-382	++++
1-383	++++
1-385	++++
1-386	+++
1-387	++++
1-388	++++
1-389	++++
1-390	+++
1-391	++++
1-392*	++++

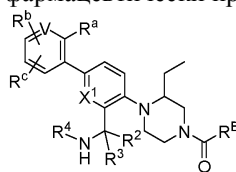
1-393	++++
1-394	++++
1-395	++++
1-396*	++++
1-397	++++
1-398	++++
1-399	++++
1-400	++++
1-401	++++
1-402	++++
1-403*	++++
1-404	++++
1-405	++++
1-406*	++++
1-407*	++++
1-408	++++
1-409	++++
1-410	++++
1-411	++++
1-412	++++
1-413	++++
1-414	++++
1-415	++++
1-416	++++
1-417	++++
1-418	++++
1-419	++++
1-420	++++
1-421	++++
1-422	++++
1-423	++++
1-424	++++
1-425	++++
1-426	++++
1-427	++++
1-428	++++
1-429	++++
1-430	++++
1-431	++++
1-432	++++
1-433	++++
1-434	++++
1-435	++++
1-436	++++
1-437	++++
1-438	++++
1-439	++++
2-2	++++
2-3	+++
2-13	++++
2-16	++++
2-20	++++
2-21	++++
2-25	++++
2-30	++++
2-31	++++

* абсолютная стереохимия не определена.

Примеры и варианты осуществления, описываемые в настоящем документе, представлены исключительно в иллюстративных целях, и различные модификации или изменения, предложенные специалистами в настоящей области, охватываются сущностью и областью настоящего изобретения и объемом прилагаемой формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (IX) или его фармацевтически приемлемая соль:



Формула (IX)

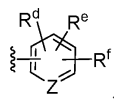
где: V представляет собой CH или N;

R^a выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, -OR⁸, -CN, -N(R⁷)₂, C₁-C₆алкила, C₁-C₆фторалкила и C₁-C₆гетероалкила;

R^b и R^c каждый независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, -OR⁸, -CN, -N(R⁷)₂

и C₁-C₆алкила;

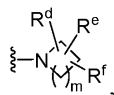
R^B представляет собой



где Z представляет собой CH или N;

или R^B представляет собой незамещенный или замещенный циклопропил, незамещенный или замещенный циклобутил, незамещенный или замещенный циклопентил, незамещенный или замещенный циклопентенил или незамещенный или замещенный циклогексил, причем если R^B замещен, тогда R^B замещен R^d, R^e и R^f;

или R^B представляет собой



где m равно 0, 1, 2 или 3.

R^d выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, -OR⁸, -CN, -N(R⁷)₂, C₁-C₆алкила, C₁-C₆фторалкила и C₁-C₆гетероалкила;

R^e и R^f каждый независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, -OR⁸, -CN, -N(R⁷)₂ и C₁-C₆ алкила;

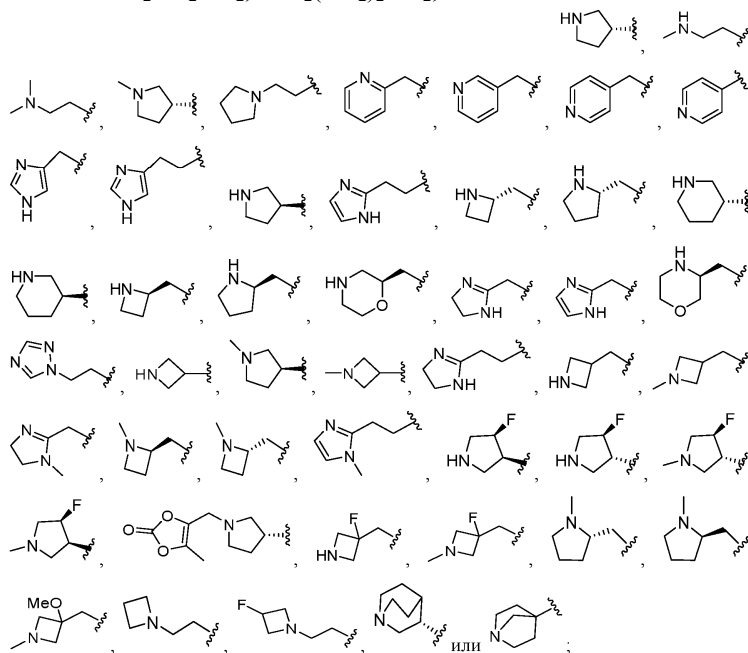
X¹ представляет собой N или CR⁶;

R⁶ представляет собой H или F;

R² и R³ представляют собой водород;

или R² и R³ взяты вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием -C(=O)-;

R⁴ представляет собой -CH₂CH₂NH₂, -CH₂(CH₂)₂NH₂,



каждый R⁷ независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-C₆алкила, C₃-C₆циклоалкила и C₁-C₆фторалкила; или два R⁷ взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием незамещенного или замещенного пирролидинила, незамещенного или замещенного оксазолидинила, незамещенного или замещенного пиперидинила, незамещенного или замещенного морфолинила, незамещенного или замещенного тиоморфолинила, незамещенного или замещенного пиперазинила, незамещенного или замещенного азиридила, незамещенного или замещенного азетидинила, незамещенного или замещенного пиразолидинила, или незамещенного или замещенного имидазолидинила; и каждый R⁸ независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-C₆алкила, C₃-C₆циклоалкила и C₁-C₆фторалкила;

причем термин "замещенный", если отсутствует особое определение, означает, что указанная группа замещена одной или двумя дополнительными группами, индивидуально и независимо выбранными из галогена, -CN, -NH₂, -OH, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₃, -OCH₃, и -OCF₃;

причем термин "гетероалкил" означает алкильную группу, в которой один или два скелетных атома углерода алкила независимо выбраны из кислорода, -NH-, -N(C₁-C₄алкил)- или серы.

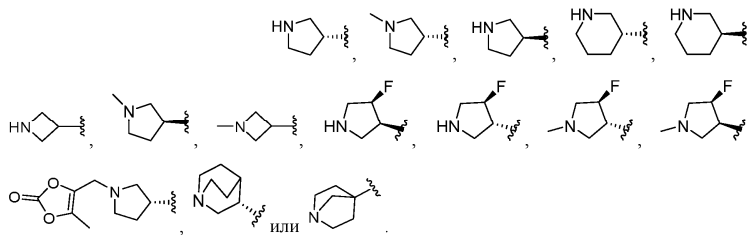
2. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^a представляет собой -OR⁸; и

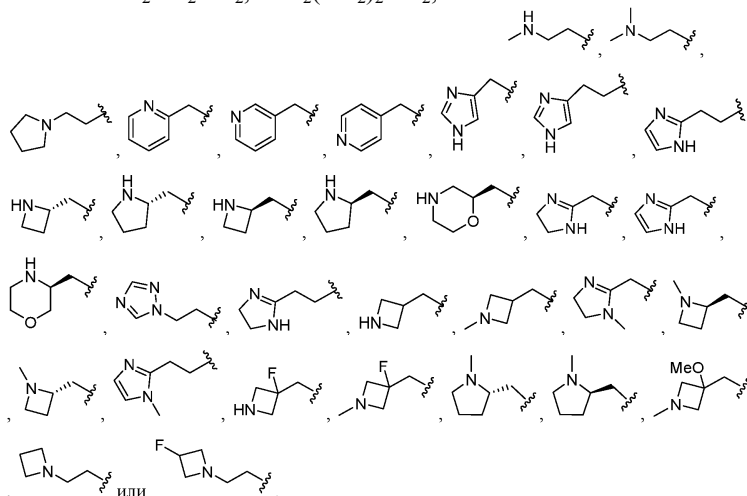
R^b и R^c каждый представляют собой водород.

3. Соединение по п.1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^a представляет собой $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$.

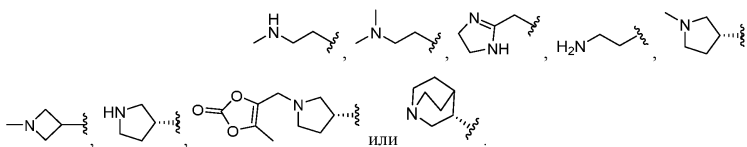
4. Соединение по любому из пп.1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, где: R^4 представляет собой



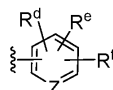
5. Соединение по любому из пп.1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, где: R^4 представляет собой $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$,



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



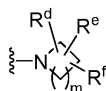
7. Соединение по любому из пп.1-6 или его фармацевтически приемлемая соль, где: R^B представляет собой



где Z представляет собой CH или N.

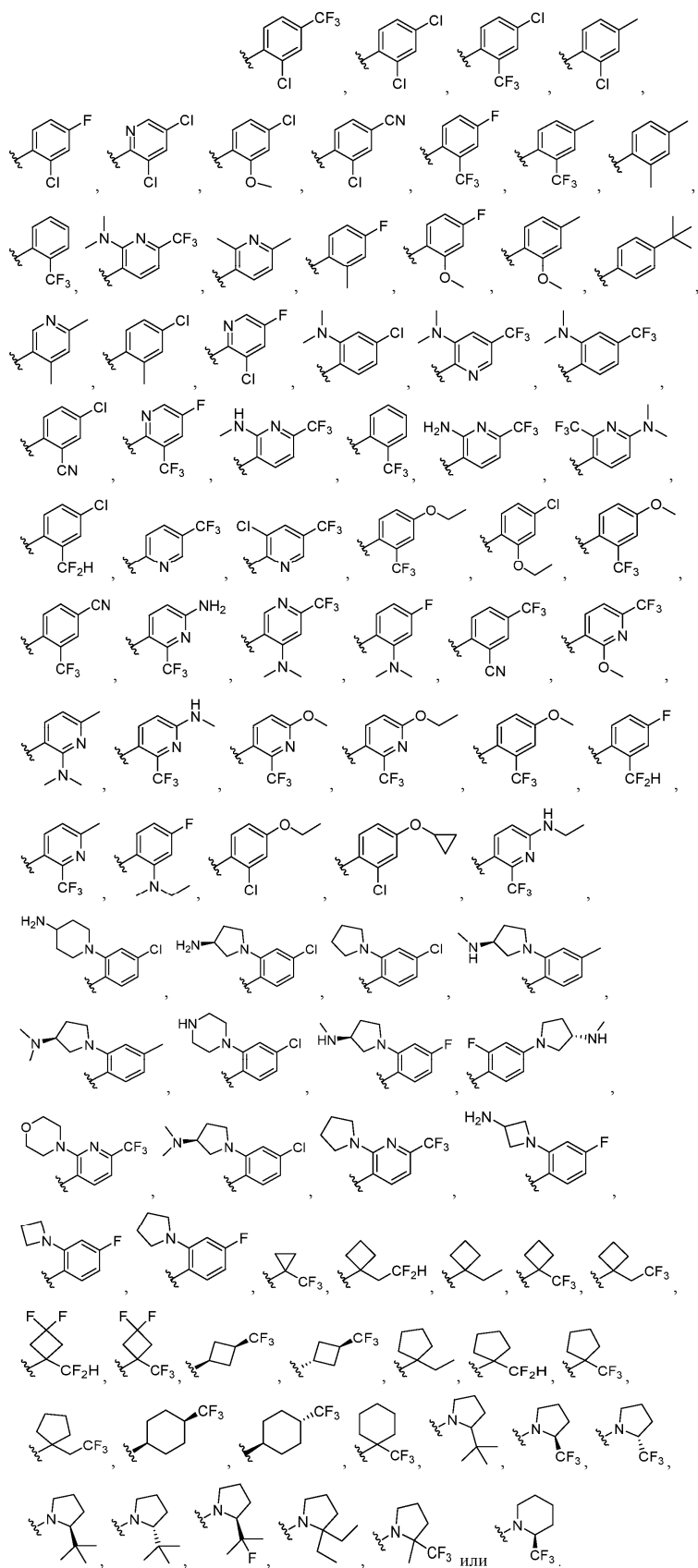
8. Соединение по любому из пп.1-6 или его фармацевтически приемлемая соль, где: R^B представляет собой незамещенный или замещенный циклопропил, незамещенный или замещенный циклобутил, незамещенный или замещенный циклопентил, незамещенный или замещенный циклопентенил или незамещенный или замещенный циклогексил, причем если R^B замещен, тогда R^B замещен R^d , R^e и R^f .

9. Соединение по любому из пп.1-6 или его фармацевтически приемлемая соль, где: R^B представляет собой

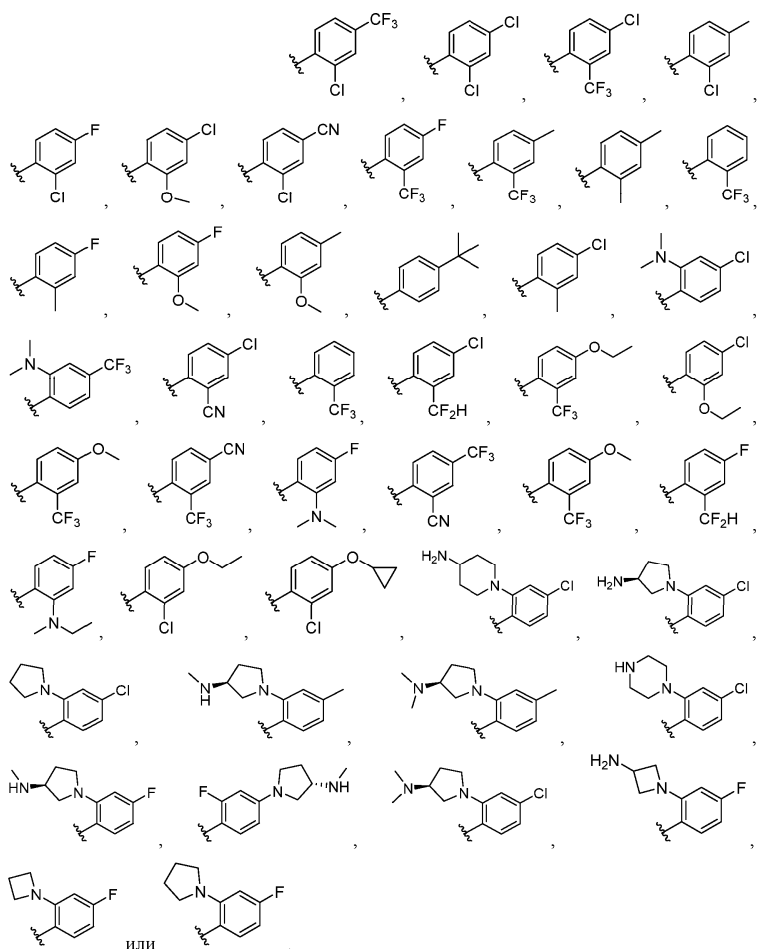


где m равно 0, 1, 2 или 3.

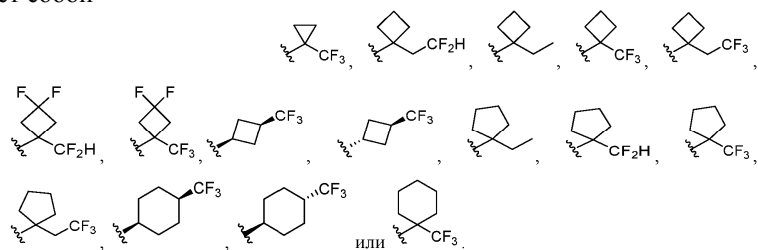
10. Соединение по любому из пп.1-6 или его фармацевтически приемлемая соль, где: R^B представляет собой



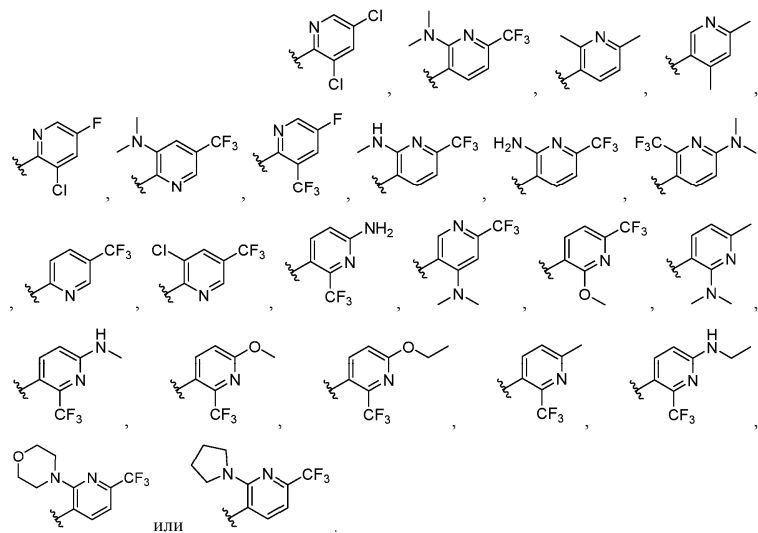
11. Соединение по любому из пп.1-6 или его фармацевтически приемлемая соль, где:
R^B представляет собой



12. Соединение по любому из пп.1-6 или его фармацевтически приемлемая соль, где: R^{B} представляет собой

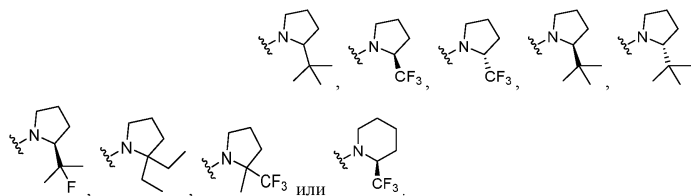


13. Соединение по любому из пп.1-6 или его фармацевтически приемлемая соль, где: R^{B} представляет собой



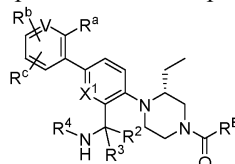
14. Соединение по любому из пп.1-6 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^B представляет собой



15. Соединение по любому из пп.1-14 или его фармацевтически приемлемая соль, где: R² и R³ взяты вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием -C(=O)-.

16. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение формулы (IX) имеет структуру формулы (IXa), или его фармацевтически приемлемой соли:



Формула (IXa).

17. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, причем соединение представляет собой:

1-1: N-(2-аминоэтил)-4-[(2R)-4-[2-хлор-4-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-2',3'-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид;

1-2: N-(2-аминоэтил)-4-[(2R)-4-[2-хлор-4-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-2'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид;

1-3: N-(2-аминоэтил)-4-[(2R)-4-[2-хлор-4-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-2'-этокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид;

1-4: N-(2-аминоэтил)-4-[(2R)-4-[2-хлор-4-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-2'-фтор-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид;

1-5: N-(2-аминоэтил)-4-[(2R)-4-[2-хлор-4-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-2'-этил-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид;

1-6: N-(2-аминоэтил)-2'-хлор-4-[(2R)-4-[2-хлор-4-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид;

1-7: N-(2-аминоэтил)-4-[(2R)-4-[2-хлор-4-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-2'-циано-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид;

1-8: N-(2-аминоэтил)-4-[(2R)-4-[2-хлор-4-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид;

1-9: N-(2-аминоэтил)-2'-хлор-4-[(2R)-4-[2-хлор-4-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-3'-фтор-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид;

1-10: N-(2-аминоэтил)-4-[(2R)-4-[2-хлор-4-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-3'-этокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид;

1-11: N-(2-аминоэтил)-4-[(2R)-4-[2-хлор-4-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-2'-пропокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид;

1-12: N-(2-аминоэтил)-4-[(2R)-4-[2-хлор-4-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-2'-(пропан-2-илокси)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид;

1-13: N-(2-аминоэтил)-4-[(2R)-4-[2-хлор-4-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-2'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид;

1-14: N-(2-аминоэтил)-4-[(2R)-4-[2-хлор-4-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-2'-циклопропокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид;

1-23: N-(3-аминопропил)-4-[(2R)-4-[2-хлор-4-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-2'-этокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид;

1-25: N-(2-аминоэтил)-4-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-2'-этокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид;

1-28: N-(2-аминоэтил)-4-[(2R)-4-[2-хлор-4-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-2'-пропил-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид;

1-29: N-(2-аминоэтил)-4-[(2R)-4-[2-хлор-4-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-4'-пропил-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид;

1-31: N-(2-аминоэтил)-2-[(2R)-4-[2-хлор-4-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-5-(пиридин-3-ил)бензамид;

1-34: N-(2-аминоэтил)-2-[(2R)-4-[2-хлор-4-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-5-(2-этоксипиридин-3-ил)бензамид;

1-35: N-(2-аминоэтил)-2-[(2R)-4-[2-хлор-4-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-5-(4-

- [illegible]

этоксипиридин-3-ил)бензамид;

1-78: N-(2-аминоэтил)-5-(2-этоксипиридин-3-ил)-2-[(2R)-2-этил-4-(4-фтор-2-метилбензоил)пиперазин-1-ил]бензамид;

1-79: N-(2-аминоэтил)-5-(2-этоксипиридин-3-ил)-2-[(2R)-2-этил-4-(4-фтор-2-метоксибензоил)пиперазин-1-ил]бензамид;

1-80: N-(2-аминоэтил)-5-(2-этоксипиридин-3-ил)-2-[(2R)-2-этил-4-(2-метокси-4-метилбензоил)пиперазин-1-ил]бензамид;

1-81: N-(2-аминоэтил)-2-[(2R)-4-(4-трет-бутилбензоил)-2-этилпиперазин-1-ил]-5-(2-этоксипиридин-3-ил)бензамид;

1-82: 2-[(2R)-4-(2-хлор-4-фторбензоил)-2-этилпиперазин-1-ил]-5-(2-этоксипиридин-3-ил)-N-[(3R)-пирролидин-3-ил]бензамид;

1-83: 2-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-5-(2-этоксипиридин-3-ил)-N-[(1H-имидазол-5-ил)метил]бензамид;

1-84: 2-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-5-(2-этоксипиридин-3-ил)-N-[2-(1H-имидазол-5-ил)этил]бензамид;

1-86: N-(2-аминоэтил)-2-[(2R)-4-(4,6-диметилпиридин-3-карбонил)-2-этилпиперазин-1-ил]-5-(2-этоксипиридин-3-ил)бензамид;

1-87: N-(2-аминоэтил)-2-[(2R)-4-(4-хлор-2-метилбензоил)-2-этилпиперазин-1-ил]-5-(2-этоксипиридин-3-ил)бензамид;

1-89: N-(2-аминоэтил)-2-[(2R)-4-(3-хлор-5-фторпиридин-2-карбонил)-2-этилпиперазин-1-ил]-5-(2-этоксипиридин-3-ил)бензамид;

1-90: 2-[(2R)-4-[4-хлор-2-(пиперазин-1-ил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-5-(2-этоксипиридин-3-ил)-N-[(3R)-пирролидин-3-ил]бензамид;

1-91: 2-[(2R)-4-[4-хлор-2-(диметиламино)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-5-(2-этоксипиридин-3-ил)-N-[(3R)-пирролидин-3-ил]бензамид;

1-92: 2-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-5-(2-этоксипиридин-3-ил)-N-[(3S)-пирролидин-3-ил]бензамид;

1-93: 2-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-5-(2-этоксипиридин-3-ил)-N-[2-(1H-имидазол-2-ил)этил]бензамид;

1-94: 5-(2-этоксипиридин-3-ил)-2-[(2R)-2-этил-4-{4-метил-2-[(3S)-3-(метиламино)пирролидин-1-ил]бензоил}пиперазин-1-ил]-N-[(3R)-пирролидин-3-ил]бензамид;

1-95: 6-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-3-(2-этоксипиридин-3-ил)-2-фтор-N-[2-(метиламино)этил]бензамид;

1-96: 6-[(2R)-4-(2-хлор-4-фторбензоил)-2-этилпиперазин-1-ил]-3-(2-этоксипиридин-3-ил)-2-фтор-N-[2-(метиламино)этил]бензамид;

1-97: N-[(2S)-азетидин-2-ил]метил]-2-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-5-(2-этоксипиридин-3-ил)бензамид;

1-98: 2-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-5-(2-этоксипиридин-3-ил)-N-[(2S)-пирролидин-2-ил]метил]бензамид;

1-99: 2-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-5-(2-этоксипиридин-3-ил)-N-[(3R)-пиперидин-3-ил]бензамид;

1-100: 2-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-5-(2-этоксипиридин-3-ил)-N-[(3S)-пиперидин-3-ил]бензамид;

1-101: 5-(2-этоксипиридин-3-ил)-2-[(2R)-2-этил-4-{4-фтор-2-[(3S)-3-(метиламино)пирролидин-1-ил]бензоил}пиперазин-1-ил]-N-[(3R)-пирролидин-3-ил]бензамид;

1-102: N-[(2R)-азетидин-2-ил]метил]-2-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-5-(2-этоксипиридин-3-ил)бензамид;

1-103: 5-(2-этоксипиридин-3-ил)-2-[(2R)-2-этил-4-{2-фтор-4-[(3S)-3-(метиламино)пирролидин-1-ил]бензоил}пиперазин-1-ил]-N-[(3R)-пирролидин-3-ил]бензамид;

1-105: N-(2-аминоэтил)-5-(2-этоксипиридин-3-ил)-2-[(2R)-2-этил-4-[2-(морфолин-4-ил)-6-(трифторметил)пиридин-3-карбонил]пиперазин-1-ил]бензамид;

1-106: N-(2-аминоэтил)-2-[(2R)-4-[3-(диметиламино)-5-(трифторметил)пиридин-2-карбонил]-2-этилпиперазин-1-ил]-5-(2-этоксипиридин-3-ил)бензамид;

1-107: N-(2-аминоэтил)-2-[(2R)-4-[2-(диметиламино)-4-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-5-(2-этоксипиридин-3-ил)бензамид;

1-108: 2-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-5-(2-этоксипиридин-3-ил)-N-[(2R)-пирролидин-2-ил]метил]бензамид;

1-109: 2-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-5-(2-этоксипиридин-3-ил)-N-[(2S)-морфолин-2-ил]метил]бензамид;

1-110: 6-[(2R)-4-(2-хлор-4-метилбензоил)-2-этилпиперазин-1-ил]-3-(2-этоксипиридин-3-ил)-2-фтор-N-[(3R)-пирролидин-3-ил]бензамид;

1-111: 3-(2-этоксипиридин-3-ил)-6-[(2R)-2-этил-4-[4-фтор-2-(трифторметил)бензоил]пиперазин-1-

ил]-2-фтор-N-[(3R)-пирролидин-3-ил]бензамид;

1-112: N-[(2S)-азетидин-2-ил]метил}-6-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-3-(2-этоксипиридин-3-ил)-2-фторбензамид;

1-113: 6-[(2R)-4-(2-хлор-4-метилбензоил)-2-этилпиперазин-1-ил]-3-(2-этоксипиридин-3-ил)-2-фтор-N-[2-(метиламино)этил]бензамид;

1-114: 3-(2-этоксипиридин-3-ил)-6-[(2R)-2-этил-4-[4-фтор-2-(трифторметил)бензоил]пиперазин-1-ил]-2-фтор-N-[2-(метиламино)этил]бензамид;

1-115: 2-[(2R)-4-{4-хлор-2-[(3S)-3-(диметиламино)пирролидин-1-ил]бензоил}-2-этилпиперазин-1-ил]-5-(2-этоксипиридин-3-ил)-N-[(3R)-пирролидин-3-ил]бензамид;

1-116: 6-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-3-(2-этоксипиридин-3-ил)-2-фтор-N-[2-(1H-имидазол-2-ил)этил]бензамид;

1-117: N-(2-аминоэтил)-2-[(2R)-4-(4-хлор-2-цианобензоил)-2-этилпиперазин-1-ил]-5-(2-этоксипиридин-3-ил)бензамид;

1-118: N-(2-аминоэтил)-5-(2-этоксипиридин-3-ил)-2-[(2R)-2-этил-4-[5-фтор-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонил]пиперазин-1-ил]бензамид;

1-119: N-(2-аминоэтил)-5-(2-этоксипиридин-3-ил)-2-[(2R)-2-этил-4-[2-(метиламино)-6-(трифторметил)пиридин-3-карбонил]пиперазин-1-ил]бензамид;

1-120: N-(2-аминоэтил)-5-(2-этоксипиридин-3-ил)-2-[(2R)-2-этил-4-[2-(пирролидин-1-ил)-6-(трифторметил)пиридин-3-карбонил]пиперазин-1-ил]бензамид;

1-121: 3-(2-этоксипиридин-3-ил)-6-[(2R)-2-этил-4-[2-(трифторметил)бензоил]пиперазин-1-ил]-2-фтор-N-[2-(метиламино)этил]бензамид;

1-122: 3-(2-этоксипиридин-3-ил)-6-[(2R)-2-этил-4-[2-(трифторметил)бензоил]пиперазин-1-ил]-2-фтор-N-[(3R)-пирролидин-3-ил]бензамид;

1-123: N-[(2R)-азетидин-2-ил]метил}-6-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-3-(2-этоксипиридин-3-ил)-2-фторбензамид;

1-124: 6-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-3-(2-этоксипиридин-3-ил)-2-фтор-N-[(2R)-пирролидин-2-ил]метил}бензамид;

1-125: 2-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-N-[(4,5-дигидро-1H-имидазол-2-ил)метил]-5-(2-этоксипиридин-3-ил)бензамид;

1-126: 2-[(2R)-4-[2-амино-6-(трифторметил)пиридин-3-карбонил]-2-этилпиперазин-1-ил]-N-(2-аминоэтил)-5-(2-этоксипиридин-3-ил)бензамид;

1-127: N-(2-аминоэтил)-2-[(2R)-4-[6-(диметиламино)-2-(трифторметил)пиридин-3-карбонил]-2-этилпиперазин-1-ил]-5-(2-этоксипиридин-3-ил)бензамид;

1-128: 2-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-5-(2-этоксипиридин-3-ил)-N-[2-(метиламино)этил]бензамид;

1-132: 2-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-5-(2-этоксипиридин-3-ил)-N-[(1H-имидазол-2-ил)метил]бензамид;

1-133: 5-(2-этоксипиридин-3-ил)-2-[(2R)-2-этил-4-[5-(трифторметил)пиридин-2-карбонил]пиперазин-1-ил]-N-[(3R)-пирролидин-3-ил]бензамид;

1-134: 2-[(2R)-4-[3-хлор-5-(трифторметил)пиридин-2-карбонил]-2-этилпиперазин-1-ил]-5-(2-этоксипиридин-3-ил)-N-[(3R)-пирролидин-3-ил]бензамид;

1-135: 5-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-2'-этокси-N-[2-(метиламино)этил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;

1-136: 2'-этокси-5-[(2R)-2-этил-4-[4-фтор-2-(трифторметил)бензоил]пиперазин-1-ил]-N-[2-(метиламино)этил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;

1-137: 2'-этокси-5-[(2R)-4-[4-этокси-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-N-[2-(метиламино)этил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;

1-138: 2-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-5-(2-этоксипиридин-3-ил)-N-[(3S)-морфолин-3-ил]метил}бензамид;

1-139: 2-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-5-(2-этоксипиридин-3-ил)-N-[2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)этил]бензамид;

1-140: 6-[(2R)-4-(4-хлор-2-цианобензоил)-2-этилпиперазин-1-ил]-3-(2-этоксипиридин-3-ил)-2-фтор-N-[2-(1H-имидазол-2-ил)этил]бензамид;

1-141: 6-[(2R)-4-(4-хлор-2-этоксibenзоил)-2-этилпиперазин-1-ил]-3-(2-этоксипиридин-3-ил)-2-фтор-N-[2-(1H-имидазол-2-ил)этил]бензамид;

1-142: 2-[(2R)-4-(4-хлор-2-цианобензоил)-2-этилпиперазин-1-ил]-5-(2-этоксипиридин-3-ил)-N-[(3R)-пирролидин-3-ил]бензамид;

1-143: 5-(2-этоксипиридин-3-ил)-2-[(2R)-2-этил-4-[4-метокси-2-(трифторметил)бензоил]пиперазин-1-ил]-N-[(3R)-пирролидин-3-ил]бензамид;

1-144: 2-[(2R)-4-[4-циано-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-5-(2-этоксипиридин-3-ил)-N-[(3R)-пирролидин-3-ил]бензамид;

1-145: 2-[(2R)-4-[6-амино-2-(трифторметил)пиридин-3-карбонил]-2-этилпиперазин-1-ил]-N-(2-

[illegible]

ил)-2-фтор-N-[2-(метиламино)этил]бензамид;

1-178: 6-[(2R)-4-(2,4-дихлорбензоил)-2-этилпиперазин-1-ил]-N-[(4,5-дигидро-1H-имидазол-2-ил)метил]-3-(2-этоксипиридин-3-ил)-2-фторбензамид;

1-179: 6-[(2R)-4-(2,4-дихлорбензоил)-2-этилпиперазин-1-ил]-N-[2-(диметиламино)этил]-3-(2-этоксипиридин-3-ил)-2-фторбензамид;

1-180: 6-[(2R)-4-{4-хлор-2-[(3S)-3-(диметиламино)пирролидин-1-ил]бензоил}-2-этилпиперазин-1-ил]-N-[2-(диметиламино)этил]-3-(2-этоксипиридин-3-ил)-2-фторбензамид;

1-181: 2'-этокси-5-[(2R)-4-[6-этокси-2-(трифторметил)пиридин-3-карбонил]-2-этилпиперазин-1-ил]-N-[2-(метиламино)этил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;

1-182: N-[(4,5-дигидро-1H-имидазол-2-ил)метил]-3-(2-этоксипиридин-3-ил)-6[(2R)-2-этил-4-[4-фтор-2-(трифторметил)бензоил]пиперазин-1-ил]-2-фторбензамид;

1-183: 6-[(2R)-4-[4-хлор-2-(дифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-3-(2-этоксипиридин-3-ил)-2-фтор-N-[2-(метиламино)этил]бензамид;

1-184: 6-[(2R)-4-[4-хлор-2-(дифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-N-[2-(диметиламино)этил]-3-(2-этоксипиридин-3-ил)-2-фторбензамид;

1-185: 2'-этокси-5-[(2R)-2-этил-4-[6-метил-2-(трифторметил)пиридин-3-карбонил]пиперазин-1-ил]-N-[2-(метиламино)этил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;

1-186: 6-[(2R)-4-(4-хлор-2-цианобензоил)-2-этилпиперазин-1-ил]-N-[2-(диметиламино)этил]-3-(2-этоксипиридин-3-ил)-2-фторбензамид;

1-187: 2'-этокси-5-[(2R)-2-этил-4-[6-метокси-2-(трифторметил)пиридин-3-карбонил]пиперазин-1-ил]-N-[2-(метиламино)этил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;

1-188: 6-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-N-[(4,5-дигидро-1H-имидазол-2-ил)метил]-3-(2-этоксипиридин-3-ил)-2-фторбензамид;

1-189: 6-[(2R)-4-[2-(дифторметил)-4-фторбензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-3-(2-этоксипиридин-3-ил)-2-фтор-N-[(3R)-пирролидин-3-ил]бензамид;

1-190: 6-[(2R)-4-[4-хлор-2-(дифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-3-(2-этоксипиридин-3-ил)-2-фтор-N-[(3R)-пирролидин-3-ил]бензамид;

1-191: N-[2-(диметиламино)этил]-5-(2-этоксипиридин-3-ил)-2-[(2R)-2-этил-4-{2-[этил(метил)амино]-4-фторбензоил} пиперазин-1-ил]бензамид;

1-194: 5-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-2'-этил-N-[2-(метиламино)этил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;

1-195: 5-[(2R)-4-(2-хлор-4-этоксibenзоил)-2-этилпиперазин-1-ил]-2'-этокси-N-[2-(метиламино)этил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;

1-196: 5-[(2R)-4-(2-хлор-4-этоксibenзоил)-2-этилпиперазин-1-ил]-N-[2-(диметиламино)этил]-2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;

1-197: 6-[(2R)-4-{4-хлор-2-[(3S)-3-(диметиламино)пирролидин-1-ил]бензоил}-2-этилпиперазин-1-ил]-3-(2-этоксипиридин-3-ил)-2-фтор-N-[2-(метиламино)этил]бензамид;

1-198: N-(азетидин-3-ил)-6-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-3-(2-этоксипиридин-3-ил)-2-фторбензамид;

1-199: 6-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-3-(2-этоксипиридин-3-ил)-2-фтор-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]бензамид;

1-200: 6-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-3-(2-этоксипиридин-3-ил)-2-фтор-N-[(3S)-пирролидин-3-ил]бензамид;

1-201: 6-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-3-(2-этоксипиридин-3-ил)-2-фтор-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]бензамид;

1-202: N-(азетидин-3-ил)-3-(2-этоксипиридин-3-ил)-6-[(2R)-2-этил-4-[4-метокси-2-(трифторметил)бензоил]пиперазин-1-ил]-2-фторбензамид;

1-203: 3-(2-этоксипиридин-3-ил)-6-[(2R)-2-этил-4-[4-метокси-2(трифторметил)бензоил]пиперазин-1-ил]-2-фтор-N-(1-метилазетидин-3-ил)бензамид;

1-204: 6-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-3-(2-этоксипиридин-3-ил)-2-фтор-N-(1-метилазетидин-3-ил)бензамид;

1-205: 5-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-N-[2-(диметиламино)этил]-2'-этил-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;

1-206: 3-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-6-(2-этоксифенил)-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиридин-2-карбоксамид;

1-207: N-[2-(диметиламино)этил]-2'-этокси-5-[(2R)-4-[6-этокси-2-(трифторметил)пиридин-3-карбонил]-2-этилпиперазин-1-ил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;

1-208: 3-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-6-(2-этоксифенил)-N-[2-(метиламино)этил]пиридин-2-карбоксамид;

1-209: 3-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-6-(2-этоксифенил)-N-[(3R)-пирролидин-3-ил]пиридин-2-карбоксамид;

1-210: 5-[(2R)-4-[4-хлор-2-(дифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-N-[2-

[illegible]

- [illegible]

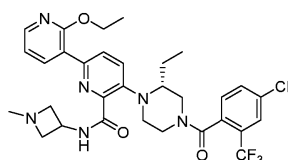
[illegible]

[illegible]

- карбонил]пиперазин-1-ил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиридин-2-карбоксамид;
 1-375: 6-(2-этоксифенил)-3-[(2R)-2-этил-4-[(2S)-2-(трифторметил)пирролидин-1-карбонил]пиперазин-1-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиридин-2-карбоксамид;
 1-386: 2'-этокси-5-[(2R)-2-этил-4-[(2S)-2-(трифторметил)пирролидин-1-карбонил]пиперазин-1-ил]-N-[(2R)-1-метилазетидин-2-ил]метил}-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;
 1-387: 6-(2-этоксифенил)-3-[(2R)-2-этил-4-[(2S)-2-(трифторметил)пирролидин-1-карбонил]пиперазин-1-ил]-N-[(2S)-1-метилазетидин-2-ил]метил} пиридин-2-карбоксамид;
 1-390: 2'-этокси-5-[(2R)-2-этил-4-[1-(трифторметил)циклобутанкарбонил]пиперазин-1-ил]-N-[(2S)-1-метилазетидин-2-ил]метил}-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;
 1-391: 2'-этокси-5-[(2R)-2-этил-4-[(2S)-2-(трифторметил)пирролидин-1-карбонил]пиперазин-1-ил]-N-[(2S)-1-метилазетидин-2-ил]метил}-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;
 1-398: N-[(3S)-1-азабицикло[2.2.2]октан-3-ил]-5-[(2R)-4-[4-хлор-2-(трифторметил)бензоил]-2-этилпиперазин-1-ил]-2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;
 1-399: 6-(2-этоксифенил)-3-[(2R)-2-этил-4-[1-(трифторметил)циклопентанкарбонил]пиперазин-1-ил]-N-(1-метилазетидин-3-ил)пиридин-2-карбоксамид;
 1-400: N-[(3S)-1-азабицикло[2.2.2]октан-3-ил]-2'-этокси-5-[(2R)-2-этил-4-[1-(трифторметил)циклопентанкарбонил]пиперазин-1-ил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;
 1-401: 6-(2-этоксифенил)-3-[(2R)-2-этил-4-[1-(трифторметил)циклопентанкарбонил]пиперазин-1-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиридин-2-карбоксамид;
 1-405: N-{1-азабицикло[2.2.1]гептан-4-ил}-2'-этокси-5-[(2R)-2-этил-4-[1-(трифторметил)циклопентанкарбонил]пиперазин-1-ил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;
 1-410: N-[(3S)-1-азабицикло[2.2.2]октан-3-ил]-6-(2-этоксифенил)-3-[(2R)-2-этил-4-[1-(трифторметил)циклобутанкарбонил]пиперазин-1-ил]пиридин-2-карбоксамид;
 1-411: N-[(3S)-1-азабицикло[2.2.2]октан-3-ил]-2'-этокси-5-[(2R)-2-этил-4-[1-(трифторметил)циклобутанкарбонил]пиперазин-1-ил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;
 1-412: 6-(2-этоксифенил)-3-[(2R)-2-этил-4-[(2S)-2-(2-фторпропан-2-ил)пирролидин-1-карбонил]пиперазин-1-ил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиридин-2-карбоксамид;
 1-413: 2'-этокси-5-[(2R)-2-этил-4-[(2S)-2-(2-фторпропан-2-ил)пирролидин-1-карбонил]пиперазин-1-ил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;
 1-415: 2'-этокси-5-[(2R)-2-этил-4-[1-(трифторметил)циклопентанкарбонил]пиперазин-1-ил]-N-[(1-метил-4,5-дигидро-1H-имидазол-2-ил)метил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;
 1-416: 5-[(2R)-4-[1-(дифторметил)циклопентанкарбонил]-2-этилпиперазин-1-ил]-2'-этокси-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;
 1-417: 3-[(2R)-4-[1-(дифторметил)циклопентанкарбонил]-2-этилпиперазин-1-ил]-6-(2-этоксифенил)-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиридин-2-карбоксамид;
 1-427: 2'-этокси-5-[(2R)-2-этил-4-[(2S)-2-(трифторметил)пиперидин-1-карбонил]пиперазин-1-ил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;
 1-433: 6-(2-этоксифенил)-3-[(2R)-2-этил-4-[(2S)-2-(трифторметил)пиперидин-1-карбонил]пиперазин-1-ил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиридин-2-карбоксамид;
 1-434: 2'-этокси-5-[(2R)-2-этил-4-[(2S)-2-(трифторметил)пиперидин-1-карбонил]пиперазин-1-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;
 1-435: 6-(2-этоксифенил)-3-[(2R)-2-этил-4-[(2S)-2-(трифторметил)пиперидин-1-карбонил]пиперазин-1-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиридин-2-карбоксамид;
 2-21: {[5-(2-этоксипиридин-3-ил)-2-[(2R)-2-этил-4-[4-фтор-2-(трифторметил)бензоил]пиперазин-1-ил]фенил]метил}[2-(метиламино)этил]амин; или его фармацевтически приемлемая соль.
18. Соединение по п.1, причем соединение представляет собой:

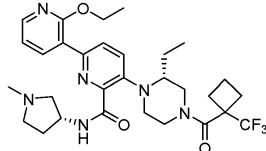


19. Соединение по п.1, причем соединение имеет следующую структуру:



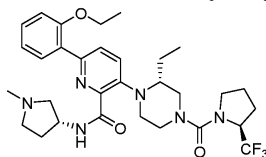
или его фармацевтически приемлемая соль.

20. Соединение по п.1, причем соединение имеет следующую структуру:



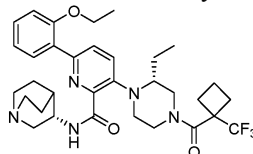
или его фармацевтически приемлемая соль.

21. Соединение по п.1, причем соединение имеет следующую структуру:



или его фармацевтически приемлемая соль.

22. Соединение по п.1, причем соединение имеет следующую структуру:



или его фармацевтически приемлемая соль.

23. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-22 или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное средство.

24. Способ лечения заболевания или состояния у млекопитающего, для которого была бы эффективной модуляция активности рецептора меланокортина 2 подтипа (MC2R), предусматривающий введение соединения по любому из пп.1-22 или его фармацевтически приемлемой соли млекопитающему, нуждающемуся в этом.

25. Способ по п.24, при котором заболевание или состояние представляет собой рост жировых отложений в ключице, задней части шеи, лица и туловища, чрезмерное потоотделение, расширение капилляров, истончение кожи, мышечную слабость, гирсутизм, депрессию/тревожность, гипертонию, остеопороз, инсулинорезистентность, гипергликемию и болезнь сердца.

26. Способ по п.24, при котором заболеванием является синдром Кушинга, болезнь Кушинга, синдром эктопического АСТН или врожденная гиперплазия надпочечников (САН).



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2