(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202293083 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.02.20

(22) Дата подачи заявки
2021.04.30

(51) Int. Cl. ***C07D 401/06*** (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 491/048 (2006.01)
C07D 491/107 (2006.01)
A61K 31/4427 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ АЗЕТИДИН-3-ИЛМЕТАНОЛА В КАЧЕСТВЕ МОДУЛЯТОРОВ РЕЦЕПТОРА CCR6

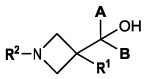
(31) **PCT/EP2020/062103**
(32) **2020.04.30**
(33) **EP**
(86) **PCT/EP2021/061401**
(87) **WO 2021/219849 2021.11.04**

(71) Заявитель:
ИДОРСИЯ ФАРМАСЬЮТИКЛЗ ЛТД (CH)

(72) Изобретатель:
Аллеман Оливер, Карофф Эва, Шавантон-Арпель Алексия, Кроксфорд Эндрю, Хаблер Фрэнсис, Жакоб Лоик, Мейер Эмманюэль, Рихард-Бильдштайн Сильвия (CH)

(74) Представитель:
Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В., Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов А.В., Кузнецова Е.В., Соколов Р.А., Кузнецова Т.В. (RU)

(57) Изобретение относится к соединениям формулы (I), к их синтезу и к их применению в качестве модуляторов рецептора CCR6 для лечения или предупреждения различных заболеваний, состояний или расстройств.



202293083 A1

202293083 A1

ПРОИЗВОДНЫЕ АЗЕТИДИН-3-ИЛМЕТАНОЛА В КАЧЕСТВЕ МОДУЛЯТОРОВ РЕЦЕПТОРА CCR6

Настоящее изобретение относится к новым соединениям формулы (I), или к их фармацевтически приемлемым солям и к их применению в качестве модуляторов рецептора CCR6 в лечении или предупреждении различных заболеваний, состояний или расстройств, облегчаемых путем модулирования указанного рецептора. Кроме того, настоящее изобретение относится к связанным аспектам, таким как фармацевтические композиции, содержащие одно или несколько соединений формулы (I) и к способам получения указанных соединений.

Хемокиновые рецепторы включают в себя семейство рецепторов, связанных с G-белком (GPCR), которые распознают и связываются с пептидными хемокиновыми лигандами. Преобладающие функции хемокиновых рецепторов и их лигандов заключаются в том, чтобы индуцировать перенос лейкоцитов в лимфоидные органы и ткани и обратно в устойчивом состоянии, а также в контексте инфекции или воспаления. Кроме того, сигнальные события хемокинов могут индуцировать активацию молекул интегрина на поверхности иммунных клеток, обеспечивая прочную адгезию к активированному эндотелию, облегчая миграцию из крови в воспаленные ткани (Montresor A, Frontiers in Imm., 2012; Meissner A, Blood, 2003). Хемокиновый рецептор 6 (CCR6, другие названия BN-1, C-C CKR-6, CD196, CKRL3, CMKBR6, DCR2, DRY6, GPR29, GPRCY4, STRL22) представляет собой GPCR, в основном экспрессируемый на эффекторных CD4+ Т-хелперных клетках, но также присутствует на В клетках, CD8+ цитотоксических Т-клетках, регуляторных Т-клетках (Treg), незрелых дендритных клетках (DC) и врожденных лимфоидных клетках 3 типа (ILC3) (Cua DJ, Nat Rev Immunol. 2010 июль; 10(7):479-89. ИЦО: 10.1038/nri2800). CCR6 связывается с хемокином CCL20 (хемокиновый (мотив C-C) лиганд 20) (Greaves DR, J Exp Med. 15 сентября 1997; 186(6):837-44. ИЦО: 10.1084/jem.186.6.837.). CCL20 также называют макрофагальным воспалительным белком 3a (MIP-3a), печеночный хемокин, регулируемый активацией (LARC (LARC), или Exodus-1 (Schutyser E, Cytokine Growth Factor Rev. 2003 окт.; 14(5):409-26. ИЦО:

10.1016/s1359-6101(03)00049-2). Взаимодействия CCR6/CCL20 определяют гуморальный ответ в слизистой оболочке кишечника и необходимы для гомеостаза лимфоцитов в слизистой оболочке тонкой кишки (Cook DN, Immunity. Май 2000; 12(5):495-503. ИЦО: 10.1016/s1074-7613(00)80201-0). В стабильных условиях CCR6 и CCL20 регулируют выработку IgA в кишечнике, где CCL20, экспрессируемый в пейеровых бляшках, направляет CCR6+IgA+ B-клетки к слизистой оболочке, а секреторный IgA может высвобождаться в просвет кишечника (Lin YL, Front Immunol. 2017; 8:805. ИЦО: 10.3389/fimmu.2017.00805; Reboldi A, Science. Май 2016 13; 352(6287):aaf4822. ИЦО: 10.1126/science.aaf4822). При воспалительных состояниях экспрессия CCL20 сильно активируется провоспалительными цитокинами, включая IL-17A, TNFa и IL-1b, как в эндотелиальных, так и в эпителиальных клетках (Harper EG, J Invest Dermatol. сент. 2009; 129(9):2175-83. ИЦО: 10.1038/jid.2009.65; PLoS Он. 2015; 10(11):e0141710. ИЦО: 10.1371/journal.pone.0141710) и тканевых фибробластах (Hattori T, Mediators Inflamm. 2015; 2015:436067. ИЦО: 10.1155/2015/436067). Экспрессия интерлейкина (IL)-17A ограничивается клетками, экспрессирующими транскрипционный фактор RORgt (Cell. 2006 сент. 22; 126(6):1121-33. ИЦО: 10.1016/j.cell.2006.07.035). Было показано, что экспрессия интерлейкина IL-17A разделяется с экспрессией CCR6 на Т-клетках человека (Singh SP, J Immunol. 1 янв. 2008; 180(1):214-21. ИЦО: 10.4049/jimmunol.180.1.214; Nat Immunol. 2007 июнь; 8(6):639-46. ИЦО: 10.1038/ni1467). CCR6 также был описан как целевой ген RORgt (PLoS One. 2017; 12(8):e0181868. ИЦО: 10.1371/journal.pone.0181868; Skepner J, J Immunol. 2014 март 15; 192(6):2564-75. ИЦО: 10.4049/jimmunol.1302190), что проясняет совместную экспрессию IL-17A и CCR6 в типах клеток RORgt+.

Определенные раскрытия предшествующего уровня техники можно рассматривать как относящиеся к модуляции CCR6. Например, Tawaraishia и соавт. (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, том 28, изд. 18, 2018, сс. 3067-3072, ISSN 0960-894X, https://doi.opr/10.1016/j.bmcl.2018.07.042) описывают ряд производных бензолсульфонил-аминоциклогексана в качестве селективных ингибиторов CCR6. В CN103588697 раскрыты производные сульфонамида в качестве антагонистов CCR6 и их применение для лечения CCR6-опосредованных заболеваний, таких как аутоиммунные заболевания, воспаление, псориаз, рассеянный склероз или рак. В WO 2014/075580 описано применение

ауринтрикарбоновой кислоты для нацеливания на хемокиновые рецепторы. В WO 2015/084842 раскрыты некоторые сульфонамиды, которые можно использовать для лечения заболеваний, связанных с CCR6. В заявках WO2017/087607, WO2010/131145, WO2013/061004, WO2013/061005, WO2019/036374 и WO2020/058869 предлагают определенные циклобутендионы для применения при лечении заболеваний, связанных с хемокинами/CCR6. В WO2019/136370 описан способ лечения определенного типа псориаза. В WO 2019/147862 предложены производные азетидина, которые можно использовать в качестве модуляторов хемокинов.

Кроме того, в заявке WO1999/43664 описаны некоторые пирролидиноны с противовоспалительными и обезболивающими свойствами. В WO2019/105915 представлены некоторые гетероциклические соединения, которые можно использовать в качестве ингибиторов MAGL. WO2015/057626, US 2015/0105366, WO2014/062658, WO2015/057205 и Tanis VM и соавт. (Bioorg Med Chem Lett. 2019 июнь 15; 29(12):1463-1470. ИЦО: 10.1016/j.bmcl.2019.04.021) относятся к модуляторам рецептора RORγt, которые можно использовать при лечении ревматоидного артрита или псориаза. WO 03/022808 предлагает некоторые производные азетидина для использования в качестве пестицидов. В WO2008/103426 и WO2007/022351 раскрыты некоторые соединения четвертичного аммония, применимые в качестве антагонистов мускариновых рецепторов. WO2006/136830 описывает некоторые гетероарилалкиламины в качестве ингибиторов протеинкиназы. WO91/13359 предлагает гетероциклические холинергические усилители. US28141 описаны некоторые пирролидины, которые можно использовать для лечения депрессии. В GB 1304650 описаны спазмолитические пирролидины. US3479370, US3489769, US3499002, US 3542807 и US3651085 относятся к некоторым пирролидинам с анальгетической/транквилизирующей активностью.

Данные модуляторы CCR6 могут быть полезны, по отдельности или в комбинации, для лечения или профилактики следующих заболеваний или расстройств: ревматоидный артрит (РА) вызывает хроническое воспаление суставов, а хемокины регулируют инфильтрацию воспаленной синовиальной оболочки воспалительными клетками. РА характеризуется повышенным высвобождением CCL20 и последующим привлечением Т-клеток CCR6+ к воспаленным суставам. CCL20 высоко экспрессируется в синовиальной

жидкости при РА (Hirota, J Exp Med. 2007 ноябрь 26; 204(12):2803-12. ИЦО: 10.1084/jem.20071397; Matsui T, Clin Exp Immunol. 2001 июль; 125(1):155-61. ИЦО: 10.1046/j.1365-2249.2001.01542.x). У пациентов с РА CCR6+ Th-клетки были обнаружены в воспаленной синовиальной оболочке, а повышенная доля CCR6+ Th-клеток в периферической крови была обнаружена у пациентов с ранним РА (van Hamburg JP, Arthritis Rheum. янв. 2011; 63(1):73-83. ИЦО: 10.1002/art.30093; Leipe J Arthritis Rheum. окт. 2010; 62(10):2876-85. ИЦО: 10.1002/art.27622; Nistala K, Arthritis Rheum. март 2008; 58(3):875-87. ИЦО: 10.1002/art.23291). Известно, что продукция CCL20 повышается в эксплантатах синовиальной оболочки или фибробластоподобных синовиоцитах пациентов с РА после стимуляции TNF-a, IL-1b и IL-17 (Matsui T, Clin Exp Immunol. 2001 июль; 125(1):155-61. ИЦО: 10.1046/j.1365-2249.2001.01542.x; J Immunol. 2001 ноябрь 15; 167(10):6015-20. ИЦО: 10.4049/jimmunol.167.10.6015; Chevrel G, Ann Rheum Dis. авг. 2002; 61(8):730-3. ИЦО: 10.1136/ard.61.8.730). Было сообщено о В-клетках CCR6+ в синовиальной оболочке РА, которые вносят вклад в патогенез за счет презентации антигена, продукции аутоантител и/или продукции воспалительных цитокинов. Помимо этого, ритуксимаб является эффективным средством для лечения РА (Cohen SB, Arthritis Rheum. сент. 2006; 54(9):2793-806. ИЦО: 10.1002/art.22025), подтверждая роль В-клеток CCR6+ в патогенезе РА. К тому же, у мышей с дефицитом CCR6 нарушен IgG1-зависимый ответ В-клеток памяти (J Immunol. 15 янв. 2015; 194(2):505-13. ИЦО: 10.4049/jimmunol.1401553). Доклинические модели на грызунах показали, что у мышей с дефицитом CCR6 развивалось менее тяжелое воспаление суставов в модели артрита, индуцированного коллагеном (CIA). У мышей с дефицитом CCR6 наблюдали снижение продукции коллаген-специфических антител по сравнению с мышами дикого типа, а также уменьшалось артритное воспаление (J Cell Mol Med. ноябрь 2018; 22(11):5278-5285. ИЦО: 10.1111/jcmm.13783). Кроме того, истощение клеток CCR6+ снижает тяжесть артрита SKG (Hirota K, J Exp Med. 2007 ноябрь 26; 204(12):2803-12. ИЦО: 10.1084/jem.20071397).

CCR6+ Th17 повышены в периферической крови у пациентов с анкилозирующим спондилитом (Shen H, Arthritis Rheum. 2009 июнь; 60(6):1647-56. ИЦО: 10.1002/art.24568). Циркулирующие интерлейкин-17-секретирующие интерлейкин-23-рецептор-положительные γ/δ Т-клетки также были обнаружены у пациентов с активным анкилозирующим спондилитом (Kenna TJ, Arthritis

Rheum. май 2012; 64(5):1420-9. ИЦО: 10.1002/art.33507). Было показано, что секукинумаб, ингибитор IL-17A, эффективен при анкилозирующем спондилите (АС) (Baeten D, N Engl J Med. 2015 дек. 24; 373(26):2534-48. ИЦО: 10.1056/NEJMoa1505066). Экспрессия CD32B на В-клетках памяти при АС была увеличена и была связана с активностью заболевания. Кроме того, цитотоксические Т-клетки $CCR6^+$ и В-клетки памяти $CD32B^+$ были сильно обогащены в синовиальном компартменте пациентов с АС (Sucur A, Clin Exp Rheumatol. 20 ноября 2019; PMID: 31820725).

Псориаз представляет собой распространенное аутоиммунное заболевание кожи. Роль Th17-ассоциированных цитокинов была валидирована клинически, а также подтверждена их роль в псориатическом воспалении (Paul C, J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015 июнь; 29(6):1082-90. ИЦО: 10.1111/jdv.12751). Было показано, что блокирующее IL-17R антитело (бродалумаб, AMG 827) уменьшает клинические проявления псориаза, а также снижает экспрессию CCL20 в биоптатах кожи пациентов с псориазом (Papp KA, N Engl J Med. 2012 март 29; 366(13):1181-9. ИЦО: 10.1056/NEJMoa1109017). Кроме того, было показано, что нейтрализующее антитело к IL-23 (гуселькумаб) эффективно уменьшает псориатическое воспаление (Reich K, Lancet. 2019 сент. 7; 394(10201):831-839. ИЦО: 10.1016/S0140-6736(19)31773-8). У мышей с дефицитом CCR6 не развивались псориазоподобные поражения кожи после внутрикожных инъекций IL-23 (Hedrick MN, J Clin Invest. 2009 авг.; 119(8):2317-29. ИЦО: 10.1172/jci37378). Также было показано, что низкомолекулярные антагонисты CCR6 эффективны на моделях псориаза мышей с инъекцией алдары и IL-36a (Campbell JJ, J Immunol. 2019 март 15; 202(6):1687-1692. ИЦО: 10.4049/jimmunol.1801519; Campbell JJ, J Immunol. 2017 ноябрь 1; 199(9):3129-3136. ИЦО: 10.4049/jimmunol.1700826). Кроме того, было показано, что мыши с дефицитом CCR6 защищены от отека уха, вызванного имиквимодом (Yu S, J Invest Dermatol. 2019 февр.; 139(2): 485–488. ИЦО: 10.1016/j.jid.2018.07.036).

Нейтрализующие антитела против CCR6 также продемонстрировали эффективность при отеке ушей, вызванном алдарой, у мышей (Robert R, JCI Insight. 2017 август 3; 2(15): e94821. Опубликовано в Интернете 3 августа 2017. ИЦО: 10.1172/jci.insight.94821). Было показано, что сконструированный димер CCL20 с дисульфидной связью, который связывает CCR6, но ингибирует миграцию Т-клеток, уменьшает отек кожи в IL-23-зависимой мышиной модели

псориаза (Getschman AE, Proc Natl Acad Sci U S A. 2017 ноябрь 21;114(47):12460-12465. ИЦО: 10.1073/pnas.1704958114). В совокупности эти данные показывают, что положительная обратная связь, состоящая из эпидермальной и дермальной продукции CCL20, мощного рекрутирования Т-клеток CCR6+ или в воспаленную псориатическую кожу, их активация с помощью IL-23 и их экспрессия IL-17A и IL-22, стимулирует патогенный ответ Th17 при псориатических поражениях кожи. Таким образом, ингибирование CCR6 было признано потенциальным терапевтическим путем лечения псориаза (Hedrick MN, Expert Opin Ther Targets. 2010 сент.;14(9):911-22. ИЦО: 10.1517/14728222.2010.504716; Mabuchi T, J Dermatol Sci. 2012 янв.;65(1):4-11. ИЦО: 10.1016/j.jdermsci.2011.11.007). Было показано, что экспрессия CCR6 повышается в синовиальных оболочках пациентов с псориатическим артритом (ПсА) (Dolcino M, PLoS One. 2015 июнь 18;10(6):e0128262. ИЦО: 10.1371/journal.pone.0128262). IL-17A- и GM-CSF-экспрессирующие CD4+ Т-клетки, выделенные из синовиальной жидкости пациентов с ПсА, также экспрессировали CCR6 (Al-Mossawi и соавт., Nat Commun. 2017 ноябрь 15;8(1):1510. ИЦО: 10.1038/s41467-017-01771-2). Было показано, что CCL20 сильно активируется в синовиальной жидкости, полученной от пациентов с ПсА (Melis L, Ann Rheum Dis. 2010 Mar;69(3):618-23. ИЦО: 10.1136/ard.2009.107649).

Было показано, что дополнительные воспалительные кожные заболевания, включая розацеа, имеют сильно повышенные уровни CCL20 в воспаленной коже (Buhl T, JID, 2015).

CCR6 и CCL20 сильно повышены при активной болезни Крона (БК) и язвенном колите (ЯК) (Skovdahl и соавт., PLoS Он. 2015 ноябрь 4;10(11):e0141710. ИЦО: 10.1371/journal.pone.0141710). Предполагают, что повышенная продукция CCL20 энтероцитами играет важную роль в привлечении лимфоцитов к эпителию толстой кишки при заболевании раздраженного кишечника (IBD) (Kwon JH, Gut. 2002 дек.; 51(6):818-26. ИЦО: 10.1136/gut.51.6.818). Экспрессия CCL20 и CCR6 также коррелирует с гистологической тяжестью резекции прямой кишки у пациентов с ЯК. Экспрессия CCL20 при хроническом ЯК выше, чем при остром ЯК после патологического исследования (Uchida K, Gastroenterol Res Pract. 2015; 2015:856532. ИЦО: 10.1155/2015/856532). Экспрессия CCL20 была значительно повышена в PBMC пациентов с ЯК по сравнению с нормальными здоровыми

контролями. В группах с ЯК, получавших сульфасалазин и ЗЦ, наблюдалось снижение экспрессии CCL20 в PBMC, что сопровождалось улучшением течения заболевания. TNFα или IL-1β-индуцированная секреция CCL20 сильно снижалась при обработке сульфасалазином и/или линий ЗЦ эпителиальных клеток кишечника человека (Lee HJ, 2 Inflamm Bowel Dis. 2005 дек.; 11(12):1070-9. ИЦО: 10.1097/01.mib.0000187576.26043.ac). Дефицит CCR6 привел к уменьшению кишечной патологии у мышей, получавших декстрансульфат натрия (DSS), чтобы вызвать воспаление толстой кишки (Varona R, Eur J Immunol. 2003 окт.; 33(10):2937-46. ИЦО: 10.1002/eji.200324347).

Было показано, что клетки Th17, экспрессирующие CCR6, являются важными эффекторами, опосредующими болезнь сухого глаза (БСГ), воспалительное состояние на поверхности глаза, потенциально приводящее к перфорации роговицы. Опосредованная антителами нейтрализация CCL20 в модели мышей БСГ снижала рекрутирование Th17 на поверхность глаза, что приводило к улучшению клинических показателей (Dohlman TH, Invest Ophthalmol Vis Sci. 2013 июнь 12; 54(6):4081-91. ИЦО: 10.1167/iovs.12-11216). Поэтому ингибирование оси CCR6/CCL20 было предложено в качестве терапевтического механизма для лечения БСГ.

Экспрессия CCR6 была описана на Т-клетках, выделенных из спинномозговой жидкости пациентов с рассеянным склерозом (РС) (van Langelaar J, Brain, 2018 май 1; 141(5):1334-1349. ИЦО: 10.1093/brain/awy069). Экспрессия CCR6 также была показана на Т-клетках, инфильтрирующих воспаленную ЦНС при экспериментальном аутоиммунном энцефаломиелите (ЭАЭ) (Mony JT, Front Cell Neurosci. 2014; 8:187. ИЦО: 10.3389/fncel.2014.00187). Кроме того, было показано, что полиморфизмы гена CCL20 связаны с когортами пациентов с РС (El Sharkav и соавт., Gene. 15 февраля 2019; 685:164-169. ИЦО: 10.1016/j.gene.2018.11.006). Доклинические данные показали, что CCR6 важен для развития ЭАЭ (Reboldi A, Nat Immunol. май 2009; 10(5):514-23. ИЦО: 10.1038/ni.1716). Это открытие было подтверждено в более позднем исследовании, показывающем, что мыши с дефицитом CCR6 были устойчивы к индукции заболевания со сниженной пиковой степенью тяжести. В том же исследовании вакцинация посредством hCCL20 вызвала ответ против мышиного CCL20 у мышей-хозяев, которого было достаточно для снижения клинических показателей (Abraham M, Clin Immunol. 2017 окт;

183:316-324. ИЦО: 10.1016/j.clim.2017.09.018). Однако существуют противоречивые данные о роли CCR6 в развитии ЭАЭ (J Neuroimmunol. 2009 авг. 18; 213(1-2):91-9. ИЦО: 10.1016/j.jneuroim.2009.05.011). Тяжесть и гистопатология ЭАЭ значительно уменьшались после инъекции против CCL20 при первых клинических проявлениях (Kohler RE, J Immunol. 15 июня 2003; 170(12):6298-306. ИЦО: 10.4049/jimmunol.170.12.6298). Было показано, что нейтрализующие антитела против CCR6 снижают тяжесть ЭАЭ у мышей (Robert R, JCI Insight. 3 августа 2017; 2(15): e94821. Опубликовано в Интернете 3 августа 2017. ИЦО: 10.1172/jci.insight.94821). IL-6 и IL-17 увеличивают экспрессию CCL20 из мышиных астроцитов (Meares GP, Glia. 2012 май; 60(5):771-81. ИЦО: 10.1002/glia.22307).

Предполагают, что CCR6 и CCL20 влияют на кинетику образования зародышевых центров (ЗЦ) и ответы В-клеток, а CCR6 считается маркером-предшественником В-клеток памяти как в зародышевых центрах мыши, так и человека (Suan D, Immunity. 19 дек. 2017; 47(6):1142-1153.e4. ИЦО: 10.1016/j.immuni.2017.11.022). Экспрессия CCR6 на необученных, пре-ЗЦ, ЗЦ/плазматических клетках и В-клетках памяти в периферических В-клетках пациентов с системной красной волчанкой (СКВ) была увеличена (Lee AYS, Clin Rheumatol. июнь 2017; 36(6):1453-1456. ИЦО: 10.1007/s10067-017-3652-3). Клетки CD4+CCR6+ могут также способствовать тяжести заболевания у пациентов с СКВ, и было показано, что их количество увеличивается у пациентов с СКВ с антителами против ДНК+, что коррелирует с тяжестью заболевания и скоростью оседания эритроцитов (Zhong W, PeerJ. 2018; 6:e4294. ИЦО: 10.7717/peerj.4294).

Была продемонстрирована повышенная экспрессия CCR6 в слюнных железах пациентов с первичным синдромом Шегрена (ПСШ) [Scand J Immunol. Март 2020;91(3):e12852. ИЦО: 10.1111/sji.12852]. Также наблюдалась тенденция к увеличению экспрессии мРНК CCL20. Было продемонстрировано значительное снижение количества Th-клеток CCR6+ (как CCR9-, так и CCR9+) в кровотоке пациентов с ПСШ по сравнению со здоровым контролем (НС) [Scand J Immunol. 2020 Mar;91(3):e12852. ИЦО: 10.1111/sji.12852].

В модели аутоиммунного гепатита (АИГ) у животных введение анти-ФНО-α подавляло экспрессию CCL20 в печени. У мышей, получавших анти-CCL20, наблюдали снижение АИГ. Кроме того, стимуляция TNFα усиливала экспрессию

CCL20 в гепатоцитах. Эти данные свидетельствуют о том, что TNFα играет важную роль в индукции АИГ посредством усиления экспрессии CCL20 в печени, которая рекрутирует Т-клетки CCR6+, вызывающие патологию (Clin Immunol. 2013 янв.; 146(1):15-25. ИЦО: 10.1016/j.clim.2012.10.008).

Данные модуляторы CCR6 могут быть полезны по отдельности или в комбинации для лечения или профилактики аутоиммунных заболеваний или расстройств, включая задний увеит, аллергический конъюнктивит, аллергические заболевания желудочно-кишечного тракта, диабет I типа и эндометриоз (Medicina (Kaunas). 16 ноября 2018; 54(5). ИЦО: 10.3390/medicina54050088). Модуляторы CCR6 также могут быть полезны, по отдельности или в комбинации, для лечения заболеваний глазной поверхности, при которых были зарегистрированы повышенные уровни IL-17A, включая дисфункцию мейбомиевых желез; РТПХ; реакции «трансплантат против хозяина»; аутоиммунного кератита, нитевидного кератита, синдрома сухого глаза при ревматическом артрите; синдрома сухого глаза без системного заболевания; синдрома Стивенса-Джонсона. (J Korean Med Sci. 2011 Jul;26(7):938-44. ИЦО: 10.3346/jkms.2011.26.7.938).

Модуляторы CCR6 в соответствии с настоящим изобретением могут быть пригодны по отдельности или в комбинации для лечения или предупреждении злокачественных заболеваний. Модуляция оси CCR6/CCL20 с использованием siRNA, shRNA, животных с нокаутом CCR6, лечение лигандом CCL20 или антителами, как было показано, изменяет рост опухоли и метастатические процессы в экспериментальных моделях заболевания в качестве отдельных агентов или в сочетании с иммунотерапией (например, блокада PD1 и/или PDL1) для предупреждения/профилактики или лечения рака.

Терапевтический потенциал модуляции этой оси для лечения злокачественных новообразований был описан на моделях опухолей у мышей с использованием малых интерферирующих РНК (siRNA) или малых шпилечных РНК (shRNA)-опосредованных молчанием CCR6 или CCL20. В частности, на мышиной модели кожной Т-клеточной лимфомы (клетки My-La), Abe и соавт. сообщили, что введение siRNA, нацеленной на CCR6, продлевало выживаемость животных по сравнению с контрольными животными (Oncotarget. 31 января 2017; 8(5):7572-7585. ИЦО: 10.18632/oncotarget.13810.). Используя другой подход, Ito и коллеги продемонстрировали, что мыши, которым вводили клетки

Т-лимфомы (My-La), несущие конструкцию siRNA, подавляющую CCR6, выживали значительно дольше, чем мыши, которым вводили контрольные клетки (Blood. 2014 март 6; 123(10):1499-511. ИЦО: 10.1182/blood-2013-09-527739.). Zhu и его коллеги продемонстрировали, что средний объем и вес опухолевых узлов у мышей, которым подкожно вводили набор клеточных линий колоректального рака, уменьшался, когда CCR6 подавляли в раковых клетках с помощью shRNA (PMID Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. 2018 февр.; 1864(2):387-397. ИЦО: 10.1016/j.bbadis.2017.10.033.). В моделях ксенотрансплантата глиобластомы с использованием клеточных линий глиобластомы, полученных от пациентов, мыши, которым вводили клетки, содержащие конструкцию shRNA, подавляющую экспрессию CCR6, выживали дольше, чем мыши, которым вводили контрольные клетки. Кроме того, гистология и иммуногистохимия показали, что опухоли, образованные клетками глиомы с shRNA, нацеленной на CCR6, были намного меньше, а образование опухолевых сосудов было значительно ниже по сравнению с контрольными опухолями. В совокупности эти данные еще раз подтверждают мнение о том, что передача сигналов CCR6 усиливает онкогенный потенциал злокачественных новообразований, включая лимфому, колоректальные опухоли и глиобластому (Oncogene. 2018 июнь; 37(23):3070-3087. ИЦО: 10.1038/s41388-018-0182-7.). В частности, в литературных источниках сообщали о причастности оси CCR6/CCL20 к онкогенезу с использованием животных с нокаутом CCR6. В мышиной модели колоректального рака (КРР) CMT93 инфильтрация регуляторных Т-клеток была полностью предотвращена в опухолях мышей с дефицитом CCR6 по сравнению с животными дикого типа. Опубликованные данные также свидетельствуют о том, что хоминг и перенос инфильтрирующих опухоль Т-регуляторных клеток в массу опухоли зависят от хемокинового рецептора CCR6 *in vivo* (PLoS One. 2011 апрель 29; 6(4):e19495. ИЦО: 10.1371/journal.pone.0019495.). Согласно Nandi его коллегам, в мышиной модели спонтанного кишечного онкогенеза [мыши APCMIN/+, гетерозиготные по мутации в гене аденоматозного полипоза толстой кишки (APC)] у мышей с дефицитом CCR6 наблюдалась более низкая частота спонтанного кишечного онкогенеза (PLoS Он. 2014; 9(5):e97566. ИЦО: 10.1371/journal.pone.0097566.).

Потенциальная роль оси CCR6/CCL20 в онкогенезе была также продемонстрирована введением рекомбинантного хемокина CCL20. В частности,

на мышиной модели колоректального рака (клетки CMT93) Liu и его коллеги показали, что размер опухоли был значительно увеличен у мышей, получавших рекомбинантный мышиный CCL20, по сравнению с контрольной группой PBS, что указывает на критическую роль CCL20 в росте и развитии колоректального рака (PLoS One. 2011 апрель 29; 6(4):e19495. ИЦО: 10.1371/journal.pone.0019495.).

В частности, с использованием нейтрализующих антител CCL20 потенциальная роль оси CCR6/CCL20 в промотировании опухоли была продемонстрирована в литературных источниках с использованием мышиных моделей. Ikeda и его коллеги использовали мышиную модель специфической кожной Т-клеточной лимфомы (CTCL), в которой животные погибали от метастазов клеток CTCL в несколько органов. Однако введение нейтрализующего антитела CCL20 значительно продлевало выживание ксенотрансплантированных мышей (Oncotarget. 2016 март 22; 7(12):13563-74. ИЦО: 10.18632/oncotarget.6916.). Lee и его коллеги описали на мышиной модели метастатического рака молочной железы (клетки MDA-MB-231 вводили в левый сердечный желудочек голых мышей), что введение антитела против CCL20 предотвратило развитие костных метастазов, одного из основных мест метастазирования рака молочной железы при заболеваниях человека (Sci Rep. 2017 авг. 29; 7(1):9610. ИЦО: 10.1038/s41598-017-09040-4.). На гуманизированной мышиной модели карциномы носоглотки Mrizak и соавт. наблюдали значительное снижение рекрутирования Т-регуляторных клеток в опухоль, когда мышам вводили моноклинное антитело против CCL20, по сравнению с животными, получавшими ложное лечение. Кроме того, в мышиной модели гепатокарциномы (клетки Hepa1-6), блокада активности CCL20 у иммунокомпетентных мышей с использованием антитела против CCL20 снижала заболеваемость опухолью, ограничивала рост опухоли отдаленные метастазы. Более того, авторы сообщили, что в этой мышиной модели ангиогенез опухоли значительно ингибировался при нейтрализации CCL20 (He и соавт., PMID 28560063 - Am J Cancer Res. 2017; 7(5):1151-1163.). При использовании той же мышиной модели введение нейтрализующего антитела против CCL20 заметно снижало инфильтрацию Т-регуляторных клеток в опухоль, особенно CCR6-позитивных Т-регуляторных клеток, и значительно уменьшало рост опухоли. Противоопухолевая эффективность дополнительно повышалась, когда мышей

совместно лечили антителом против PDL-1. В совокупности эти наборы данных позволяют предположить, что блокада CCL20 может устранять резистентность к анти-PD-L1 в мышиной модели гепатокарциномы за счет ингибирования Т-регуляторного рекрутирования в опухоль (Hepatology. июль 2019; 70(1):198-214. ИЦО: 10.1002/hep.30593.).

В частности, потенциальная роль оси CCR6/CCL20 в метастазировании опухоли была описана в литературных источниках. Dellacasagrande и коллеги сообщили, что в мышиной модели плазмоцитомы опухолевые клетки, которые диссеминировали в печень, сверхэкспрессировали функциональный CCR6 по сравнению с опухолевыми клетками первичной опухоли (от подкожной инъекции мышиной плазмоцитомы (MOPC315)). Те же авторы обнаружили, что CCR6 сверхэкспрессируется в небольших метастазах рака толстой кишки, щитовидной железы и яичников по сравнению с нормальной печенью (Scand J Immunol. июнь 2003; 57(6):534-44. ИЦО: 10.1046/j.1365-3083.2003.01263.x.).

Кроме того, модуляторы CCR6 в соответствии с настоящим изобретением могут быть полезны по отдельности или в комбинации для лечения или профилактики рака, когда экспрессия CCR6 и/или CCL20 коррелирует с прогрессированием заболевания и резистентностью к стандартному лечению. В частности, корреляция экспрессии CCR6 с прогрессированием заболевания была описана в литературных источниках для многочисленных признаков рака. Например, при почечно-клеточной карциноме экспрессия CCR6 связана с более низкой общей выживаемостью (Cancers (Basel). 30 дек. 2019; 12(1). ИЦО: 10.3390/cancers12010089.). При колоректальном раке опухолевая экспрессия CCR6 положительно коррелирует с метастазированием, а активация CCR6 предсказывает плохую выживаемость, более короткую безрецидивную выживаемость (PLoS One. 2014; 9(6):e101137. ИЦО: 10.1371/journal.pone.0101137.) и более низкую 5-летнюю общую выживаемость (Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. 2018 февр.; 1864(2):387-397. ИЦО: 10.1016/j.bbadis.2017.10.033.). При раке яичников высокая экспрессия мРНК CCR6 также была связана с худшим прогнозом (Cancer Lett. 2020 март 1; 472:59-69. ИЦО: 10.1016/j.canlet.2019.12.024.). Экспрессия CCR6 была связана с агрессивностью рака прямой кишки, действительно, высокий уровень экспрессии белка CCR6 чаще встречался у пациентов, не ответивших на лучевую терапию, чем у ответивших на лечение (Cancer Res Treat. 2018 окт; 50(4):1203-

1213. ИЦО: 10.4143/crt.2017.538.). Уровень экспрессии CCR6 при раке предстательной железы был связан с клиническими и патологическими особенностями более прогрессирующего и агрессивного заболевания (J Cancer Res Clin Oncol. 2008 ноябрь; 134(11):1181-9. ИЦО: 10.1007/s00432-008-0403-5.). При немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ) высокая экспрессия CCR6 была связана с более короткой безрецидивной выживаемостью и приводила к независимому от стадии заболевания 5-кратному увеличению риска рецидива заболевания (PLoS One. 2011; 6(9):e24856. ИЦО: 10.1371/journal.pone.0024856.). У пациентов с гепатокарциномой с повышенной инфильтрацией CCR6-позитивных иммунных клеток в опухолевых тканях прогноз был более неблагоприятным (Am J Cancer Res. 2017; 7(5):1151-1163.).

Сообщалось, что по аналогии с CCR6 экспрессия его лиганда CCL20 коррелирует с более неблагоприятным исходом заболевания по нескольким показаниям. В частности, при раке молочной железы повышенная экспрессия CCL20 значительно коррелировала с более низкой общей выживаемостью без метастазов, более низким процентом выживаемости без метастазов (Sci Rep. 2017 август 29; 7(1):9610. ИЦО: 10.1038/s41598-017-09040-4.), с более высокой гистологической степенью, более высоким индексом Ki67 и метастазами в подмышечные лимфатические узлы. Более того, экспрессия CCL20 опухоли молочной железы положительно коррелировала с экспрессией FOXP3, маркера Т-регуляторных клеток. Пациенты с метастазами в подмышечные лимфатические узлы и сопутствующим повышением экспрессии CCL20 и FOXP3-позитивных Т-регуляторных клеток имели наихудшую общую выживаемость. (Medicine (Baltimore). 2019 дек.; 98(50):e18403. ИЦО: 10.1097/MD.0000000000018403.). При НМРЛ более высокая экспрессия CCL20 была связана с более низкой общей выживаемостью (Biomed Pharmacother. 2015 февраль; 69:242-8. ИЦО: 10.1016/j.biopha.2014.12.008.) (Cancer Lett. 2015 июль 10; 363(1):60-70. ИЦО: 10.1016/j.canlet.2015.04.005.). По аналогии с НМРЛ, пациенты с гепатоцеллюлярной карциномой с высокой экспрессией CCL20 имели более низкую общую выживаемость и более низкую безрецидивную выживаемость. Те же авторы описали, что экспрессия CCL20 была в значительной степени связана с размером опухоли, количеством опухоли, сосудистой инвазией, дифференцировкой опухоли и рецидивом опухоли (J Gastrointest Surg. 2012 апрель; 16(4):828-36. ИЦО: 10.1007/s11605-011-1775-4.).

Помимо только CCR6 или CCL20, в литературных источниках указывается корреляция коэкспрессии CCR6/CCL20 с прогрессированием заболевания. Действительно, сверхэкспрессия как CCL20, так и CCR6 была обнаружена в тканях глиомы высокой степени злокачественности по сравнению с тканями низкой степени злокачественности и увеличивалась с ростом степени злокачественности опухоли по классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). В частности, пациенты с глиомой с коэкспрессией CCL20/CCR6 имели самую короткую общую выживаемость (Med Oncol. 2012 дек.; 29(5):3491-7. ИЦО: 10.1007/s12032-012-0314-9.).

Кроме того, экспрессия CCR6 и/или CCL20 коррелирует с повышением резистентности к химиотерапии и ассоциирована с метастазированием. Действительно, экспрессия CCL20 может повышать химиотерапевтическую устойчивость клеток рака молочной железы (PLoS Biol. 2018 июль; 16(7):e2005869. ИЦО: 10.1371/journal.pbio.2005869.). Rubie и его коллеги описывают, что в метастазах колоректального рака в печень (CRLM) и в образцах гепатоцеллюлярной карциномы человека (ГЦК) была обнаружена значительная активация CCL20/CCR6 (КТ-PCR). Более того, экспрессия CCL20 была значительно выше в колоректальных метастазах печени по сравнению с первичной ГЦК, что указывает на участие пары лиганд-рецептор CCL20/CCR6 в канцерогенезе и прогрессировании злокачественных новообразований печени (World J Gastroenterol. 7 ноября 2006; 12(41):6627-33. ИЦО: 10.3748/wjg.v12.i41.6627.).

Модуляторы CCR6 в соответствии с настоящим изобретением могут быть пригодными по отдельности или в комбинации для лечения или профилактики заболеваний или расстройств, при которых CCR6 и/или CCL20 экспрессируются или сверхэкспрессируются в образцах пациентов или линиях раковых клеток. В частности, в литературных источниках описано, что хемокиновый рецептор CCR6 экспрессируется в нескольких типах рака или линиях раковых клеток. Lu и его коллеги описывают, что экспрессия CCR6 была выше в тканях рака гортани по сравнению с их нормальным контролем. Авторы сообщили, что CCR6 также экспрессируется в часто используемых раковых клетках гортани, таких как TU212, M4E, M2E и Геп-2 (Biomed Pharmacother. 2017 янв.; 85:486-492. ИЦО: 10.1016/j.biopha.2016.11.055.). На основании данных об экспрессии генов злокачественной меланомы среди биологических сетей было сообщено о гене

CCR6, который был описан и охарактеризован как ценный фактор, участвующий в иммунных реакциях и прогрессии опухоли (PLoS One. 2018; 13(1):e0190447. ИЦО: 10.1371/journal.pone.0190447.) Секвенирование всего экзома в 21 лимфоме MALT слюнной железы и щитовидной железы показало, что экспрессируется CCR6 (Haematologica. 2018 авг.; 103(8):1329-1336. ИЦО: 10.3324/haematol.2018.191601.). В образцах Т-клеточного лейкоза/лимфомы взрослых людей (ATLL) были обнаружены транскрипты CCR6, а CCR6 дополнительно обнаружен на уровне белка с помощью проточного цитометрического анализа (Leuk Lymphoma. 2006 окт.; 47(10):2163-73. ИЦО: 10.1080/10428190600775599.). В образцах рака предстательной железы, полученных от пациентов, экспрессия гена CCR6 (мРНК) была значительно выше в опухолевой ткани по сравнению с соседней нормальной тканью (Cancer Res Treat. 2015 апрель; 47(2):306-12. ИЦО: 10.4143/crt.2014.015.). Экспрессия CCR6 была обнаружена в широко используемых линиях раковых клеток, действительно, согласно Mays и его сотрудникам, в клетках аденоидно-кистозной карциномы слюны SACC-83, среди других рецепторов хемокинов КХ, CCR6 экспрессировался с помощью анализа генов ОТ-ПЦР (Anticancer Res. 2016 авг.; 36(8):4013-8.). Согласно Möller и его коллегам, в клеточных линиях множественной миеломы (MM), включая U266 1970, U-266 1984, U-1958, Karpas 707, LP-1,28 L-363, HL407E и HL407L.3, CCR6 также экспрессировался (Leukemia. январь 2003; 17(1):203-10. ИЦО: 10.1038/sj.leu.2402717.).

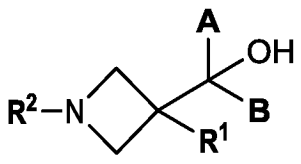
В литературных источниках было сообщено, что по аналогии с CCR6 лиганд CCL20 экспрессируется во многих образцах опухолей и линиях опухолевых клеток. Например, Zhang и его коллеги продемонстрировали, что в образцах пациентов с НМРЛ с помощью ОТ-ПЦР CCL20 показал более высокую экспрессию в образцах опухоли, чем в образцах прилегающей ткани, это также было подтверждено на уровне белка с помощью иммуногистохимии (Biomed Pharmacother. 2015 февр.; 69:242-8. ИЦО: 10.1016/j.biopha.2014.12.008.). Анализ экспрессии генов в образцах холангиокарциномы и соответствующей нормальной ткани показал, что CCL20 является одним из генов, наиболее значительно сверхэкспрессированных в злокачественных тканях по сравнению со здоровыми тканями (EXCLI J. 2020; 19:154-166. ИЦО: 10.17179/excli2019-1893.). Об экспрессии CCL20 также сообщалось в образцах человека с множественной миеломой (MM) (Cancer Res. 2008 август 15; 68(16):6840-50.

ИЦО: 10.1158/0008-5472.CAN-08-0402.). Кроме того, согласно Rubies и соавт., уровень мРНК и белка CCL20 значительно повышался при карциноме поджелудочной железы (в 8 раз) по сравнению с соответствующей нормальной поджелудочной железой, в которой CCL20 был слабо экспрессирован (J Transl Med. 2010 май 10; 8:45. ИЦО: 10.1186/1479-5876-8-45.). CCL20 также экспрессируется при плоскоклеточной карциноме полости рта (окрашивание IHC), и Lee и соавт. сообщили, что экспрессия обогащена регуляторными Т-клетками CCR6+ человека с превосходной супрессивной активностью (J Immunol. 2017 июль 15; 199(2):467-476. ИЦО: 10.4049/jimmunol.1601815.).

Помимо только CCR6 или CCL20, в литературных источниках сообщается о совместной экспрессии как CCR6, так и CCL20 для образцов больных раком и линий раковых клеток. Было описано, что оба гена экспрессируются в образцах взрослых пациентов с Т-клеточным лейкозом/лимфомой. (микрочип и окрашивание белка ИГХ) (Int J Oncol. 2014 сент.; 45(3):1200-8. ИЦО: 10.3892/ijo.2014.2524.) и в CTCL. В последнем CCL20 и CCR6 были обнаружены на уровне мРНК и белка (Clin Cancer Res. 2011 дек. 15; 17(24):7529-38. ИЦО: 10.1158/1078-0432.CCR-11-1192.). Транскриптомный анализ (наностроka) образцов гепатоцеллюлярной карциномы выявил экспрессию CCR6 и CCL20. Кроме того, сообщалось о хемотаксическом градиенте между неопухолевыми и опухолевыми тканями, а также предполагался процесс рекрутирования Т-регуляторных клеток, ассоциированных с опухолью макрофагов и естественных клеток-киллеров с участием оси CCR6/CCL20 (Proc Natl Acad Sci U S A. 2017 июль 18; 114(29):E5900-E5909. ИЦО: 10.1073/pnas.1706559114.). Точно так же Guo и его коллеги сообщили об усилении CCR6 и CCL20 в поражениях гепатокарциномы по сравнению со здоровой тканью, а также об экспрессии CCR6 и CCL20 в клеточных линиях гепатокарциномы (L02, Li-/, Huh-7, SNU-387, Hep3B) (Oncol Rep. 2019 сент.; 42(3):1075-1089. ИЦО: 10.3892/или.2019.7221.). При колоректальном раке человека как CCL20, так и CCR6 экспрессируются согласно Nandi и соавт. (окрашивание белков ИГХ). Было обнаружено, что и CCR6, и CCL20 высоко экспрессируются в образцах НМРЛ (белок и мРНК) (белок и мРНК) (Oncol Lett. 2017 дек.; 14(6):8183-8189. ИЦО: 10.3892/ол.2017.7253). Используя гибридизацию *in situ*, фрагменты мРНК CCL20 и CCR6 были сильно экспрессированы во всех проанализированных образцах рака поджелудочной

железы. Напротив, в здоровой поджелудочной железе экспрессия CCL20 и CCR6 была низкой (Int J Cancer. 1999 май 17; 81(4):650-7. ИЦО: 10.1002/(sici)1097-0215(19990517)81:4<650::aid-ijc23>3.0.co;2-#.). Jin и его коллеги исследовали экспрессию CCR6 и CCL20 в глиобластоме, используя общедоступные наборы данных. Авторы использовали набор данных GEO GSE2223 для сравнения уровней мРНК CCL20 и CCR6 между нормальным мозгом и тканями глиобластомы. Опять же, уровни экспрессии CCR6 и CCL20 были значительно выше в тканях глиобластомы, чем в нормальных тканях головного мозга (Oncogene. 2018 июнь; 37(23):3070-3087. ИЦО: 10.1038/s41388-018-0182-7.). Кроме того, Wallace и его коллеги наблюдали, что в эксплантах и клеточных линиях аденокарциномы эндометрия экспрессия CCL20 и его рецептора CCR6 была выше по сравнению с незлокачественным эндометрием (мРНК, ОТ-ПЦР) (Mol Cell Endocrinol. 2011 январь 1; 331(1):129-35. ИЦО: 10.1016/j.mce.2010.08.018.). Ось CCL20/CCR6 может играть роль в развитии рака молочной железы, холангиокарциномы и рака щитовидной железы, поскольку сообщалось об экспрессии генов и/или белков CCR6/CCL20 в клетках рака молочной железы, полученных от пациентов (Mol Carcinog. 2016 июль; 55(7):1175-86. ИЦО: 10.1002/mc.22360.), в клеточных линиях холангиокарциномы HuCCT1 и TFK-1 () (Win и соавт., PMID 32194362) (EXCLI J. 2020; 19:154-166. ИЦО: 10.17179/excli2019-1893.) и линии клеток рака щитовидной железы, таких как TPC-1, BCPAP, FTC-133 и SW1736 (Tumour Biol. 2016 апрель; 37(4):5569-75. ИЦО: 10.1007/s13277-015-4418-7.). Кроме того, модуляторы CCR6 в соответствии с настоящем изобретением могут быть пригодны, по отдельности или в комбинации, для лечения или профилактики рака, когда сообщалось об экспрессии и/или доказательствах активности оси CCR6/CCL20, или где регуляторные Т-клетки CCR6+ были идентифицированы внутри микроокружения опухоли.

1) Один аспект настоящего изобретения относится к соединениям формулы (I), в которой



Формула (I)

A представляет собой 6-членный гетероарил, содержащий от одного до трех кольцевых атомов азота (в особенности один или два кольцевых атома азота; в особенности один или два кольцевых атома азота в *мета*-положении(ях) и/или *пара*-положении **A** по отношению к точке присоединения **A** к остальной части молекулы), где указанный 6-членный гетероарил является независимо незамещенным, моно-, ди- или тризамещенным (в особенности моно- или дизамещенным в *мета*- и/или *пара*-положении **A** по отношению к месту присоединения **A** к остальной части молекулы), где заместитель(и), если имеются, независимо выбран(ы) из

- галогена (в особенности фтора);
- циано;
- гидрокси-C_{1-6}-алкила, который необязательно дополнительно замещен посредством от одного до трех атомов фтора (где в особенности гидрокси группа отделена от любого одного атома фтора по меньшей мере двумя атомами углерода; в особенности такой гидрокси-C_{1-6}-алкил представляет собой 3-гидрокси-пропил, 4-гидрокси-бутил, 3-гидрокси-бутил, 3-гидрокси-3-метил-бутил, 3-гидрокси-4-метил-пентил, 3-гидрокси-3-трифторметил-бутил, или 2,2-дифтор-3-гидрокси-проп-1-ил);
- C_{1-5}-алкил (в особенности метил, этил, пропил, изопропил, бутил, или изобутил), который является незамещенным или монозамещенным посредством
  - C_{1-3}-алкокси (в особенности метокси);
  - C_{3-6}-циклоалкил который необязательно конденсирован с пиридиновым кольцом (в особенности в положениях 2 и 3, смежных с атомом азота указанного пиридинового кольца), при этом указанный C_{3-6}-циклоалкил является незамещенным или монозамещенным посредством гидрокси (в особенности в месте присоединения C_{3-6}-циклоалкил к C_{1-4}-алкилу);
  - –O–$\mathbf{R^{O1}}$, где $\mathbf{R^{O1}}$ представляет собой C_{3-6}-циклоалкил (в особенности циклопентил) или пирролидинил (в особенности пирролидин-2-ил), который является независимо незамещенным или монозамещенным посредством C_{1-3}-алкила (в особенности метила) или C_{1-4}-алкил-карбонила (в особенности ацетила);
  - фенил–$\mathbf{L^1}$–, при этом указанный фенил является незамещенным или монозамещенным посредством фтора, C_{1-4}-алкокси-карбонила (в особенности

метокси-карбонила), или гидрокси-C_{1-4}-алкила (в особенности гидрокси-метила); где $-\mathbf{L^1}-$ представляет собой связь (т.е. фенил присоединен непосредственно к указанному алкилу), кислород (т.е. фенил присоединен через кислород к указанному алкилу), или группу $-CH_2-O-$ (где фенил присоединен к метиленовой группе);

- C_{4-6}-гетероциклил, содержащий один или два кольцевых гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода (в особенности азетидинил, имидазолидинил, пирролидинил, оксазолидинил, пиперидинил, или тетрагидропиранил; в особенности азетидин-3-ил, тетрагидропиран-4-ил, имидазолидин-1-ил, пирролидин-1-ил, оксазолидин-3-ил, пирролидин-2-ил, пирролидин-3-ил, пиперидин-4-ил), при этом указанный C_{4-6}-гетероциклил является незамещенным, моно- или дизамещенным посредством оксо, гидрокси, C_{1-3}-алкила (в особенности метила), C_{1-4}-алкил-карбонила (в особенности ацетила), или C_{1-4}-алкокси-карбонила (в особенности *трет*-бутокси-карбонила);

[в частности, такой C_{4-6}-гетероциклил представляет собой 1-(*трет*-бутокси-карбонил)-3-гидрокси-азетидин-3-ил, тетрагидропиран-4-ил, 4-гидрокси-тетрагидропиран-4-ил, 2-оксо-имидазолидин-1-ил, 2-оксо-3-метил-имидазолидин-1-ил, 2-оксо-пирролидин-1-ил, 2-оксо-оксазолидин-3-ил, 2-оксо-оксазолидин-3-ил, N-ацетил-2-метил-пирролидин-2-ил, N-(*трет*-бутокси-карбонил)-3-гидрокси-пирролидин-3-ил, N-ацетил-пиперидин-4-ил, или N-(*трет*-бутокси-карбонил)-пиперидин-4-ил]

- 5-членный гетероарил, содержащий один или два кольцевых атома азота (в частности, пиразолил; особенно пиразол-4-ил), при этом указанный 5-членный гетероарил является незамещенным или монозамещенным посредством C_{1-3}-алкила (в особенности метила);

- $-N\mathbf{R^{N1}}\mathbf{R^{N1}}$, где $\mathbf{R^{N1}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{N2}}$ представляет собой C_{1-3}-алкил-карбонил (в особенности ацетил) или гидрокси-C_{1-3}-алкил-карбонил (в особенности гидроксиметил-карбонил) [в частности, такой $-N\mathbf{R^{N1}}\mathbf{R^{N2}}$ представляет собой ацетил-амино или гидроксиметил-карбонил-амино];

- индолил (в особенности индол-2-ил);

- пирролопиридинил (в особенности 1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил));

- N-(C_{1-3}-алкил)-амино-карбонил-окси; или

➢ 1-гидрокси-1- C_{3-5}-циклоалкил-1-(пиридинил)-метил (в особенности 1-гидрокси-1-циклопропил-1-(пиридин-2-ил)-метил);

[в частности, такой C_{1-4}-алкил представляет собой метил, этил, изопропил, циклопентил-окси-метил, 2-(1-гидрокси-циклопропил)-этил, 2-(1-гидрокси-циклобутил)-этил, 2-(1-гидрокси-циклопентил)-этил, 3-метокси-пропил, 4-фтор-фенокси-метил, 2-(2-(метокси-карбонил)-фенил)-этил, бензил-окси-метил, N-(изопропил)-амино-карбонил-окси-метил, 2-(1-(*трет*-бутокси-карбонил)-3-гидроксиазетидин-3-ил)-этил, 3-метил-3-(2-оксо-имидазолидин-1-ил)-бутил, 3-метил-3-(2-оксо-3-метил-имидазолидин-1-ил)-бутил, 3-метил-3-(2-оксо-пирролидин-1-ил)-бутил, 2-(N-(*трет*-бутокси-карбонил)-3-гидрокси-пирролидин-3-ил)-этил, 3-метил-3-(2-оксо-оксазолидин-3-ил)-бутил, 2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-этил, 2-(2-гидроксиметил-фенил)-этил, 2-(тетрагидропиран-4-ил)-этил, 2-(4-гидрокси-тетрагидропиран-4-ил)-этил, 2-(индол-2-ил)-этил, 2-(8-гидрокси-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-8-ил)-этил, 2-(7-гидрокси-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-7-ил)-этил, 2-(N-ацетил-пиперидин-4-ил)-этил, 2-(N-(*трет*-бутокси-карбонил)-пиперидин-4-ил)-этил, N-ацетил-2-метил-пирролидин-2-ил-окси-метил, ацетил-амино-изопропил, N-(гидроксиметил-карбонил)-амино-метил, 3-гидрокси-3-циклопропил-3-(пиридин-2-ил)-пропил, 2-(индол-2-ил)-этил, или 2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-этил]

• C_{3-5}-алкил (в особенности *н*-пропил, *н*-бутил, или *н*-пентил), который замещен посредством гидрокси и $\mathbf{R^{A1}}$, при этом указанные заместители оба находятся в положении 3 относительно точки присоединения указанного C_{3-5}-алкила к остальной части молекулы; где

➢ $\mathbf{R^{A1}}$ представляет собой

▪ тетрагидропиранил (в особенности тетрагидропиран-4-ил);

▪ фенил, который является незамещенным или монозамещенным посредством фтор (в особенности 3-фтор-фенил) или C_{1-3}-алкокси (в особенности 2-метокси-фенил или 4-метокси-фенил);

▪ 5- или 6-членный гетероарил, содержащий один или два кольцевых гетероатома, независимо выбранных из азота или серы (в особенности тиазолил, пиразолил, пиридинил, пиразинил, или пиримидинил; в особенности тиазол-4-ил, тиазол-5-ил, пиразол-3-ил, пиразол-4-ил, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, пиримидин-2-ил, пиразин-2-ил, или пиримидин-4-ил), где указанный 5- или 6-членный гетероарил является независимо незамещенным, моно- или

дизамещенным, и где заместитель(и), если таковые имеются, независимо выбран(ы) из C_{1-3}-алкила (в особенности метила), C_{3-5}-циклоалкила (в особенности циклопропила), или C_{1-3}-алкокси (в особенности метокси); или

- индазолил (в особенности индазол-3-ил);

[в частности, такой C_{3-5}-алкил, который представляет собой 3-гидрокси-3-(тетрагидропиран-4-ил)-пропил, 3-гидрокси-3-фенил-пропил, 3-гидрокси-3-фенил-бутил, 3-гидрокси-3-(3-фтор-фенил)-бутил, 3-гидрокси-3-(2-метокси-фенил)-бутил, 3-гидрокси-3-(4-метокси-фенил)-бутил, 3-гидрокси-3-(1,5-диметил-пиразол-3-ил)-бутил, 3-гидрокси-3-(1-метил-пиразол-3-ил)-бутил, 3-гидрокси-3-(1-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-бутил, 3-гидрокси-3-(1,5-диметил-пиразол-3-ил)-пропил, 3-гидрокси-3-(2-метил-тиазол-4-ил)-бутил, 3-гидрокси-3-(2-метил-тиазол-5-ил)-бутил, 3-гидрокси-3-(6-метокси-пиридин-2-ил)-бутил, 3-гидрокси-3-(5-метил-пиридин-3-ил)-бутил, 3-гидрокси-3-(пиридин-2-ил)-бутил, 3-гидрокси-3-(6-метил-пиридин-2-ил)-бутил, 3-гидрокси-3-(пиримидин-2-ил)-бутил, 3-гидрокси-3-(6-метокси-пиримидин-4-ил)-бутил, 3-гидрокси-3-(6-метил-пиримидин-4-ил)-пентил, 3-гидрокси-3-(2-метил-пиримидин-4-ил)-бутил, 3-гидрокси-3-(5-метил-пиразин-2-ил)-бутил, 3-гидрокси-3-(1H-индазол-3-ил)-бутил, 3-гидрокси-3-(1,3-диметил-пиразол-4-ил)-пропил, 3-гидрокси-3-(2-метил-тиазол-4-ил)-пропил, 3-гидрокси-3-(пиридин-2-ил)-пентил, или 3-гидрокси-3-(6-метокси-пиридин-2-ил)-пентил]

- C_{3-5}-алкенил, который является незамещенным (в особенности изопропенил) или монозамещенным посредством гидрокси (в особенности 4-гидрокси-бут-1-ен-2-ил);

- C_{4-6}-циклоалкенил (в особенности циклопентенил; в особенности циклопент-1-ен-1-ил), который является незамещенным, моно- или дизамещенным посредством C_{1-3}-алкила, оксо, или гидрокси; где необязательно один кольцевой атом углерода указанного C_{4-6}-циклоалкенил заменен атомом кислорода;

[в частности, такой C_{4-6}-циклоалкенил представляет собой циклопент-1-ен-1-ил, 3-оксо-циклопент-1-ен-1-ил, 3-гидрокси-циклопент-1-ен-1-ил, 3-гидрокси-3-метил-циклопент-1-ен-1-ил, или 2,3-дигидро-фуран-3-ил]

- C_{3-6}-циклоалкил, который является незамещенным, моно- или дизамещенным посредством C_{1-3}-алкила (в особенности метил, этил, изопропил), гидрокси или гидрокси-C_{1-3}-алкил (в особенности 1-гидрокси-1-метил-этил), где

необязательно один кольцевой атом углерода указанного C_{3-6}-циклоалкил заменен атомом кислорода;

[в частности, такой C_{3-6}-циклоалкил представляет собой циклопропил, циклопентил, 3-гидрокси-циклопентил, 3-гидрокси-3-метил-циклопентил, 3-гидрокси-3-этил-циклопентил, 3-гидрокси-3-изопропил-циклопентил, 2-(2-гидрокси-изопропил)-циклопропил, 4-гидрокси-циклогексил, 4-гидрокси-4-метил-циклогексил, оксетан-3-ил, тетрагидрофуран-3-ил, тетрагидрофуран-2-ил, тетрагидропиран-4-ил, 5-метил-тетрагидрофуран-2-ил, или 5,5-диметил-тетрагидрофуран-2-ил]

- $-O-\mathbf{R}^{O2}$, где
- $\mathbf{R}^{O2}$ представляет собой
  - C_{1-4}-алкил (в особенности метил, этил, изопропил, *втор*-бутил, или изобутил);
  - C_{2-5}-алкил, который является монозамещенным посредством гидрокси или C_{1-3}-алкокси (в особенности метокси);

[в частности, такой C_{2-5}-алкил представляет собой 2-гидрокси-этил, 3-гидрокси-пропил, 2-гидрокси-2-метил-пропил, 3-гидрокси-3-метил-бутил или 2-метокси-этил]

  - $-\mathbf{L}^2-\mathbf{CY}^2$, где
    - $-\mathbf{L}^2$ – независимо представляет собой связь (т.е. $\mathbf{CY}^2$ непосредственно присоединен к остальной части молекулы), $-CH_2-$, или $-CH_2-CH_2-$; и
    - $\mathbf{CY}^2$ независимо представляет собой
      - фенил, который является незамещенным или монозамещенным посредством гидрокси-C_{1-3}-алкила (в особенности 2-гидрокси-этила);
      - бензил-окси;
      - от 5- до 6-членный гетероарил, содержащий от одного до трех кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы (в особенности пиридинил, оксадиазолил или триазолил); в особенности пиридин-2-ил, 1,2,4-оксадиазол-5-ил, или 1,2,4-триазол-1-ил), где указанный 5- или 6-членный гетероарил является независимо незамещенным, моно- или дизамещенным; где заместитель(и), если имеются, независимо выбран(ы) из C_{1-3}-алкил (в особенности метил) или C_{1-3}-циклоалкил (в особенности циклопропил);

- C_{3-6}-циклоалкил, где необязательно один атом углерода в кольце заменен одним гетероатомом, выбранным из кислорода и азота (в особенности оксетанил, циклопентил или циклогексил); при этом указанный C_{3-6}-циклоалкил является незамещенным, моно- или дизамещенным где заместители выбраны из C_{1-3}-алкила (в особенности метила), гидрокси, фтор, оксо, C_{1-3}-алкил-карбонила (в особенности ацетила) и C_{1-3}-алкокси (в особенности метокси);
- бензооксазолонил (в особенности 3H-бензооксазол-2-он-6-ил);
- хроманил (в особенности хроман-6-ил);

[в частности, такой $-\mathbf{L}^{2}-\mathbf{CY}^{2}$ представляет собой фенил, 4-(2-гидрокси-этил)-фенил, 2-(2-гидрокси-этил)-фенил, бензил, 2-(бензил-окси)-этил, 2-(пиридин-2-ил)-этил, 3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил-метил, 2-(3,5-диметил-1,2,4-триазол-1-ил)-этил, оксетан-3-ил-метил, 2,2-диметил-циклопентил, 3,3-дифтор-циклопентил, 3-метокси-циклопентил, циклогексил, 4-гидрокси-циклогексил, 4-метил-4-гидрокси-циклогексил, 4-оксо-циклогексил, тетрагидрофуран-3-ил, тетрагидропиран-4-ил, тетрагидропиран-4-ил-метил, N-ацетил-пиперидин-4-ил-метил, 3H-бензооксазол-2-он-6-ил или хроман-6-ил],

[в частности, такой $-O-\mathbf{R}^{O2}$ представляет собой метокси, этокси, изопропокси, изобутокси, *втор*-бутокси, фенокси, 4-(2-гидрокси-этил)-фенокси, 2-(2-гидрокси-этил)-фенокси, бензил-окси, 2-(бензил-окси)-этокси, 2-метокси-этокси, 3-гидрокси-пропокси, 2-гидрокси-2-метил-пропокси, 2-гидрокси-этокси, 3-гидрокси-3-метил-бутокси, 2,2-диметил-циклопентил-окси, 3,3-дифтор-циклопентил-окси, циклогексил-окси, 4-гидрокси-циклогексил-окси, 4-метил-4-гидрокси-циклогексил-окси,4-оксо-циклогексил-окси, тетрагидрофуран-3-ил-окси, тетрагидропиран-4-ил-окси, тетрагидропиран-4-ил-метокси, 3-метокси-циклопентил-окси, оксетан-3-ил-метокси, 2-(пиридин-2-ил)-этил-окси, (3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-метокси, 2-(3,5-диметил-1,2,4-триазол-1-ил)-этокси, N-ацетил-пиперидин-4-ил-метил-окси, 3H-бензооксазол-2-он-6-ил или хроман-6-ил-окси],

- $-C\equiv C-\mathbf{R}^{T1}$, где
  - $\mathbf{R}^{T1}$ представляет собой
    - C_{1-4}-алкил (в особенности метил, этил, изопропил, или изобутил), при этом указанный C_{1-4}-алкил независимо является монозамещенным посредством
      - гидрокси;

[в частности, указанный C_{1-4}-алкил представляет собой гидрокси-метил, 1-гидрокси-этил, 2-гидрокси-этил, 1-гидрокси-2-метил-пропил, 1-гидрокси-1-метил-этил или 1-гидрокси-1-трифторметил-этил];

- C_{1-3}-алкокси (в особенности метокси);
- $-S(=O)_2-\mathbf{R}^{SOT}$, где $\mathbf{R}^{SOT}$ представляет собой C_{1-3}-алкил, C_{1-3}-алкил-амино, или C_{3-5}-циклоалкил (в особенности такой $-S(=O)_2-\mathbf{R}^{SOT}$ представляет собой метил-сульфонил, метил-амино-сульфонил или циклопропил-сульфонил);
- $-N\mathbf{R}^{NT1}\mathbf{R}^{NT2}$ где $\mathbf{R}^{NT1}$ представляет собой водород и $\mathbf{R}^{NT2}$ представляет собой C_{1-3}-алкил-карбонил, C_{1-3}-алкокси-C_{1-3}-алкил-карбонил, или C_{3-5}-циклоалкил-карбонил (в особенности такой $-N\mathbf{R}^{NT1}\mathbf{R}^{NT2}$ представляют ацетил-амино, изопропил-карбонил-амино, метокси-метил-карбонил-амино или циклопропил-карбонил-амино);
- C_{4-6}-гетероциклил, содержащий один или два кольцевых гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода (в особенности оксазолидинил, имидазолидинил, или пирролидинил; в особенности оксазолидин-3-ил, имидазолидин-3-ил, или пирролидин-1-ил); при этом указанный C_{4-6}-гетероциклил является монозамещенным посредством оксо; или дизамещенным посредством оксо и C_{1-3}-алкила (в особенности метила); (в особенности такой C_{4-6}-гетероциклил представляет собой оксазолидин-2-он-3-ил, имидазолидин-2-он-3-ил, 1-метил-имидазолидин-2-он-3-ил, или пирролидин-2-он-1-ил); или
- N-(C_{1-3}-алкил-карбонил)-пиперидинил-C_{1-3}-алкил (в особенности N-ацетил-пиперидин-4-ил-метил);

- C_{3-6}-циклоалкил (в особенности циклопропил), который является монозамещенным (в особенности в месте присоединения C_{3-6}-циклоалкила к остальной части молекулы) посредством
  - гидрокси;
  - амино-сульфонила, который является необязательно дизамещенным посредством метила;
  - фенила, который является монозамещенным посредством галогена (в особенности 4-фтор-фенил);
  - пиридинила (в особенности пиридин-2-ил);
  - пиримидинила, который является монозамещенным посредством C_{1-3}-алкила (в особенности 6-метил-пиримидин-4-ила);
  - оксазолидинонила (в особенности оксазолидин-2-он-3-ила);

[в частности, такой C_{3-6}-циклоалкил представляет собой 1-гидрокси-циклопропил, 1-гидрокси-циклобутил, 1-гидрокси-циклопентил, 1-(амино-сульфонил)-циклопропил, 1-(диметил-амино-сульфонил)-циклопропил, 1-(6-метил-пиримидин-4-ил)-циклопропил, 1-(пиридин-2-ил)-циклопропил, 1-(4-фтор-фенил)-циклопропил, 1-(пиридин-2-ил)-циклопропил или 1-(оксазолидин-2-он-3-ил)-циклопропил];

- C_{3-6}-циклоалкил (в особенности циклопентил или циклогексил), конденсированный с пиридиновым кольцом (в особенности в положениях 2 и 3 пиридинового кольца), при этом указанный C_{3-6}-циклоалкил является монозамещенным посредством гидрокси (в особенности в положении 1 C_{3-6}-циклоалкильного кольца); где необязательно один кольцевой атом углерода в указанном C_{3-6}-циклоалкиле заменен одним атомом кислорода;

[в частности, такой C_{3-6}-циклоалкил представляет собой 8-гидрокси-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-8-ил, 7-гидрокси-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-7-ил, или 4-гидрокси-3,4-дигидро-2H-пирано[3,2-b]пиридин-4-ил);

- C_{4-6}-гетероциклил, содержащий один кольцевой гетероатом, независимо выбранный из азота и кислорода (в особенности азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, тетрагидропиранил; в особенности азетидин-3-ил, пиперидин-4-ил, пирролидин-3-ил, пирролидин-2-ил, пирролидин-1-ил, или тетрагидропиран-4-ил); при этом указанный C_{4-6}-гетероциклил является моно-, ди- или тризамещенным (в особенности моно- или дизамещенным), где заместитель(и) независимо выбран(ы) из C_{1-3}-алкила (в особенности метил), гидрокси, оксо, C_{1-3}-алкил-карбонила (в особенности ацетила), C_{1-3}-алкокси-карбонила (в особенности *трет*-бутокси-карбонила), C_{1-3}-алкил-сульфонила (в особенности метил-сульфонила) и C_{1-3}-алкил-амино-сульфонила (в особенности метил-амино-сульфонила);

[в частности, такой C_{4-6}-гетероциклил представляет собой N-(изопропил-карбонил)-3-гидрокси-азетидин-3-ил, N-(*трет*-бутокси-карбонил)-3-гидрокси-азетидин-3-ил, N-метил-3-гидрокси-пирролидин-2-он-3-ил, N-ацетил-2-метил-пирролидин-2-ил, 3-гидрокси-N-(*трет*-бутокси-карбонил)-пирролидин-3-ил, 2-оксо-пирролидин-1-ил, N-ацетил-пиперидин-4-ил, N-ацетил-4-метил-пиперидин-4-ил, N-(метил-амино-сульфонил)-4-метил-пиперидин-4-ил, N-ацетил-4-гидрокси-пиперидин-4-ил, N-(метил-сульфонил)-пиперидин-4-ил, N-(*трет*-

бутокси-карбонил)-пиперидин-4-ил, 3-гидрокси-2-оксо-1-метил-пирролидин-2-ил или 4-гидрокси-тетрагидропиран-4-ил);

- пиразолил (в особенности 1H-пиразол-4-ил), который является N-замещенным посредством метила;
- индолил (в особенности индол-2-ил);
- 3-гидрокси-1-метил-1,3-дигидро-индол-2-он-3-ил; или
- 4-гидрокси-3,4-дигидро-2H-пирано[3,2-b]пиридин-4-ил;

[в частности, такой -C≡C-$\mathbf{R}^{T1}$ представляет собой 3-гидрокси-3-трифторметил-бут-1-ин-1-ил, 3-гидрокси-проп-1-ин-1-ил, 4-гидрокси-бут-1-ин-1-ил, 3-гидрокси-бут-1-ин-1-ил, 3-гидрокси-3-метил-бут-1-ин-1-ил, 3-метил-3-(пирролидин-2-он-1-ил)-бут-1-ин-1-ил, 3-метил-3-(циклопропил-сульфонил)-бут-1-ин-1-ил, 3-метил-3-(ацетил-амино)-бут-1-ин-1-ил, 3-метил-3-(оксазолидин-2-он-3-ил)-бут-1-ин-1-ил, 3-метил-3-(имидазолидин-2-он-3-ил)-бут-1-ин-1-ил, 3-метил-3-(1-метил-имидазолидин-2-он-3-ил)-бут-1-ин-1-ил, 3-метил-3-(2-оксо-пирролидин-1-ил)-бут-1-ин-1-ил, 3-метил-3-(метил-сульфонил)-бут-1-ин-1-ил, 3-метил-3-(циклопропил-карбонил-амино)-бут-1-ин-1-ил, 3-метил-3-(изопропил-карбонил-амино)-бут-1-ин-1-ил, 3-метил-3-(метокси-метил-карбонил-амино)-бут-1-ин-1-ил, 3-гидрокси-4-метил-пент-1-ин-1-ил, 3-метокси-проп-1-ин-1-ил, 3-(N-ацетил-пиперидин-4-ил)-проп-1-ин-1-ил, (1-гидрокси-циклопропил)-этинил, (1-гидрокси-циклобутил)-этинил, (1-гидрокси-циклопентил)-этинил, (8-гидрокси-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-8-ил)-этинил, (7-гидрокси-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-7-ил)-этинил, (1-метил-пиразол-4-ил)-этинил, (тетрагидропиран-4-ил)-этинил, (4-гидрокси-тетрагидропиран-4-ил)-этинил, индол-2-ил-этинил, (1-(изопропил-карбонил)-3-гидрокси-азетидин-3-ил)-этинил, (1-(*трет*-бутокси-карбонил)-3-гидрокси-азетидин-3-ил)-этинил, (1-(6-метил-пиримидин-4-ил)-циклопропил)-этинил, (N-ацетил-4-метил-пиперидин-4-ил)-этинил, (N-ацетил-4-гидрокси-пиперидин-4-ил)-этинил, (1-(4-фтор-фенил)-циклопропил)-этинил, (N-ацетил-пиперидин-4-ил)-этинил, (N-(метил-сульфонил)-пиперидин-4-ил)-этинил, (1-(диметил-амино-сульфонил)-циклопропил)-этинил, (1-(амино-сульфонил)-циклопропил)-этинил, (N-(метил-амино-сульфонил)-4-метил-пиперидин-4-ил)-этинил, (1-(пиридин-2-ил)-циклопропил)-этинил, (3-гидрокси-N-(*трет*-бутокси-карбонил)-пирролидин-3-ил)-этинил, (1-(оксазолидин-2-он-3-ил)-циклопропил)-этинил, (3-гидрокси-1-метил-1,3-дигидро-индол-2-он-3-ил)-этинил, (4-гидрокси-3,4-дигидро-2H-

пирано[3,2-b]пиридин-4-ил)-этинил, (N-(*трет*-бутокси-карбонил)-пиперидин-4-ил)-этинил, (N-ацетил-2-метил-пирролидин-2-ил)-этинил или (3-гидрокси-2-оксо-1-метил-пирролидин-3-ил)-этинил]

- $-C\equiv C-C(OH)(\mathbf{R}^{T2})(\mathbf{R}^{T3})$, где
  - $\mathbf{R}^{T2}$ представляет собой водород или C_{1-3}-алкил (в особенности метил или этил; в особенности метил);
  - $\mathbf{R}^{T3}$ представляет собой
    - фенил, который является незамещенным или монозамещенным, где заместитель, если имеется, выбран из C_{1-3}-алкокси (в особенности метокси) или галогена (в особенности фтор);

[в частности, такой фенил, который является незамещенным или монозамещенным, представляет собой 2-фтор-фенил, 4-метокси-фенил, или 2-метокси-фенил]

- от 5- до 6-членный гетероарил, содержащий один или два кольцевых гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы (в особенности тиофенил, тиазолил, пирролил, пиразолил, изоксазолил, пиридинил, пиразинил, или пиримидинил; в особенности тиофен-2-ил, тиазол-4-ил, тиазол-5-ил, пиррол-2-ил, пиразол-3-ил, пиразол-4-ил, изоксазол-5-ил, пиридин-2-ил, пиримидин-2-ил, пиразин-2-ил, или пиримидин-4-ил), где указанный 5- или 6-членный гетероарил является независимо незамещенным, моно- или дизамещенным, и где заместитель(и), если таковые имеются, независимо выбран(ы) из C_{1-3}-алкила (в особенности метил), C_{1-3}-циклоалкила (в особенности циклопропил), C_{1-3}-фторалкила (в особенности C_1-фторалкила; в особенности дифторметила или трифторметил) и C_{1-3}-алкокси (в особенности метокси);

[в частности, такой от 5- до 6-членный гетероарил представляет собой 5-метил-тиофен-2-ил, 2-метил-тиазол-5-ил, 1-метил-1H-пиррол-2-ил, 1-циклопропил-1H-пиразол-3-ил, 1-метил-1H-пиразол-3-ил, 1,3-диметил-пиразол-4-ил, 1,5-диметил-1H-пиразол-3-ил, 2-метил-тиазол-4-ил, 3-метил-изоксазол-5-ил, 1-метил-1H-имидазол-2-ил, пиридин-2-ил, 6-метокси-пиридин-2-ил, 6-метил-пиридин-2-ил, пиримидин-2-ил, 2-метокси-пиримидин-4-ил, 6-метокси-пиримидин-4-ил, пиримидин-4-ил, 2-метил-пиримидин-4-ил, 6-метил-пиримидин-4-ил, 2,6-диметил-пиримидин-4-ил, 2,6-диметокси-пиримидин-4-ил, 2-метил-6-метокси-пиримидин-4-ил, 2-метокси-6-метил-пиримидин-4-ил, 5-

метил-пиразин-2-ил, 1-циклопропил-1H-пиразол-3-ил, 6-циклопропил-пиримидин-4-ил, 6-дифторметил-пиримидин-4-ил, 2-трифторметил-пиримидин-4-ил, 6-трифторметил-пиримидин-4-ил, или 1,5-диметил-1H-пиразол-3-ил]

- C_{4-7}-гетероциклил, содержащий один кольцевой гетероатом, выбранный из азота и кислорода; при этом указанный C_{4-7}-гетероциклил является незамещенным, моно- или дизамещенным, где заместитель(и), если имеются, независимо выбран(ы) из C_{1-3}-алкил (в особенности метил) или C_{1-3}-алкил-карбонил (в особенности ацетил); или

[в частности, такой C_{4-7}-гетероциклил представляет собой N-ацетил-пиперидин-4-ил, N-ацетил-4-метил-пиперидин-4-ил, или тетрагидропиран-4-ил]

- индазолил (в особенности индазол-3-ил);

[в частности, такой -C≡C-C(OH)($\mathbf{R}^{T2}$)($\mathbf{R}^{T3}$) представляет собой 3-гидрокси-3-(5-метил-тиофен-2-ил)-бут-1-ин-1-ил, 3-гидрокси-3-(2-метил-тиазол-5-ил)-бут-1-ин-1-ил, 3-гидрокси-3-(1-метил-1H-пиррол-2-ил)-бут-1-ин-1-ил, 3-гидрокси-3-(3-метил-изоксазол-5-ил)-бут-1-ин-1-ил, 3-гидрокси-3-(1-метил-1H-пиррол-2-ил)-бут-1-ин-1-ил, 3-гидрокси-3-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)-бут-1-ин-1-ил, 3-гидрокси-3-(5-метил-пиразин-2-ил)-бут-1-ин-1-ил, 3-гидрокси-3-(тетрагидропиран-4-ил)-проп-1-ин-1-ил, 3-гидрокси-3-(N-ацетил-пиперидин-4-ил)-проп-1-ин-1-ил, 3-гидрокси-3-(N-ацетил-4-метил-пиперидин-4-ил)-бут-1-ин-1-ил, 3-гидрокси-3-фенил-проп-1-ин-1-ил, 3-гидрокси-3-(2-метил-тиазол-4-ил)-проп-1-ин-1-ил, 3-гидрокси-3-(1,3-диметил-пиразол-4-ил)-проп-1-ин-1-ил, 3-гидрокси-3-фенил-бут-1-ин-1-ил, 3-гидрокси-3-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-бут-1-ин-1-ил, 3-гидрокси-3-(1-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-бут-1-ин-1-ил, 3-гидрокси-3-(1,5-диметил-1H-пиразол-3-ил)-бут-1-ин-1-ил, 3-гидрокси-3-(1-метил-пиразол-3-ил)-бут-1-ин-1-ил, 3-гидрокси-3-(пиримидин-2-ил)-бут-1-ин-1-ил, 3-гидрокси-3-(1-метил-пиразол-3-ил)-бут-1-ин-1-ил, 3-гидрокси-3-(3-фторфенил)-бут-1-ин-1-ил, 3-гидрокси-3-(6-метил-пиримидин-4-ил)-бут-1-ин-1-ил, 3-гидрокси-3-(2-метокси-пиримидин-4-ил)-бут-1-ин-1-ил, 3-гидрокси-3-(2-метокси-6-метил-пиримидин-4-ил)-бут-1-ин-1-ил, 3-гидрокси-3-(6-метокси-пиримидин-4-ил)-бут-1-ин-1-ил, 3-гидрокси-3-(2,6-диметокси-пиримидин-4-ил)-бут-1-ин-1-ил, 3-гидрокси-3-(2-метил-пиримидин-4-ил)-бут-1-ин-1-ил, 3-гидрокси-3-(6-метокси-2-метил-пиримидин-4-ил)-бут-1-ин-1-ил, 3-гидрокси-3-(пиридин-2-ил)-пент-1-ин-1-ил, 3-гидрокси-3-(6-метокси-пиридин-2-ил)-бут-1-ин-1-ил, 3-гидрокси-3-(6-метил-пиридин-2-ил)-бут-1-ин-1-ил, 3-гидрокси-3-(6-

метил-пиридин-2-ил)-пент-1-ин-1-ил, 3-гидрокси-3-(2,6-диметил-пиримидин-4-ил)-бут-1-ин-1-ил, 3-гидрокси-3-(6-метокси-пиридин-2-ил)-пент-1-ин-1-ил, 3-гидрокси-3-(1H-индазол-3-ил)-бут-1-ин-1-ил, 3-гидрокси-3-(6-циклопропил-пиримидин-4-ил)-бут-1-ин-1-ил, 3-гидрокси-3-(6-дифторметил-пиримидин-4-ил)-бут-1-ин-1-ил, 3-гидрокси-3-(2-трифторметил-пиримидин-4-ил)-бут-1-ин-1-ил, 3-гидрокси-3-(6-трифторметил-пиримидин-4-ил)-бут-1-ин-1-ил, 3-гидрокси-3-(индазол-3-ил)-бут-1-ин-1-ил, 3-гидрокси-3-(4-метокси-фенил)-бут-1-ин-1-ил, или 3-гидрокси-3-(2-метокси-фенил)-бут-1-ин-1-ил]

- $-N\mathbf{R}^{N3}\mathbf{R}^{N4}$, где
  - $\mathbf{R}^{N3}$ представляет собой C_{1-3}-алкил (в особенности метил); и

$\mathbf{R}^{N4}$ представляет собой гидрокси-C_{1-3}-алкил (в особенности 2-гидрокси-этил) или 2-(бензил-окси)-C_{1-3}-алкил (в особенности 2-(бензил-окси)-этил); или

  - $\mathbf{R}^{N3}$ и $\mathbf{R}^{N4}$ образуют вместе с атомом азота, к которому они присоединены, гетероциклическое кольцо из 4–6 членов (в особенности из 5–6 членов), где члены, необходимые для завершения указанного гетероциклического кольца, каждый независимо выбирают из $-CH_2-$, -O-, -(C=O)-, $-CH\mathbf{R}^{X}-$ и $-C(\mathbf{R}^{Y})_2-$; при этом указанное гетероциклическое кольцо не содержит более одного члена, независимо выбранного из группы, состоящей из -O- и –(C=O)-; при этом указанное гетероциклическое кольцо содержит не более двух членов, выбранных из группы, состоящей из $-CH\mathbf{R}^{X}-$; и при этом указанное гетероциклическое кольцо содержит не более двух членов, выбранных из группы, состоящей из $-C(\mathbf{R}^{Y})_2-$; где $\mathbf{R}^{X}$ независимо представляет собой фтор, метил, изопропил, изобутил, *трет*-бутил, гидрокси, трифторметил, гидрокси-метил, 1-гидрокси-этил, 1-гидрокси-1-метил-этил, циклопропил, 2-метокси-этил, 2-метил-тиазол-5-ил, 4-метил-тиазол-2-ил, фенил, бензил, тетрагидропиран-4-ил, N-ацетил-пиперидин-4-ил, 1,2,4-оксадиазолил, 3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил, 2-метил-2H-[1,2,3]триазол-4-ил, 1-метил-1H-пиразол-4-ил, 1-дифторметил-1H-пиразол-4-ил, 1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил, пиридин-2-ил, 6-метил-пиридин-3-ил, 6-изопропил-пиридин-2-ил, 6-трифторметил-пиридин-3-ил, 2-изопропил-пиримидин-4-ил, или 1-метокси-метил; и где $\mathbf{R}^{Y}$ независимо представляет собой фтор, гидрокси, циклопропил, метил, гидрокси-метил, или трифторметил [в особенности такой $-N\mathbf{R}^{N3}\mathbf{R}^{N4}$ представляет собой пирролидинил; 2-пирролидонил; оксазолидинонил (в особенности 1,3-оксазолидин-2-он-3-ил); пиперидинил; или морфолинил, необязательно независимо замещенный одним

или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из $\mathbf{R^X}$ и $\mathbf{R^Y}$];

[в частности, такой $-N\mathbf{R^{N3}R^{N4}}$ представляет собой пирролидин-1-ил, 3-фтор-пирролидин-1-ил, 3,3-дифтор-пирролидин-1-ил, 3,4-дифтор-пирролидин-1-ил, 3-изопропил-пирролидин-1-ил, 3,3-диметил-пирролидин-1-ил, 3-гидрокси-пирролидин-1-ил, 2-метил-пирролидин-1-ил, 3-гидрокси-3-метил-пирролидин-1-ил, 3-(гидрокси-метил)-пирролидин-1-ил, 2-(гидрокси-метил)-пирролидин-1-ил, 3-(1-гидрокси-этил)-пирролидин-1-ил, 3-гидрокси-3-циклопропил-пирролидин-1-ил, 3-гидрокси-3-трифторметил-пирролидин-1-ил, 3-трифторметил-пирролидин-1-ил, 3-(1-гидрокси-1-метил-этил)-пирролидин-1-ил, 3-(1-гидрокси-этил)-пирролидин-1-ил, 3-(гидрокси-метил)-3-метил-пирролидин-1-ил, 1,3-оксазолидин-2-он-3-ил, 5-(*трет*-бутил)-1,3-оксазолидин-2-он-3-ил, 5-фенил-1,3-оксазолидин-2-он-3-ил, 5-бензил-1,3-оксазолидин-2-он-3-ил, 5-изопропил-1,3-оксазолидин-2-он-3-ил, 5-(тетрагидропиран-4-ил)-1,3-оксазолидин-2-он-3-ил, 5,5-диметил-1,3-оксазолидин-2-он-3-ил, морфолин-4-ил, пиперидин-1-ил, 4-гидрокси-пиперидин-1-ил, 3-гидрокси-пиперидин-1-ил, 3-(тетрагидропиран-4-ил)-пирролид-2-он-1-ил, N-метил-N-(2-(бензил-окси)-этил)-амино, N-метил-N-(2-гидрокси-этил)-амино, пирролидин-2-он-1-ил, 4-фенил-пирролидин-2-он-1-ил, 4-(N-ацетил-пиперидин-4-ил)-пирролидин-2-он-1-ил, 4-(пиридин-2-ил)-пирролидин-2-он-1-ил, 4-(6-метил-пиридин-3-ил)-пирролидин-2-он-1-ил, 4-(2-изопропил-пиримидин-4-ил)-пирролидин-2-он-1-ил, 4-(6-изопропил-пиридин-2-ил)-пирролидин-2-он-1-ил, 4-(6-трифторметил-пиридин-3-ил)-пирролидин-2-он-1-ил, 4-метил-пирролидин-2-он-1-ил, 4-изопропил-пирролидин-2-он-1-ил, 3-изопропил-пирролидин-2-он-1-ил, 3,3-диметил-пирролидин-2-он-1-ил, 4,4-диметил-пирролидин-2-он-1-ил, 3-(пиперидин-4-ил)-пирролидин-2-он-1-ил, 4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-пирролидин-2-он-1-ил, 4-(1-дифторметил-1H-пиразол-4-ил)-пирролидин-2-он-1-ил, 4-(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)-пирролидин-2-он-1-ил, 4-(6-изопропил-пиридин-2-ил)-пирролидин-2-он-1-ил, 4-изобутил-пирролидин-2-он-1-ил, 4-циклопропил-пирролидин-2-он-1-ил, 4-трифторметил-пирролидин-2-он-1-ил, 3-(2-метокси-этил)-пирролидин-2-он-1-ил, 4-(2-метокси-этил)-пирролидин-2-он-1-ил, 2,2,6,6-тетрафтор-морфолин-4-ил, 2,6-диметил-морфолин-4-ил, 2-(метокси-метил)-морфолин-4-ил, 3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-пирролидин-1-ил, 4-(2-метил-тиазол-5-ил)-пирролидин-2-он-1-ил, 4-(2-

метил-2H-[1,2,3]триазол-4-ил)-пирролидин-2-он-1-ил, 3-(4-метил-тиазол-2-ил)-пирролидин-1-ил, или 3-(фенил)-пирролидин-1-ил]

- –(C=O)–N($\mathbf{R}^{N5}$)($\mathbf{R}^{N6}$), где
  - $\mathbf{R}^{N5}$ представляет собой водород; и
  - $\mathbf{R}^{N6}$ представляет собой C_{3-6}-циклоалкил (в особенности циклопентил) или тетрагидропиранил (в особенности тетрагидропиран-4-ил); или
  - $\mathbf{R}^{N5}$ и $\mathbf{R}^{N6}$ образуют вместе с азотом, к которому они присоединены, пирролидинил;

[в частности, такой -(C=O)-N($\mathbf{R}^{N5}$)($\mathbf{R}^{N6}$) представляет собой N-циклопентил-амино-карбонил, N-(тетрагидропиран-4-ил)-амино-карбонил, или пирролидинил-карбонил]

- пиперидин-4-ил или пирролидин-3-ил, которые монозамещены у атома азота в кольце, где заместитель независимо выбирают из C_{1-4}-алкокси-карбонила (в особенности *трет*-бутокси-карбонила), пиридинила (в особенности пиридин-2-ила), фенила и (4-метилфенил)-сульфонила;

[в частности, такой пиперидин-4-ил или пирролидин-3-ил представляют собой N-(*трет*-бутокси-карбонил)-пиперидин-4-ил, N-(*трет*-бутокси-карбонил)-пирролидин-3-ил, N-(пиридин-2-ил)-пиперидин-4-ил, N-(фенил)-пиперидин-4-ил, или N-((4-метилфенил)-сульфонил)-пиперидин-4-ил]

- 5- или 6-членный гетероарил, содержащий от одного до трех (в особенности два или три; в особенности три) кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы (в особенности пиразолил, триазолил, оксазолил, тиазолил, оксадиазолил, пиримидинил или пиридинил; в особенности пиразол-1-ил, 1*H*-1,2,3-триазол-1-ил, оксазол-2-ил, тиазол-2-ил, 1,2,4-оксадиазол-5-ил, 1,2,4-оксадиазол-3-ил, пиримидин-2-ил, или пиридин-2-ил); при этом указанный 5- или 6-членный гетероарил является независимо незамещенным, моно-, ди- или тризамещенным (в частности, монозамещенным; особенно монозамещенным в положении 3 по отношению к точке присоединения указанного 5- или 6-членного гетероарила к **A**), где заместитель(и), если имеются, независимо выбран(ы) из
  - C_{1-4}-алкила (в особенности метил, этил, пропил, изопропил, или *трет*-бутил), который является
    - незамещенным; или
    - монозамещенным посредством

- ❖ гидрокси;
- ❖ C_{1-4}-алкокси (в особенности метокси и *трет*-бутокси); или
- ❖ $-N(\mathbf{R}^{N7})(\mathbf{R}^{N8})$, где $\mathbf{R}^{N7}$ представляет собой водород или C_{1-3}-алкил (в особенности метил); и $\mathbf{R}^{N8}$ независимо представляют C_{3-5}-циклоалкил-карбонил (в особенности циклопропил-карбонил), C_{1-3}-алкил (в особенности метил), C_{1-3}-алкил-карбонил, в том числе дейтерированный C_{1-3}-алкил-карбонил (в особенности ацетил, этил-карбонил, изопропил-карбонил, или ацетил-2,2,2-d_3), C_{1-3}-алкокси-C_{1-3}-алкил-карбонил (в особенности метокси-метил-карбонил), тетрагидропиранил-карбонил (в особенности тетрагидропиран-4-ил-карбонил), или гидрокси-C_{1-3}-алкил-карбонил (в особенности гидрокси-метил-карбонил);

- дизамещенным, где один заместитель представляет собой гидрокси, а другой заместитель представляет собой трифторметил; или оба заместителя представляют собой гидрокси; или
- ди- или тризамещенным, где два заместителя представляют собой фтор и, если присутствует, дополнительный заместитель представляет собой гидрокси (где, в частности, гидроксильная группа отделена по меньшей мере двумя атомами углерода от любого из указанных заместителей фтора);

ди- или тризамещенным, где два заместителя представляют собой фтор и, если он присутствует, дополнительный заместитель представляет собой гидрокси (где, в частности, гидроксильная группа отделена по меньшей мере двумя атомами углерода от любого из указанных фтористых заместителей

[в частности, такой C_{1-4}-алкил представляет собой метил, изопропил, гидрокси-метил, 1-гидрокси-1-метил-этил, 2-гидрокси-2-метил-пропил, 2-гидрокси-1,1-диметил-этил, метокси-метил, 2-метокси-этил, 1-метокси-1-метил-этил, 2-метокси-2-метил-пропил, 2-метокси-1,1-диметил-этил, *трет*-бутокси-метил; 1,2-дигидрокси-этил, N-ацетил-2-амино-этил, N-(ацетил-2,2,2-d_3)-2-амино-этил, 2-(метилкарбоксамидо)-2-метил-пропил, 2-(этилкарбоксамидо)-2-метил-пропил, 2-(циклопропил-карбоксамидо)-2-метил-пропил, 2-(тетрагидропиран-4-ил-карбоксамидо)-2-метил-пропил, 2-(метокси-метил-карбоксамидо)-2-метил-пропил, 2-(этил-карбоксамидо)-2-метил-пропил, 2-(изопропил-карбоксамидо)-2-метил-пропил, 2-(метил-d3-карбоксамидо)-2-метил-пропил, N-метил-N-(гидрокси-метил-карбонил)-2-амино-этил, N-метил-N-ацетил-2-амино-этил, 2,2,2-трифтор-1-гидрокси-1-метил-этил, 1,1-дифтор-2-

гидрокси-этил, 1,1-дифтор-этил, или N-метил-N-(ацетил-2,2,2-d_3)-2-амино-этил; в частности, такая C_{1-4}-алкильная группа представляет собой 1-гидрокси-1-метил-этил, 2-гидрокси-2-метил-пропил или 2-гидрокси-1,1-диметил-этил]

- $-\mathbf{L}^3-\mathbf{CY}^3$, где
  - $-\mathbf{L}^3$ – независимо представляет собой связь (т.е. $\mathbf{CY}^3$ непосредственно присоединен к остальной части молекулы), $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-C(CH_3)_2-$, $-CH(OH)-$, или $-O-CH_2-$, где если $-\mathbf{L}^3$ – представляет собой $-O-CH_2-$, указанный $\mathbf{CY}^3$ присоединен к атому кислорода указанного $-O-CH_2-$; и
  - $\mathbf{CY}^3$ независимо представляет собой C_{3-6}-циклоалкил или C_{4-6}-гетероциклил, указанный C_{4-6}-гетероциклил, содержащий один или два кольцевых гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода (в особенности $\mathbf{CY}^3$ представляет собой циклопропил, циклобутил, оксетанил, азетидинил, пирролидинил, тетрагидропиранил, тетрагидрофуранил, морфолинил, имидазолидинил, пиперидинил или пиперазинил); при этом указанный $\mathbf{CY}^3$ независимо является незамещенным, моно-, ди-, или тризамещенным, где заместители выбирают из
    - галогена (в особенности фтора);
    - оксо;
    - гидрокси;
    - C_{1-3}-алкила, который необязательно является монозамещенным посредством C_{1-3}-алкокси (в особенности такой C_{1-3}-алкил представляет собой метил, этил, изопропил или метокси-метил);
    - C_{1-3}-алкокси (в особенности метокси);
    - $-(C=O)-\mathbf{R}^{CO}$, где $\mathbf{R}^{CO}$ представляет собой
      - C_{1-3}-алкил, который необязательно является монозамещенным посредством гидрокси или C_{1-3}-алкокси (в особенности метил, этил, *н*-пропил, изопропил, *трет*-бутил, гидрокси-метил, метокси-метил, бензил-окси, или 2-метокси-этил);
      - C_{1-3}-фторалкил (в особенности 2,2,2-трифтор-этил);
      - C_{1-3}-алкокси, при этом указанный C_{1-3}-алкокси необязательно является монозамещенным посредством C_{1-3}-алкокси (в особенности метокси, этокси, или 2-метокси-этокси);
      - C_{3-6}-циклоалкил-$(CH_2)_{\mathbf{n}}-$, где необязательно один или два атома углеродного кольца заменены на один или два кольцевых атома кислорода; где **n**

представляет собой целое число 0, 1, или 2 (в особенности такой C_{3-5}-циклоалкил-$(CH_2)_n$- представляет собой циклопропил, циклопентил, оксетан-3-ил, оксетан-3-ил-метил, 1,4-диоксан-2-ил, или тетрагидропиран-4-ил); или

- фенил;

[в особенности такой –(C=O)–$\mathbf{R^{CO}}$ представляет собой ацетил, этил-карбонил, *н*-пропил-карбонил, изопропил-карбонил, *трет*-бутил-карбонил, гидроксиметил-карбонил, 2,2,2-трифтор-этил-карбонил, метокси-метил-карбонил, 2-метокси-этил-карбонил, метокси-карбонил, этокси-карбонил, 2-метокси-этокси-карбонил, циклопропил-карбонил, циклопентил-карбонил, оксетан-3-ил-карбонил, оксетан-3-ил-метил-карбонил, фенил-карбонил, или тетрагидропиран-4-ил-карбонил, метокси-метил-карбонил, или 1,4-диоксан-2-ил-карбонил]

- –N($\mathbf{R^{N9}}$)($\mathbf{R^{N10}}$), где $\mathbf{R^{N9}}$ представляет собой водород или C_{1-3}-алкил (в особенности метил); и $\mathbf{R^{N10}}$ представляет собой C_{1-3}-алкил (в особенности метил), C_{1-3}-алкил-карбонил (в особенности ацетил), C_{1-3}-алкил-сульфонил (в особенности метил-сульфонил), C_{1-3}-алкокси-карбонил (в особенности этокси-карбонил), C_{1-3}-алкокси-C_{1-3}-алкил-карбонил (в особенности метокси-метил-карбонил), или тетрагидропиранил-карбонил (в особенности тетрагидропиран-4-ил-карбонил);
- –$S(=O)_2$ –$\mathbf{R^{SO}}$, где $\mathbf{R^{SO}}$ представляет собой
  - C_{1-3}-алкил, который необязательно является монозамещенным посредством гидрокси, C_{1-3}-алкокси, или амино (в особенности такой C_{1-3}-алкил представляет собой метил, *н*-пропил, изопропил, 2-гидрокси-этил, 2-метокси-этил, или метил-амино); или
  - C_{3-5}-циклоалкил, где необязательно один атом углерода в кольце заменен на один атом кислорода в кольце (в особенности представляет собой циклопропил, циклопентил, или тетрагидропиранил);

[в особенности такой –$S(=O)_2$–$\mathbf{R^{SO}}$ представляет собой метил-сульфонил, *н*-пропил-сульфонил, изопропил-сульфонил, 2-гидроксиэтил-сульфонил, циклопропил-сульфонил, циклопентил-сульфонил, 2-метокси-этил-сульфонил, метил-амино-сульфонил, или тетрагидропиран-4-ил-сульфонил]

- 5-членный гетероарил, содержащий один кольцевой гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы (в особенности кислород); при этом

указанный 5-членный гетероарил является незамещенным (в особенности фуранил; в особенности фуран-2-ил); и

- фенил-$(CH_2)_p$-, где **p** представляет собой целое число 0, 1 или 2 (в особенности такой фенил-$(CH_2)_p$- представляет собой фенил или бензил);

[в частности, такой $-\mathbf{L}^3-\mathbf{CY}^3$ представляет собой 1-гидрокси-циклопропил, 1-(метил-амино)-циклопропил, 1-(ацетил-амино)-циклопроп-1-ил-метил, 1-(N-ацетил-N-метил-амино)-циклопроп-1-ил-метил, 1-(N-(метокси-метил-карбонил)-амино)-циклопроп-1-ил-метил, 1-(N-(этокси-карбонил)-N-метил-амино)-циклопроп-1-ил, 1-(N-метилацетамидо)-циклопроп-1-ил (включая 1-(N-метилацет-d3-амидо)-циклопроп-1-ил), 1-(1-(метокси-метил)-циклопропил)-метил, 1-(тетрагидропиран-4-ил-карбонил-амино)-циклопропил-метил, циклобутил-окси-метил, 1-гидрокси-циклобутил, 3-гидрокси-циклобутил, 1-метокси-циклобутил, 1-гидрокси-циклопентил, 3-гидрокси-3-метил-циклопентил, 1-гидрокси-циклогексил, 4-гидрокси-циклогексил, (1-гидрокси-циклогексил)-метил, (1-гидрокси-циклобутил)-метил, 1-гидрокси-1-циклогексил-метил, 1-метокси-циклопентил, оксетан-3-ил, тетрагидрофуран-2-ил-метил, тетрагидрофуран-2-ил, тетрагидрофуран-3-ил, тетрагидропиран-3-ил, тетрагидропиран-4-ил, 4-гидрокси-тетрагидропиран-4-ил, 4-гидрокси-тетрагидропиран-4-ил-метил, 4-метил-тетрагидропиран-4-ил-метил, 4-метил-тетрагидропиран-4-ил, 2,6-диметил-тетрагидропиран-4-ил, 4-метокси-тетрагидропиран-4-ил, 4-фтор-тетрагидропиран-4-ил, тетрагидропиран-4-ил-метил, 2-(тетрагидропиран-4-ил)-этил, 1-(тетрагидропиран-4-ил)-1-метил-этил, тетрагидропиран-4-ил-окси-метил, (4-метил-тетрагидропиран-4-ил)-окси-метил, N-ацетил-3-фтор-азетидин-3-ил (включая N-ацетил-d3-3-фтор-азетидин-3-ил), N-ацетил-3-метил-азетидин-3-ил (включая N-ацетил-d3-3-метил-азетидин-3-ил), 2-оксо-азетидин-3-ил, 2-оксо-азетидин-4-ил, N-ацетил-азетидин-3-ил, 5-оксо-пирролидин-2-ил, N-фенил-5-оксо-пирролидин-2-ил, N-фенил-5-оксо-пирролидин-3-ил, N-бензил-5-оксо-пирролидин-3-ил, N-бензил-2-оксо-пирролидин-3-ил, 5-оксо-пирролидин-3-ил, N-(фуран-2-ил-метил)-5-оксо-пирролидин-3-ил, 3-метил-5-оксо-пирролидин-3-ил, 1-метил-5-оксо-пирролидин-3-ил, 1-изопропил-5-оксо-пирролидин-3-ил, 1,3-диметил-2-оксо-пирролидин-3-ил, 2-оксо-пирролидин-1-ил-метил, 2-оксо-пирролидин-1-ил-метил, 1-этил-5-оксо-пирролидин-3-ил, 1-изобутил-5-оксо-пирролидин-3-ил, N-ацетил-пирролидин-3-ил, N-ацетил-пирролидин-3-ил-метил, 2,5-диоксо-3,3-диметил-

пирролидин-1-ил-метил, 2-оксо-имидазолидин-1-ил-метил, 2-оксо-оксазолидин-3-ил-метил, пиперидин-4-ил, 1-метил-2,6-диоксо-пиперидин-4-ил, 4-метил-пиперидин-4-ил, 4-фтор-пиперидин-4-ил, 2-оксо-пиперидин-4-ил, 6-оксо-пиперидин-2-ил, 6-оксо-пиперидин-3-ил, 1-метил-6-оксо-пиперидин-3-ил, 3-метил-6-оксо-пиперидин-3-ил, N-ацетил-пиперидин-4-ил, N-ацетил-пиперидин-4-ил-метил, N-ацетил-2-метил-пиперидин-4-ил, N-ацетил-4-фтор-пиперидин-4-ил, N-ацетил-3-метил-пиперидин-4-ил, N-ацетил-4-метил-пиперидин-4-ил, N-ацетил-4-гидрокси-пиперидин-4-ил, N-ацетил-4-метокси-пиперидин-4-ил, N-ацетил-пиперидин-3-ил, N-ацетил-пиперидин-3-ил-метил, N-ацетил-3-метил-пиперидин-3-ил, N-ацетил-3-гидрокси-пиперидин-3-ил, N-(изопропил-карбонил)-4-гидрокси-пиперидин-4-ил, N-(*трет*-бутил-карбонил)-пиперидин-4-ил, N-(2-метокси-этокси-карбонил)-пиперидин-4-ил, N-(гидроксиметил-карбонил)-пиперидин-4-ил, N-(циклопропил-сульфонил)-пиперидин-4-ил, N-(метил-сульфонил)-пиперидин-4-ил, N-(n-пропил-сульфонил)-пиперидин-4-ил, N-(изопропил-сульфонил)-пиперидин-4-ил, N-(2-гидрокси-этил-сульфонил)-пиперидин-4-ил, N-(циклопентил-сульфонил)-пиперидин-4-ил, N-(метокси-карбонил)-пиперидин-4-ил, N-(циклопропил-карбонил)-пиперидин-4-ил, N-(циклопентил-карбонил)-пиперидин-4-ил, N-(метил-амино-сульфонил)-пиперидин-4-ил, N-(2-метокси-этил-сульфонил)-пиперидин-4-ил, N-(этил-карбонил)-4-гидрокси-пиперидин-4-ил, N-(метокси-метил-карбонил)-пиперидин-4-ил, N-(этокси-карбонил)-пиперидин-4-ил, N-ацетил-4-этил-пиперидин-4-ил, N-(*n*-пропил-карбонил)-пиперидин-4-ил, N-(2-метокси-этил-карбонил)-пиперидин-4-ил, N-(оксетан-3-ил-карбонил)-пиперидин-4-ил, N-(оксетан-3-ил-метил-карбонил)-пиперидин-4-ил, N-(2,2,2-трифтор-этил-карбонил)-пиперидин-4-ил, N-(тетрагидропиран-4-ил-карбонил)-пиперидин-4-ил, N-(фенил-карбонил)-пиперидин-4-ил, N-(тетрагидропиран-4-ил-сульфонил)-пиперидин-4-ил, N-(бензил-окси-карбонил)-пиперидин-4-ил, N-(метокси-метил-карбонил)-4-изопропил-пиперидин-4-ил, N-(1,4-диоксан-2-ил-карбонил)-пиперидин-4-ил, морфолин-4-ил, морфолин-4-ил-метил, 1-метил-1-(морфолин-4-ил)-этил, (2,6-диметил-морфолин-4-ил)-метил, 2,4-диоксо-имидазолидин-1-ил-метил, 2,5-диоксо-имидазолидин-1-ил-метил, 2,5-диоксо-3-метил-имидазолидин-1-ил-метил, 2,4-диоксо-3-метил-имидазолидин-1-ил-метил, 2-оксо-3-метил-имидазолидин-1-ил-метил, 2-оксо-3-циклопропил-имидазолидин-1-ил-метил,

2,5-диоксо-пирролидин-1-ил-метил, N-ацетил-пирролидин-3-ил, или 4-ацетил-пиперазин-1-ил];

- фенил или 6-членный гетероарил, содержащий один или два атома азота в кольце (в особенности пиридинил или пиримидинил; в особенности пиридин-3-ил или пиримидин-4-ил); при этом указанный фенил или 6-членный гетероарил является независимо незамещенным или монозамещенным посредством C_{1-3}-алкила (в особенности метила) или C_{1-3}-алкокси (в особенности метокси);

[в частности, такой фенил или 6-членный гетероарил представляет собой 3-метокси-фенил, пиридин-3-ил или 6-метил-

пиримидин-4-ил]

- пиразолил-C_{1-3}-алкил (в особенности 2-(пиразол-1-ил)-этил);
- C_{1-3}-алкил-сульфонил-C_{1-3}-алкил (в особенности метил-сульфонил-метил);
- 3-гидроксиметил-бицикло[1.1.1]пент-1-ил;
- 7-окса-бицикло[2.2.1]гепт-2-ил; и
- 6-окса-спиро[2.5]окт-1-ил;

- 5-оксо-4-окса-6-азаспиро[2.4]гепт-6-ил, 5-аза-спиро[2.4]гептан-6-он-5-ил, 2,2-диметил-6-оксо-5-окса-7-азаспиро[3.4]окт-7-ил, 2-циклопропил-6-оксо-5-окса-7-азаспиро[3.4]окт-7-ил, 2-оксо-1-окса-3-азаспиро[4.4]нон-3-ил, 8,8-дифтор-2-оксо-1-окса-3-азаспиро[4.5]дец-3-ил, или 8-оксо-7-окса-9-азадиспиро[3.1.4.1]ундец-9-ил;
- 7-аза-бицикло[2.2.1]гепт-7-ил, 2-окса-5-аза-бицикло[2.2.1]гепт-5-ил, 6-окса-3-аза-бицикло[3.1.1]гепт-3-ил, или 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил;
- 5-оксо-6-азаспиро[3.4]окт-6-ил, 3-оксо-2-азаспиро[4.4]нон-2-ил, 1-окса-3-аза-спиро[4.5]декан-2-он-3-ил, 1-оксо-2-азаспиро[4.5]дец-2-ил, 1-оксо-8-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ил, 3-оксо-8-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ил, или 4-оксо-гексагидро-5H-фуро[2,3-c]пиррол-5-ил;
- 3-(7-гидрокси-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-7-ил)пропил или 3-(8-гидрокси-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-8-ил)пропил);
- 6-ацетил-7,8-дигидро-5H-пиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил;
- 6-ацетил-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-2-ил;
- 2-(6,7-дигидро-5H-[1]пиридин-7-ол)-этил;

- 2-(8-гидрокси-5,6,7,8-тетрагидро-хинолин-8-ил)-этил;
- 7,8-дигидро-5H-[1,6]нафтиридин-6-ил;
- 2,3-дигидро-изоиндол-1-он-2-ил;
- 7,8-дигидро-5H-пиридо[4,3-d]пиримидин-6-ил; и
- 6-ацетил-7,8-дигидро-5H-пиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил;

B представляет собой фенил, который является незамещенным, моно-, ди- или тризамещенным, где первый заместитель (в особенности в *пара*-положении относительно точки присоединения **B** к остальной части молекулы), если присутствует, выбирают из

- галогена (в особенности брома);
- C_{1-5}-алкила (в особенности метила, этила, *н*-пропила, изопропил, *н*-бутила, изобутила, *трет*-бутил, 1-этил-пропила, 2,2-диметил-пропила, 1,1-диметил-пропила; в особенности метила, этила или изопропила; в частности, изопропила);
- C_{2-4}-алкенила (в особенности проп-1-ен-2-ил);
- C_{1-3}-алкокси (в особенности метокси, этокси или изопропокси);
- C_{1-3}-алкокси-C_{1-4}-алкила (в особенности 3-метокси-пропила);
- C_{1-4}-фторалкила (в особенности трифторметила, 1-метил-1-фтор-этила, 1,1-дифтор-этила, 2,2,2-трифтор-этила, 1,1-диметил-1-трифторметил-метила, 1,1,2,2,2-пентафтор-этила или 1,2,2,2-тетрафтор-1-трифторметил-этила);
- C_{3-5}-циклоалкила (в особенности циклопропил или циклобутил), который независимо является незамещенным или монозамещенным (в особенности в точке присоединения указанного C_{3-5}-циклоалкила к остальной части молекулы) C_{1-3}-алкилом (в особенности метилом) или C_{1-3}-фторалкилом (в особенности трифторметилом);
- $-SF_5$;
- бицикло[1.1.1]пент-1-ил;
- C_{3-5}-циклоалкокси (в особенности циклопропокси или циклобутокси); и
- C_{1-3}-фторалкокси (в особенности трифторметокси);

и оставшийся заместитель(и) **B**, если присутствует, независимо выбран(ы) из галогена (в особенности фтора или хлора; в особенности указанный(ые) оставшиеся заместитель(и) находятся в *мета*-положении относительно точки

присоединения **B** к остальной части молекулы) и C_{1-3}-алкил (в особенности метил);

или **B** представляет собой бензотиофенил (в особенности 1-бензотиофенил; в особенности 1-бензотиофен-5-ил) или нафталинил (в особенности нафталин-2-ил);

[в частности, такой **B** представляет собой фенил, 4-бром-фенил, 4-метил-фенил, 4-этил-фенил, 4-пропил-фенил, 4-изопропил-фенил, 4-бутил-фенил, 4-изобутил-фенил, 4-*трет*-бутил-фенил, 4-(1-этил-пропил)-фенил, 4-(1,1-диметил-пропил)-фенил, 4-(2,2-диметил-пропил)-фенил, 3-хлор-4-изопропил-фенил, 3-фтор-4-изопропил-фенил, 3,5-дифтор-4-изопропил-фенил, 3-метил-4-изопропил-фенил, 4-(проп-1-ен-2-ил)-фенил, 4-циклопропил-фенил, 4-метокси-фенил, 4-этокси-фенил, 4-изопропокси-фенил, 4-трифторметил-фенил, 4-(1-метил-1-фтор-этил)-фенил, 4-(1,1-дифтор-этил)-фенил, 4-(2,2,2-трифтор-этил)-фенил, 4-(1,1-диметил-1-трифторметил-метил)-фенил, 4-(1,1,2,2,2-пентафтор-этил)-фенил, 4-(1,2,2,2-тетрафтор-1-трифторметил-этил)-фенил, 4-трифторметокси-фенил, 4-(1-метил-циклопропил)-фенил, 4-циклобутил-фенил, 4-(пентафтор-l6-сульфанил)-фенил, 4-(бицикло[1.1.1]пент-1-ил)-фенил, 4-циклопропокси-фенил, 4-циклобутокси-фенил, 4-(трифторметокси)-фенил, 4-(3-метокси-пропил)-фенил, 4-(1-трифторметил-циклопропил)-фенил, нафталин-2-ил, или 1-бензотиофен-5-ил]

$\mathbf{R^1}$ представляет собой C_{1-3}-алкил (в особенности метил или этил), циано, или галоген (в особенности фтор);

$\mathbf{R^2}$ представляет собой C_{1-4}-алкил (в особенности метил, этил, *н*-пропил, изопропил, *трет*-бутил или изобутил), C_{3-5}-циклоалкил (в особенности циклопропил или циклобутил), C_{3-5}-циклоалкил-C_{1-3}-алкил (в особенности циклопропил-метил), гидрокси-C_{1-3}-алкил (в особенности 2-гидрокси-этил), C_{1-3}-алкокси-C_{1-3}-алкил (в особенности 2-метокси-этил), или C_{1-3}-фторалкил (в особенности 2,2-дифтор-этил, 3,3,3-трифтор-пропил, или 2-фторэтил).

Приведенные в настоящей заявке определения предназначены для единообразного применения к объекту изобретения, как определено в любом из вариантов осуществления 1) - 53), и, с соответствующими изменениями, во всем описании и формуле изобретения, если иное явно изложенное определение не обеспечивает более широкое или более узкое определение. Хорошо известно, что определение или предпочтительное определение термина или выражения

определяет и может заменить соответствующий термин или выражение независимо от (и в сочетании с) любого определения или предпочтительного определения любого или всех других терминов или выражений, определенных в настоящем контексте. Если в соответствующем варианте осуществления или формуле изобретения не указано иное, группы, определенные в настоящем документе, являются незамещенными.

Термин «галоген», используемый отдельно или в комбинации, означает фтор, хлор, бром или йод; в особенности фтор или хлор; в особенности фтор.

Термин «циано», используемый отдельно или в комбинации, относится к группе -CN.

Термин «окси», используемый отдельно или в комбинации, относится к группе -O-.

Термин «оксо», используемый отдельно или в комбинации, относится к группе =O.

Термин «амино», используемый отдельно или в комбинации, относится к группе $-NH_2$.

Термин «амино-карбонил», используемый отдельно или в комбинации, относится к группе $-C(=O)-NH_2$.

Термин «амино-карбонил-окси», используемый отдельно или в комбинации, относится к группе $-O-C(=O)-NH_2$, где замещения аминогруппы могут быть определены дополнительно. Например, N-(C_{1-3}-алкил)-амино-карбонил-окси- означает, что аминогруппа указанной амино-карбонил-окси группы замещена C_{1-3}-алкильной группой, указанная C_{1-3}-алкильная группа определена ниже. Примером N-(C_{1-3}-алкил)-амино-карбонил-окси- является N-(изопропил)-амино-карбонил-окси.

Термин «алкил», используемый отдельно или в комбинации, относится к прямой или разветвленной насыщенной углеводородной цепи, содержащей от одного до шести атомов углерода. Термин «C_{x-y}-алкил» (x и y каждый из которых является целым числом), относится к алкильной группе, как определено выше, содержащей от x до y атомов углерода. В случае, когда C_{x-y}-алкильную группу используют в сочетании с другим заместителем, этот термин означает, что указанный заместитель связан через C_{x-y}-алкильную группу с остальной частью молекулы. Например, C_{1-6}-алкильная группа содержит от одного до шести атомов углерода. Примерами C_{1-6}-алкильных групп являются C_{1-4}-

алкильные группы метил, этил, *н*-пропил, изопропил, *н*-бутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил и изобутил, а также *н*-пентил и изопентил. Предпочтительным примером C_{1-3}-алкила, используемого в качестве заместителя $\mathbf{R^1}$ является метил. Предпочтительным примером C_{1-4}-алкила, используемого в качестве заместителя $\mathbf{R^2}$ является этил или метил; наиболее предпочтительно метил. Особенно предпочтительным примером C_{1-5}-алкила, используемого в качестве заместителя **B** является изопропил.

Термин «амино-алкил», используемый отдельно или в комбинации, относится к алкильной группе, как определено выше, где один атом водорода был заменен на аминогруппу. Термин «амино-C_{x-y}-алкил» (x и y каждый из которых является целым числом), используемый отдельно или в комбинации, относится к амино-алкильной группе, как определено выше, где алкильная группа содержит от x до y атомов углерода. Например, амино-C_{1-4}-алкил представляет собой амино-алкильную группу, содержащую от одного до четырех атомов углерода. Примерами таких амино-C_{1-4}-алкильных групп являются амино-метил, 1-амино-этил, 2-амино-этил и 2-амино-2,2-диметил-этил.

Термин «гидроксиалкил», используемый отдельно или в комбинации, относится к алкильной группе, как определено выше, где один атом водорода был заменен на гидрокси группу. Термин «гидрокси-C_{x-y}-алкил» (x и y каждый из которых является целым числом), используемый отдельно или в комбинации, относится к гидроксиалкильной группе как определено выше, где алкильная группа содержит от x до y атомов углерода. Например, гидрокси-C_{1-6}-алкильная группа представляет собой гидроксиалкильную группу, как определено выше, которая содержит от одного до шести атомов углерода.

Термин «гидрокси-алкил» относится к алкильной группу, определенной в настоящей заявке, где один атом водород заменен на гидрокси группу.

Термин «оксетанил-алкил», используемый отдельно или в комбинации, относится к алкильной группе, как определено выше, где один атом водорода был заменен на оксетанильную группу; в особенности такая оксетанильная группа представляет собой оксетан-3-ил. Термин «оксетанил-C_{x-y}-алкил» (x и y каждый из которых является целым числом), используемый отдельно или в комбинации, относится к оксетанил-алкильной группе, как определено выше, где алкильная группа содержит x до y атомов углерода. Например, оксетанил-C_{1-3}-

алкильная группа представляет собой оксетанил-алкильную группу, как определено выше, которая содержит от одного до трех атомов углерода.

Термин «пиридинил-алкил», используемый отдельно или в комбинации, относится к алкильной группе, как определено выше, где один атом водорода был заменен на пиридинильную группу; в особенности такая пиридинильная группа представляет собой пиридин-2-ил. Термин «пиридинил-C_{x-y}-алкил» (x и y каждый из которых является целым числом), используемый отдельно или в комбинации, относится к пиридинил-алкильной группе, как определено выше, где алкильная группа содержит x до y атомов углерода. Например, пиридинил-C_{1-3}-алкильная группа представляет собой пиридинил-алкильную группу, как определено выше которая содержит от одного до трех атомов углерода.

Термин «пиразолил-алкил», используемый отдельно или в комбинации, относится к алкильной группе, как определено выше, где один атом водорода был заменен на пиразолильную группу; в особенности такая пиразолильная группа представляет собой пиразол-1-ил. Термин «пиразолил-C_{x-y}-алкил» (x и y каждый из которых является целым числом), используемый отдельно или в комбинации, относится к пиразолил-алкильной группе, как определено выше, где алкильная группа содержит x до y атомов углерода. Например, пиразолил-C_{1-3}-алкильная группа представляет собой пиразолил-алкильную группу, как определено выше, которая содержит от одного до трех атомов углерода.

Термин «бензил-окси-алкил», используемый отдельно или в комбинации, относится к алкильной группе, как определено выше, где один атом водорода был заменен на группу C_6H_5-CH_2-O-. Термин «бензил-окси-C_{x-y}-алкил» (x и y каждый из которых является целым числом), используемый отдельно или в комбинации, относится к бензил-окси-алкильной группе, как определено выше, где алкильная группа содержит x до y атомов углерода. Например, бензил-окси-C_{1-3}-алкильная группа представляет собой бензил-окси-алкильную группу, как определено выше, которая содержит от одного до трех атомов углерода.

Термин «алкил-карбонил», используемый отдельно или в комбинации, относится к алкильной группе, как определено выше, где один атом водорода был заменен на группу -C(=O)-. Термин «C_{x-y}-алкил-карбонил» (x и y каждый из которых является целым числом), используемый отдельно или в комбинации, относится к алкил-карбонил группа как определено выше, где алкильная группа содержит x до y атомов углерода. Например, C_{1-3}-алкил-карбонильная группа

представляет собой алкил-карбонильную группу, как определено выше, которая содержит от одного до трех атомов углерода.

Термин «амино-карбонил-окси», используемый отдельно или в комбинации, относится к группе H_2N-C(=O)-O-, где замещения аминогруппы могут быть определены дополнительно.

Термин «(гидрокси-алкил)-карбонил», используемый отдельно или в комбинации, относится к гидрокси-алкильной группе, как определено выше, где один атом водорода алкила был заменен на группу -C(=O)-. Термин «(гидрокси-C_{x-y}-алкил)-карбонил» (x и y каждый из которых является целым числом), используемый отдельно или в комбинации, относится к (гидрокси-алкил)-карбонильной группе, как определено выше, где алкильная группа содержит x до y атомов углерода. Например, (гидрокси-C_{1-3}-алкил)-карбонильная группа представляет собой (гидрокси-алкил)-карбонильную группу, как определено выше, которая содержит от одного до трех атомов углерода.

Термин «алкил-сульфонил-алкил», используемый отдельно или в комбинации, относится к алкильной группе, как определено выше, где один атом водорода был заменен на алкил-сульфонильную группу, где алкильная часть указанного алкил-сульфонила является такой, как определено выше. Термин «C_{x1-y1}-алкил-сульфонил-C_{x2-y2}-алкил» (x1, x2, y1 и y2 каждый из которых является целым числом), используемый отдельно или в комбинации, относится к алкил-сульфонил-алкильной группе, как определено выше, где алкильные группы содержат независимо друг от друга x1 - y1 и x2 - y2 атомов углерода. Например, C_{1-3}-алкил-сульфонил-C_{1-3}-алкил представляет собой алкил-сульфонил-алкильную группу, как определено выше, которая содержит в обеих алкильных частях независимо от одного до трех атомов углерода.

Термин «фторалкил», используемый отдельно или в комбинации, относится к алкильной группе, как определено выше, в которой один или несколько (и возможно все) атомов водорода были заменены фтором. Термин «C_{x-y}-фторалкил» (x и y каждый из которых является целым числом) относится к фторалкильной группе, как определено выше, содержащей от x до y атомов углерода. Например, C_{1-3}-фторалкильная группа содержит от одного до трех атомов углерода, в которой от одного до семи атомов водорода были заменены фтором. Примерами C_{1-3}-фторалкильных групп являются трифторметил, 2-фторэтил, 2,2-дифторэтил и 2,2,2-трифторэтил.

Термин «алкенил», используемый отдельно или в комбинации, относится к прямой или разветвленной углеводородной цепи, или алкильной группе, как определено выше, при этом указанная цепь содержит одну двойную связь. Термин «C_{x-y}-алкенил» (x и y каждый из которых является целым числом), используемый отдельно или в комбинации, относится к алкенильной группе, как определено выше, содержащей от x до y атомов углерода. Например, термин C_{3-5}-алкенил, используемый отдельно или в комбинации, относится к алкенильной группе, как определено выше, содержащей от 3 до 5 атомов углерода. Примерами C_{3-5}-алкенильных групп являются -CH=CH_2, -CH=CH_2-CH_3, -CH_2-CH=CH_2 и –C(CH_3)=CH_2.

Термин «алкилен», используемый отдельно или в комбинации, относится к насыщенной, разветвленной или прямой, двухвалентной алифатической углеводородной группе, рассматриваемой как полученной из алкана путем удаления двух атомов водорода. Термин «C_{x-y}-алкилен» (x и y каждый из которых является целым числом), используемый отдельно или в комбинации, относится к алкиленовой группе, как определено выше, содержащей от x до y атомов углерода. Например, C_{1-2}-алкилен представляет собой алкиленовую группу, определенную выше, содержащую один или два атома углерода. Примерами C_{1-2}-алкиленовых групп являются -CH_2-, -(CH_2)$_2$- и -CH(CH_3)-.

Термин «гидрокси-алкилен», используемый отдельно или в комбинации, относится к алкиленовой группе, как определено выше, где один атом водорода был заменен на гидрокси группу. Термин «гидрокси-C_{x-y}-алкилен» (x и y каждый из которых является целым числом), используемый отдельно или в комбинации, относится к гидрокси-алкиленовой группе, как определено выше, содержащей от x до y атомов углерода. Например, гидрокси-C_{1-2}-алкилен представляет собой гидрокси-алкиленовую группу, как определено выше, содержащую один или два атома углерода. Примерами гидрокси-C_{1-2}-алкиленовых групп являются -CH(OH)-, -CH(OH)-CH_2- и -C(OH)(CH_3)-; предпочтительно -CH(OH)-.

Термин окси-C_{1-2}-алкилен, используемый отдельно или в комбинации, относится к группе -O-C_{1-2}-алкилен, где C_{1-2}-алкилен имеет приведенное выше определение. Предпочтительно, окси-C_{1-2}-алкилен представляет собой группу -O-CH_2-.

Термин «алкокси», используемый отдельно или в комбинации, относится к алкильной группе, как определено выше, где один атом водорода был заменен на

-O-. Термин «C_{x-y}-алкокси» (x и y каждый из которых является целым числом), используемый отдельно или в комбинации, относится к алкокси группе, как определено выше, где алкокси группа содержит от x до y атомов углерода. Например, C_{1-3}-алкокси группа представляет собой алкокси группу, как определено выше, которая содержит от одного до трех атомов углерода. Примерами C_{1-3}-алкокси групп являются метокси, этокси, *н*-пропокси, или изопропокси; в особенности метокси.

Термин «алкокси-алкил», используемый отдельно или в комбинации, относится к алкильной группе, как определено выше, где один атом водорода был заменен на алкокси группе, как определено выше. Термин «C_{x1-y1}-алкокси-C_{x2-y2}-алкил» (x1, x2, y1 и y2 каждый из которых является целым числом), используемый отдельно или в комбинации, относится к алкокси-алкильной группе, как определено выше, где две углеводородные части группы содержат независимо друг от друга от x1 до y1 и от x2 до y2 атомов углерода. Например, C_{1-3}-алкокси-C_{1-3}-алкил представляет собой алкокси-алкильную группу, как определено выше, которая содержит в двух углеводородных частях группы независимо от одного до трех атомов углерода. Примерами C_{1-3}-алкокси-C_{1-3}-алкильных групп являются метокси-метил или этокси-этил.

Термин «фторалкокси», используемый отдельно или в комбинации, относится к алкокси группе, как определено выше, содержащей от одного до трех атомов углерода, в которой один или несколько (и возможно все) атомы водород были заменены фтором. Термин «C_{x-y}-фторалкокси» (x и y каждый из которых является целым числом) относится к фторалкокси группе, как определено выше, содержащей от x до y атомов углерода. Например, C_{1-3}-фторалкокси группа содержит от одного до трех атомов углерода, в которой от одного до семи атомов водорода были заменены фтором. Примеры C_{1-3}-фторалкокси групп включают в себя трифторметокси, дифторметокси, 2-фторэтокси, 2,2-дифторэтокси и 2,2,2-трифторэтокси.

Термин «C_{1-4}-алкокси-карбонил» относится к алкокси группе, как определено выше, присоединенной к карбонильной группе (т.е. C_{1-4}-алкокси-C(=O)-).

Термин «циклоалкил», используемый отдельно или в комбинации, относится к насыщенному моноциклическому углеводородному кольцу, содержащему от трех до семи атомов углерода (предпочтительно от трех до

шести атомов углерода). Термин «C_{x-y}-циклоалкил» (x и y каждый из которых является целым числом), относится к насыщенному моноциклическому углеводородному кольцу, содержащему от x до y атомов углерода. Например, C_{3-6}-циклоалкильная группа содержит от трех до шести атомов углерода. Примерами C_{3-6}-циклоалкильных групп являются циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил.

Равным образом, термин «C_{x-y}-гетероциклил» относится к циклоалкильной группе, как определено выше, содержащей от x до y кольцевых атомов, где в указанной группе один или несколько кольцевых атомов углерода заменены гетероатомами, как явно определено.

Термин «циклоалкенил», используемый отдельно или в комбинации, относится к ненасыщенному моноциклическому углеводородному кольцу, содержащему одну двойную углерод-углеродную кольцевую связь, при этом указанное кольцо содержит от четырех до шести (предпочтительно пять) атомов углерода. Термин «C_{x-y}-циклоалкенил» (x и y каждый из которых является целым числом), относится к циклоалкенильному кольцу, как определено выше, содержащему от x до y атомов углерода. Например, C_{4-6}-циклоалкенильная группа содержит от четырех до шести атомов углерода. Примерами C_{4-6}-циклоалкенильных групп являются циклобутенил, циклопентенил и циклогексенил; в особенности циклопентенил; в особенности циклопент-1-ен-1-ил.

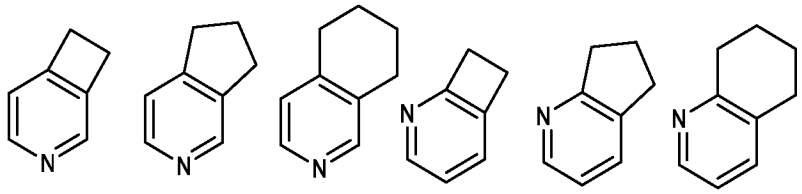
Термин «циклоалкокси», используемый отдельно или в комбинации, относится к циклоалкильной группе, как определено выше, где один атом водорода был заменен на -O-. Термин «C_{x-y}-циклоалкокси» (x и y каждый из которых является целым числом), используемый отдельно или в комбинации, относится к циклоалкокси группе, как определено выше, где циклоалкокси группа содержит от x до y атомов углерода. Например, C_{3-5}-циклоалкокси группа представляет собой циклоалкокси группу, как определено выше, которая содержит от трех до пяти атомов углерода. Примерами C_{3-5}-циклоалкокси групп являются циклопропокси, циклобутокси, или циклопентокси.

Термин «циклоалкил-сульфонил», используемый отдельно или в комбинации, относится к циклоалкильной группе, как определено выше, где один атом водорода заменен сульфонильной группой (т.е. $-S(=O)_2-$). Термин «C_{x-y}-циклоалкил-сульфонил» (x и y каждый из которых является целым числом),

относится к циклоалкильной группе, содержащей от x до y атомов углерода. Например, C_{3-5}-циклоалкил-сульфонильная группа содержит от трех до шести атомов углерода. Примерами C_{3-5}-циклоалкил-сульфонильных групп являются циклопропил-сульфонил, циклобутил-сульфонил и циклопентил-сульфонил.

Термин «циклоалкил-алкил», используемый отдельно или в комбинации, относится к алкильной группе, как определено выше, где один атом водорода был заменен на циклоалкильную группу, как определено выше. Термин «C_{x1-y1}-циклоалкил-C_{x2-y2}-алкил» (x1, x2, y1 и y2 каждый из которых является целым числом), используемый отдельно или в комбинации, относится к циклоалкил-алкильной группе, как определено выше, где две углеводородные части группы содержат независимо друг от друга от x1 до y1 и от x2 до y2 атомов углерода. Например, C_{3-5}-циклоалкил-C_{1-3}-алкил представляет собой циклоалкил-алкильную группу, как определено выше, которая содержит в циклоалкильной части от трех до пяти атомов углерода, и алкильную часть, которая содержит от одного до трех атомов углерода. Примерами C_{3-5}-циклоалкил-C_{1-3}-алкильных групп являются циклопропил-метил или циклопропил-этил.

Термин «C_{3-6}-циклоалкил, конденсированный с пиридиновым кольцом», используемый отдельно или в комбинации, относится к C_{3-6}-циклоалкильной группе, как определено выше, которая конденсирована с пиридиновым кольцом. Примерами C_{3-6}-циклоалкила, конденсированного с пиридиновым кольцом являются следующие группы:



; предпочтительно последние две группы слева направо. Понятно, что, когда заместитель упоминается как «C_{3-6}-циклоалкил, конденсированный с пиридиновым кольцом», точка присоединения указанного заместителя к остальной части молекулы находится в C_{3-6}-циклоалкильной части заместителя, а не в конденсированном пиридиновом кольце.

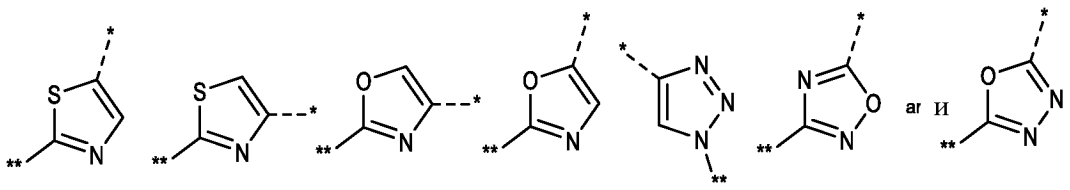
Термин «гидрокси-азетидинил», используемый отдельно или в комбинации, относится к азетидиниловой группе, замещенной гидроксильной группой. Предпочтительно термин гидроксиазетидинил относится к 3-гидрокси-азетидин-3-илу.

Термин «гетероарил», используемый отдельно или в комбинации, означает от 5- до 10-членное моноциклическое или бициклическое ароматическое кольцо, содержащее от одного до максимум четырех гетероатомов (особенно содержащее от одного до максимум трех гетероатомов), каждый из которых независимо выбран из кислорода, азота и серы. Примерами таких гетероарильных групп являются фуранил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, тиофенил, тиазолил, изотиазолил, тиадиазолил, пирролил, имидазолил, пиразолил, триазолил, пиридинил, пиримидинил, пиридазинил, пиразинил, индолил, изоиндолил, бензофуранил, изобензофуранил, бензотиофенил, индазолил, бензимидазолил, бензоксазолил, бензизоксазолил, бензотиазолил, бензоизотиазолил, бензотриазолил, бензоксадиазолил, бензотиадиазолил, хинолинил, изохинолинил, нафтиридинил, циннолинил, хиназолинил, хиноксалинил, фталазинил, пирролопиридинил, пиразолопиридинил, пиразолопиримидинил, пирролопиразинил, имидазопиридинил, имидазопиридазинил и имидазотиазолил. Вышеупомянутые гетероарильные/ гетероариленовые группы являются незамещенными или замещенными, как это явно определено.

Термин «от 5- до 6-членный гетероарил», используемый отдельно или в комбинации, относится к от 5- до 6-членному моноциклическому ароматическому кольцу и содержащему от одного до максимум четырех гетероатомов в кольце (предпочтительно от одного до максимум трех гетероатомов в кольце), каждый из которых независимо выбран из кислорода, азота и серы. Примерами 5-членных групп являются 5-членные гетероарильные группы, такие как фуранил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, тиофенил, тиазолил, изотиазолил, тиадиазолил, пирролил, имидазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил; в особенности пиразолил, триазолил, оксазолил, тиазолил, оксадиазолил; в особенности пиразол-1-ил, 1,2,3-триазол-1-ил, оксазол-2-ил, тиазол-2-ил, 1,2,4-оксадиазол-5-ил или 1,2,4-оксадиазол-3-ил; наиболее предпочтительно 1,2,4-оксадиазол-5-ил или 1,2,4-оксадиазол-3-ил. Примерами 6-членных гетероарильных групп являются группы, такие как пиридинил, пиримидинил, пиридазинил, пиразинил. Вышеупомянутые гетероарильные группы незамещены или замещены, как это явно определено.

В контексте монозамещенных 5-членных гетероарильных групп подразумевается, что замещение в положении 3 по отношению к точке

присоединения 5-членного гетероарила к **A** означает, что заместитель в положении 3 и точка присоединения к A находятся в относительном 1,3-расположении. Предпочтительные примеры таких 5-членных гетероарильных групп, монозамещенных в положении 3 относительно точки присоединения указанного 5-членного гетероарила к **A**, выбирают из группы, включающей в себя



где одна звездочка (*) обозначает точку присоединения к заместителю, а две звездочки (**) обозначают точку присоединения к **A**. Особенно предпочтительными являются две последние (слева направо) 5-членные гетероарильные группы.

Далее представлены дополнительные варианты осуществления изобретения:

2) Один вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с вариантом осуществления 1), где **A** представляет собой пиридинил, пиримидинил, пиразинил или пиридазинил (в особенности пиридазинил или пиридинил; в особенности пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, пиридин-4-ил, пиримидин-5-ил, пиразин-2-ил, или пиридазин-4-ил), где **A** является независимо незамещенным, моно-, ди- или тризамещенным (в особенности моно- или дизамещенным в *мета*- и/или *пара*-положении **A** по отношению к месту присоединения **A** к остальной части молекулы; в особенности монозамещенным в *мета*-положении **A** относительно точки присоединения **A** к остальной части молекулы), где заместитель(и), при наличии, являются такими, как определено в варианте осуществления 1).

3) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с вариантом осуществления 1), где **A** представляет собой пиридин-3-ил, пиридин-4-ил, или пиридазин-4-ил (в частности, пиридин-3-ил или пиридазин-4-ил), где **A** является независимо незамещенным, моно-, ди- или тризамещенным (в особенности моно- или дизамещенным в мета- и/или пара-положении A по отношению к месту присоединения A к остальной части молекулы; в

особенности монозамещенным в *мета*-положении **A** относительно точки присоединения **A** к остальной части молекулы), где заместитель(и), при наличии, являются такими, как определено в варианте осуществления 1).

В подварианте осуществления, **A** независимо является

- незамещенным;
- монозамещенным (в особенности в *мета*-положении **A** относительно точки присоединения **A** к остальной части молекулы), где заместитель представляет собой, как определено в варианте осуществления 1); или
- дизамещенным, где первый заместитель (в особенности в *мета*-положении **A** относительно точки присоединения **A** к остальной части молекулы) выбран из заместителей, определенных в варианте осуществления 1) (особенно за исключением галогена (особенно фтора) или циано); и второй заместитель (в особенности в *пара*-положении **A** относительно точки присоединения **A** к остальной части молекулы) выбран из галогена (особенно фтора) и циано.

4) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с вариантом осуществления 1), где **A** представляет собой пиридин-3-ил, пиридин-4-ил, или пиридазин-4-ил (в особенности пиридин-3-ил или пиридазин-4-ил; в частности, пиридин-3-ил), где **A** является монозамещенным (в особенности в *мета*-положении **A** относительно точки присоединения **A** к остальной части молекулы), где заместитель представляет собой, как определено в варианте осуществления 1).

5) Другой вариант осуществления относится к соединениям по любому из вариантов осуществления 1) - 4), при этом указанный заместитель A/по меньшей мере один из указанных заместителей **A** представляет собой

- $-O-\mathbf{R}^{O2}$, как определено в варианте осуществления 1).

6) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с вариантом осуществления 5), при этом указанный заместитель A/по меньшей мере один из указанных заместителей **A** представляет собой

- $-O-\mathbf{R}^{O2}$, где
- $\mathbf{R}^{O2}$ представляет собой
  - C_{1-4}-алкил (в особенности изопропил, *втор*-бутил, или изобутил);
  - C_{2-5}-алкил, который является монозамещенным посредством гидрокси или C_{1-3}-алкокси (в особенности метокси);

[в частности, такой C_{2-5}-алкил представляет собой 2-гидрокси-этил, 3-гидрокси-пропил, 2-гидрокси-2-метил-пропил, 3-гидрокси-3-метил-бутил, или 2-метокси-этил]

- $-\mathbf{L}^2-\mathbf{CY}^2$, где
  - ❖ $-\mathbf{L}^2$ – независимо представляет собой связь (т.е. $\mathbf{CY}^2$ непосредственно присоединен к остальной части молекулы); и
  - ❖ $\mathbf{CY}^2$ независимо представляет собой
    - ○ C_{3-6}-циклоалкил (в особенности оксетанил, циклопентил или циклогексил), где необязательно один атом углерода в кольце заменен одним атомом кислород; при этом указанный C_{3-6}-циклоалкил является незамещенным, моно- или дизамещенным где заместители выбраны из C_{1-3}-алкила (в особенности метила), гидрокси, фтор, оксо, C_{1-3}-алкил-карбонила (в особенности ацетила) и C_{1-3}-алкокси (в особенности метокси);
    - ○ хроманил (в особенности хроман-6-ил);

[в частности, такой $-\mathbf{L}^2-\mathbf{CY}^2$ представляет собой 2-(бензил-окси)-этил, 2,2-диметил-циклопентил, 3,3-дифтор-циклопентил, 3-метокси-циклопентил, циклогексил, 4-гидрокси-циклогексил, 4-метил-4-гидрокси-циклогексил, 4-оксо-циклогексил, тетрагидрофуран-3-ил, тетрагидропиран-4-ил, тетрагидропиран-4-ил-метил или хроман-6-ил]

[в частности, такой $-O-\mathbf{R}^{O2}$ представляет собой изопропокси, изобутокси, *втор*-бутокси, 2-(бензил-окси)-этокси, 2-метокси-этокси, 3-гидрокси-пропокси, 2-гидрокси-2-метил-пропокси, 2-гидрокси-этокси, 3-гидрокси-3-метил-бутокси, 2,2-диметил-циклопентил-окси, 3,3-дифтор-циклопентил-окси, циклогексил-окси, 4-гидрокси-циклогексил-окси, 4-метил-4-гидрокси-циклогексил-окси,4-оксо-циклогексил-окси, тетрагидрофуран-3-ил-окси, тетрагидропиран-4-ил-окси, тетрагидропиран-4-ил-метокси, 3-метокси-циклопентил-окси или хроман-6-ил-окси]

7) Другой вариант осуществления относится к соединениям по любому из вариантов осуществления 1) - 4), при этом указанный заместитель **A**/по меньшей мере один из указанных заместителей **A** представляет собой

- C_{3-5}-алкил, как определено в варианте осуществления 1).

8) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с вариантом осуществления 7), при этом указанный заместитель **A**/по меньшей мере один из указанных заместителей **A** представляет собой

- C_{3-5}-алкил (в особенности *н*-пропил, *н*-бутил, или *н*-пентил), который замещен посредством гидрокси и $\mathbf{R^{A1}}$, при этом указанные заместители оба находятся в положении 3 относительно точки присоединения указанного C_{3-5}-алкила к остальной части молекулы; где

➢ $\mathbf{R^{A1}}$ представляет собой

▪ фенил, который является незамещенным или монозамещенным посредством фтора (в особенности 3-фтор-фенил) или C_{1-3}-алкокси (в особенности 2-метокси-фенил или 4-метокси-фенил);

▪ 6-членный гетероарил, содержащий один или два гетероатома азота в кольце (в особенности пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, пиримидин-2-ил, пиразин-2-ил, или пиримидин-4-ил), где указанный 5- или 6-членный гетероарил является независимо незамещенным, моно- или дизамещенным, и где заместитель(и), если таковые имеются, независимо выбран(ы) из C_{1-3}-алкила (в особенности метила), C_{3-5}-циклоалкила (в особенности циклопропила) или C_{1-3}-алкокси (в особенности метокси); или

[в частности, такой C_{3-5}-алкил, который представляет собой 3-гидрокси-3-фенил-пропил, 3-гидрокси-3-фенил-бутил, 3-гидрокси-3-(3-фтор-фенил)-бутил, 3-гидрокси-3-(2-метокси-фенил)-бутил, 3-гидрокси-3-(4-метокси-фенил)-бутил, 3-гидрокси-3-(6-метокси-пиридин-2-ил)-бутил, 3-гидрокси-3-(5-метил-пиридин-3-ил)-бутил, 3-гидрокси-3-(пиридин-2-ил)-бутил, 3-гидрокси-3-(6-метил-пиридин-2-ил)-бутил, 3-гидрокси-3-(пиримидин-2-ил)-бутил, 3-гидрокси-3-(6-метокси-пиримидин-4-ил)-бутил, 3-гидрокси-3-(6-метил-пиримидин-4-ил)-пентил, 3-гидрокси-3-(2-метил-пиримидин-4-ил)-бутил, 3-гидрокси-3-(5-метил-пиразин-2-ил)-бутил, 3-гидрокси-3-(пиридин-2-ил)-пентил или 3-гидрокси-3-(6-метокси-пиридин-2-ил)-пентил].

9) Другой вариант осуществления относится к соединениям по любому из вариантов осуществления 1) - 4), при этом указанный заместитель **A**/по меньшей мере один из указанных заместителей **A** представляет собой

- $-N\mathbf{R^{N3}}\mathbf{R^{N4}}$, где $\mathbf{R^{N3}}$ и $\mathbf{R^{N4}}$ образуют вместе с азотом, к которому они присоединены, гетероциклическое кольцо, как определено в варианте осуществления 1).

10) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с вариантом осуществления 9), при этом указанный заместитель **A**/по меньшей мере один из указанных заместителей **A** представляет собой

- $-NR^{N3}R^{N4}$, где

➢ R^{N3} и R^{N4} образуют вместе с атомом азота, к которому они присоединены, гетероциклическое кольцо из 4–6 членов (в особенности из 5–6 членов), где члены, необходимые для завершения указанного гетероциклического кольца, каждый независимо выбирают из $-CH_2-$, -O-, -(C=O)-, $-CHR^X-$ и $-C(R^Y)_2-$; при этом указанное гетероциклическое кольцо не содержит более одного члена, независимо выбранного из группы, состоящей из -O- и –(C=O)-; при этом указанное гетероциклическое кольцо содержит не более двух членов, выбранных из группы, состоящей из $-CHR^X-$; и при этом указанное гетероциклическое кольцо содержит не более двух членов, выбранных из группы, состоящей из $-C(R^Y)_2-$; где R^X независимо представляет собой фтор, метил, изопропил, гидрокси, трифторметил, циклопропил, фенил, 3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил; и где R^Y независимо представляет собой фтор, гидрокси, циклопропил, метил, или трифторметил [в особенности такой $-NR^{N3}R^{N4}$ представляет собой пирролидинил; 2-пирролидонил; оксазолидинонил (в особенности 1,3-оксазолидин-2-он-3-ил); пиперидинил; или морфолинил, необязательно независимо замещенный одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из R^X и R^Y].

[в частности, такой $-NR^{N3}R^{N4}$ представляет собой пирролидин-1-ил, 3-фтор-пирролидин-1-ил, 3,3-дифтор-пирролидин-1-ил, 3,4-дифтор-пирролидин-1-ил, 3-изопропил-пирролидин-1-ил, 3,3-диметил-пирролидин-1-ил, 3-гидрокси-пирролидин-1-ил, 2-метил-пирролидин-1-ил, 3-гидрокси-3-метил-пирролидин-1-ил, 3-гидрокси-3-трифторметил-пирролидин-1-ил, 3-трифторметил-пирролидин-1-ил, морфолин-4-ил, 3-(тетрагидропиран-4-ил)-пирролид-2-он-1-ил, пирролидин-2-он-1-ил, 4-фенил-пирролидин-2-он-1-ил, 4-(пиридин-2-ил)-пирролидин-2-он-1-ил, 4-(6-метил-пиридин-3-ил)-пирролидин-2-он-1-ил, 4-(2-изопропил-пиримидин-4-ил)-пирролидин-2-он-1-ил, 4-(6-изопропил-пиридин-2-ил)-пирролидин-2-он-1-ил, 4-(6-трифторметил-пиридин-3-ил)-пирролидин-2-он-1-ил, 4-метил-пирролидин-2-он-1-ил, 4-изопропил-пирролидин-2-он-1-ил, 3-изопропил-пирролидин-2-он-1-ил, 3,3-диметил-пирролидин-2-он-1-ил, 4,4-диметил-пирролидин-2-он-1-ил, 3-(пиперидин-4-ил)-пирролидин-2-он-1-ил, 4-(6-изопропил-пиридин-2-ил)-пирролидин-2-он-1-ил, 4-изобутил-пирролидин-2-он-1-ил, 4-циклопропил-пирролидин-2-он-1-ил, 4-трифторметил-пирролидин-2-он-

1-ил, 2,2,6,6-тетрафтор-морфолин-4-ил, 2,6-диметил-морфолин-4-ил, 3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-пирролидин-1-ил, или 3-(фенил)-пирролидин-1-ил]

11) Другой вариант осуществления относится к соединениям по любому из вариантов осуществления 1) - 4), при этом указанный заместитель **A**/по меньшей мере один из указанных заместителей **A** представляет собой

- 5- или 6-членный гетероарил, как определено в варианте осуществления 1), где заместитель(и) указанного 5- или 6-членного гетероарила, при наличии, независимо выбирают из
- C_{1-4}-алкила, как определено в варианте осуществления 1).

12) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с вариантом осуществления 11), при этом указанный заместитель **A**/по меньшей мере один из указанных заместителей **A** представляет собой

- 5- или 6-членный гетероарил, содержащий от одного до трех (в особенности два или три; в особенности три) кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы (в особенности пиразолил, оксазолил, тиазолил, оксадиазолил, пиримидинил или пиридинил; в особенности пиразол-1-ил, 1*H*-1,2,3-триазол-1-ил, оксазол-2-ил, тиазол-2-ил, 1,2,4-оксадиазол-5-ил, 1,2,4-оксадиазол-3-ил, пиримидин-2-ил, или пиридин-2-ил; в особенности 1,2,4-оксадиазол-5-ил или 1,2,4-оксадиазол-3-ил; в особенности 1,2,4-оксадиазол-3-ил); при этом указанный 5- или 6-членный гетероарил является независимо незамещенным, моно-, ди- или тризамещенным (в частности, монозамещенным; особенно монозамещенным в положении 3 по отношению к точке присоединения указанного 5- или 6-членного гетероарила к **A**), где заместитель(и), если имеются, независимо выбран(ы) из
- C_{1-4}-алкила (в особенности метила, этила, пропила, изопропила или *трет*-бутила), который является
  - незамещенным;
  - монозамещенным посредством
    - гидрокси; или
    - C_{1-4}-алкокси (в особенности метокси и *трет*-бутокси); или

[в частности, такой C_{1-4}-алкил представляет собой метил, изопропил, гидрокси-метил, 1-гидрокси-1-метил-этил, 2-гидрокси-2-метил-пропил, 2-гидрокси-1,1-диметил-этил, метокси-метил, 2-метокси-этил, 1-метокси-1-метил-этил, 2-метокси-2-метил-пропил, 2-метокси-1,1-диметил-этил, или *трет*-

бутокси-метил; в частности, такой C_{1-4}-алкил представляет собой 1-гидрокси-1-метил-этил, 2-гидрокси-2-метил-пропил, или 2-гидрокси-1,1-диметил-этил]

- дизамещенным, где один заместитель представляет собой гидрокси, а другой заместитель представляет собой трифторметил; или два заместителя представляют собой гидрокси;
- ди- или тризамещенным, где два заместителя представляют собой фтор и, если присутствует, один заместитель представляет собой гидрокси (где гидрокси группа отделена по меньшей мере двумя атомами углерода от любого из указанных заместителей фтора);

[в частности, такой C_{1-4}-алкил представляет собой метил, изопропил, гидрокси-метил, 1-гидрокси-1-метил-этил, 2-гидрокси-2-метил-пропил, 2-гидрокси-1,1-диметил-этил, метокси-метил, 2-метокси-этил, 1-метокси-1-метил-этил, 2-метокси-2-метил-пропил, 2-метокси-1,1-диметил-этил, *трет*-бутокси-метил; 1,2-дигидрокси-этил, N-ацетил-2-амино-этил, N-(ацетил-2,2,2-d_3)-2-амино-этил, 2-(метилкарбоксамидо)-2-метил-пропил, 2-(этилкарбоксамидо)-2-метил-пропил, 2-(циклопропил-карбоксамидо)-2-метил-пропил, 2-(тетрагидропиран-4-ил-карбоксамидо)-2-метил-пропил, 2-(метокси-метил-карбоксамидо)-2-метил-пропил, 2-(этил-карбоксамидо)-2-метил-пропил, 2-(изопропил-карбоксамидо)-2-метил-пропил, 2-(метил-d3-карбоксамидо)-2-метил-пропил, N-метил-N-(гидрокси-метил-карбонил)-2-амино-этил, N-метил-N-ацетил-2-амино-этил, 2,2,2-трифтор-1-гидрокси-1-метил-этил, 1,1-дифтор-2-гидрокси-этил, 1,1-дифтор-этил, или N-метил-N-(ацетил-2,2,2-d_3)-2-амино-этил; в частности, такая C_{1-4}-алкильная группа представляет собой 1-гидрокси-1-метил-этил, 2-гидрокси-2-метил-пропил, или 2-гидрокси-1,1-диметил-этил]

13) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с вариантом осуществления 11), при этом указанный заместитель **A**/по меньшей мере один из указанных заместителей **A** представляет собой

- 1,2,4-оксадиазол-5-ил или 1,2,4-оксадиазол-3-ил (в особенности 1,2,4-оксадиазол-3-ил), при этом указанные оксадиазолильные группы являются монозамещенными, где заместитель независимо выбирают из
- C_{1-4}-алкила (в особенности метила, этила, пропила, изопропила или *трет*-бутила), который является
  - монозамещенным посредством
    - гидрокси; или

❖ C_{1-4}-алкокси (в особенности метокси и *трет*-бутокси).

[в частности, такой C_{1-4}-алкил представляет собой гидрокси-метил, 1-гидрокси-1-метил-этил, 2-гидрокси-2-метил-пропил, 2-гидрокси-1,1-диметил-этил, метокси-метил, 2-метокси-этил, 1-метокси-1-метил-этил, 2-метокси-2-метил-пропил, 2-метокси-1,1-диметил-этил, или *трет*-бутокси-метил; в частности, такой C_{1-4}-алкил представляет собой 1-гидрокси-1-метил-этил, 2-гидрокси-2-метил-пропил, или 2-гидрокси-1,1-диметил-этил],

14) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с вариантом осуществления 11), при этом указанный заместитель **A**/по меньшей мере один из указанных заместителей **A** представляет собой

➢ 1,2,4-оксадиазол-3-ил, который является монозамещенным (в особенности в положении 3 относительно точки присоединения указанного оксадиазолила к **A**), где заместитель представляет собой

➢ C_{1-4}-алкил (в особенности метил, этил, пропил, изопропил, или *трет*-бутил), который является

▪ монозамещенным посредством

❖ гидрокси;

[в частности, такой C_{1-4}-алкил представляет собой гидрокси-метил, 1-гидрокси-1-метил-этил, 2-гидрокси-2-метил-пропил, 2-гидрокси-1,1-диметил-этил, в частности, такой C_{1-4}-алкил представляет собой 1-гидрокси-1-метил-этил, 2-гидрокси-2-метил-пропил, или 2-гидрокси-1,1-диметил-этил]

15) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с вариантом осуществления 11), где **A** представляет собой пиридин-3-ил, при этом указанный пиридин-3-ил является монозамещенным в *мета*-положении относительно точки присоединения указанного пиридин-3-ила к остальной части молекулы, где заместитель представляет собой

➢ 1,2,4-оксадиазол-3-ил, который является монозамещенным (в особенности в положении 3 относительно точки присоединения указанного оксадиазолила к **A**), где заместитель представляет собой гидрокси-метил, 1-гидрокси-1-метил-этил, 2-гидрокси-2-метил-пропил, или 2-гидрокси-1,1-диметил-этил.

[в частности, такой 1,2,4-оксадиазол-3-ил представляет собой 5-(гидрокси-метил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил, 5-(1-гидрокси-1-метил-этил)-1,2,4-оксадиазол-3-

ил, 5-(2-гидрокси-2-метил-пропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил, или 5-(2-гидрокси-1,1-диметил-этил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]

16) Другой вариант осуществления относится к соединениям по любому из вариантов осуществления 1) - 4), при этом указанный заместитель **A**/по меньшей мере один из указанных заместителей **A** представляет собой

- 5- или 6-членный гетероарил, как определено в варианте осуществления 1), где заместитель(и) указанного 5- или 6-членного гетероарила, при наличии, независимо выбирают из
- $-\mathbf{L}^3-\mathbf{CY}^3$, как определено в варианте осуществления 1).

17) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с вариантом осуществления 16), при этом указанный заместитель **A**/по меньшей мере один из указанных заместителей **A** представляет собой

- 5- или 6-членный гетероарил, содержащий от одного до трех (в особенности два или три; в особенности три) кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы (в особенности пиразолил, оксазолил, тиазолил, оксадиазолил, пиримидинил или пиридинил; в особенности пиразол-1-ил, 1*H*-1,2,3-триазол-1-ил, оксазол-2-ил, тиазол-2-ил, 1,2,4-оксадиазол-5-ил, 1,2,4-оксадиазол-3-ил, пиримидин-2-ил, или пиридин-2-ил; в особенности 1,2,4-оксадиазол-5-ил или 1,2,4-оксадиазол-3-ил; в особенности 1,2,4-оксадиазол-3-ил); при этом указанный 5- или 6-членный гетероарил является независимо незамещенным, моно-, ди- или тризамещенным (в частности, монозамещенным; особенно монозамещенным в положении 3 по отношению к точке присоединения указанного 5- или 6-членного гетероарила к **A**), где заместитель(и), если имеются, независимо выбран(ы) из
  - $-\mathbf{L}^3-\mathbf{CY}^3$, где
    - $-\mathbf{L}^3$ – независимо представляет собой связь (т.е. $\mathbf{CY}^3$ непосредственно присоединен к остальной части молекулы), $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-C(CH_3)_2-$, $-CH(OH)-$, или $-O-CH_2-$, где если $-\mathbf{L}^3$ – представляет собой $-O-CH_2-$, указанный $\mathbf{CY}^3$ присоединен к атому кислорода указанного $-O-CH_2-$; и
    - $\mathbf{CY}^3$ независимо представляет собой пиперидинил; при этом указанный пиперидинил независимо является незамещенным, моно-, ди-, или тризамещенным, как определено в варианте осуществления 1).

18) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с вариантом осуществления 16), при этом указанный заместитель **A**/по меньшей мере один из указанных заместителей **A** представляет собой

- 1,2,4-оксадиазол-5-ил или 1,2,4-оксадиазол-3-ил (в особенности 1,2,4-оксадиазол-3-ил), при этом указанные оксадиазолильные группы являются монозамещенными, где заместитель независимо выбирают из
  - $-\mathbf{L}^3-\mathbf{CY}^3$, где
    - $-\mathbf{L}^3$ – независимо представляет собой связь (т.е. $\mathbf{CY}^3$ непосредственно присоединен к остальной части молекулы), $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-C(CH_3)_2-$, $-CH(OH)-$, или $-O-CH_2-$, где если $-\mathbf{L}^3$ – представляет собой $-O-CH_2-$, указанный $\mathbf{CY}^3$ присоединен к атому кислорода указанного $-O-CH_2-$; и
    - $\mathbf{CY}^3$ независимо представляет собой пиперидинил (в особенности пиперидин-2-ил, пиперидин-3-ил, или пиперидин-4-ил; в особенности пиперидин-4-ил) при этом указанный пиперидинил независимо является незамещенным, моно-, ди- или тризамещенным (в особенности незамещенным, моно- или дизамещенным) посредством
      - галогена (в особенности фтор);
      - оксо;
      - гидрокси;
      - C_{1-3}-алкила, который необязательно является монозамещенным посредством C_{1-3}-алкокси (в особенности такой C_{1-3}-алкил представляет собой метил, этил, пропил, изопропил, или метокси-метил);
      - C_{1-3}-алкокси (в особенности метокси);
      - $-(C=O)-\mathbf{R}^{CO}$, где $\mathbf{R}^{CO}$ представляет собой
        - C_{1-3}-алкил, который необязательно является монозамещенным посредством гидрокси или C_{1-3}-алкокси (в особенности метил, этил, *н*-пропил, изопропил, *трет*-бутил, гидрокси-метил, метокси-метил, бензил-окси, или 2-метокси-этил; в частности, указанный $-(C=O)-\mathbf{R}^{CO}$ представляет собой ацетил);
        - C_{1-3}-фторалкил (в особенности 2,2,2-трифтор-этил);
        - C_{1-3}-алкокси (в особенности метокси);
        - C_{3-6}-циклоалкил-$(CH_2)_n-$, где необязательно один или два атома углеродного кольца заменены на один или два кольцевых атома кислорода; где **n** представляет собой целое число 0 или 1 (в особенности такой C_{3-5}-циклоалкил-

$(CH_2)_n$- представляет собой циклопропил, циклопентил, оксетан-3-ил, оксетан-3-ил-метил, 1,4-диоксан-2-ил, или тетрагидропиран-4-ил); или

- фенил;

[в особенности такой $–(C=O)–\mathbf{R}^{CO}$ представляет собой ацетил, этил-карбонил, *н*-пропил-карбонил, изопропил-карбонил, *трет*-бутил-карбонил, гидроксиметил-карбонил, 2,2,2-трифтор-этил-карбонил, метокси-метил-карбонил, 2-метокси-этил-карбонил, метокси-карбонил, этокси-карбонил, 2-метокси-этокси-карбонил, циклопропил-карбонил, циклопентил-карбонил, оксетан-3-ил-карбонил, оксетан-3-ил-метил-карбонил, фенил-карбонил, или тетрагидропиран-4-ил-карбонил, метокси-метил-карбонил или 1,4-диоксан-2-ил-карбонил]

- $–S(=O)_2–\mathbf{R}^{SO}$, где $\mathbf{R}^{SO}$ представляет собой

- C_{1-3}-алкил, который необязательно является монозамещенным посредством гидрокси, C_{1-3}-алкокси или амино (в особенности метил, *н*-пропил, изопропил, 2-гидрокси-этил, 2-метокси-этил, или метил-амино); или

- C_{3-5}-циклоалкил, где необязательно один атом углерода в кольце заменен на один атом кислорода в кольце (в особенности представляет собой циклопропил, циклопентил, или тетрагидропиран-4-ил);

[в особенности такой $–S(=O)_2–\mathbf{R}^{SO}$ представляет собой метил-сульфонил, *н*-пропил-сульфонил, изопропил-сульфонил, 2-гидроксиэтил-сульфонил, циклопропил-сульфонил, циклопентил-сульфонил, 2-метокси-этил-сульфонил, метил-амино-сульфонил, или тетрагидропиран-4-ил-сульфонил];

[в частности, такой $–\mathbf{L}^3–\mathbf{CY}^3$ пиперидин-4-ил, 1-метил-2,6-диоксо-пиперидин-4-ил, 4-метил-пиперидин-4-ил, 4-фтор-пиперидин-4-ил, 2-оксо-пиперидин-4-ил, 6-оксо-пиперидин-2-ил, 6-оксо-пиперидин-3-ил, 1-метил-6-оксо-пиперидин-3-ил, 3-метил-6-оксо-пиперидин-3-ил, N-ацетил-пиперидин-4-ил, N-ацетил-пиперидин-4-ил-метил, N-ацетил-2-метил-пиперидин-4-ил, N-ацетил-4-фтор-пиперидин-4-ил, N-ацетил-3-метил-пиперидин-4-ил, N-ацетил-4-метил-пиперидин-4-ил, N-ацетил-4-гидрокси-пиперидин-4-ил, N-ацетил-4-метокси-пиперидин-4-ил, N-ацетил-пиперидин-3-ил, N-ацетил-пиперидин-3-ил-метил, N-ацетил-3-метил-пиперидин-3-ил, N-ацетил-3-гидрокси-пиперидин-3-ил, N-(изопропил-карбонил)-4-гидрокси-пиперидин-4-ил, N-(*трет*-бутил-карбонил)-пиперидин-4-ил, N-(2-метокси-этокси-карбонил)-пиперидин-4-ил, N-(гидроксиметил-карбонил)-пиперидин-4-ил, N-(циклопропил-сульфонил)-

пиперидин-4-ил, N-(метил-сульфонил)-пиперидин-4-ил, N-(n-пропил-сульфонил)-пиперидин-4-ил, N-(изопропил-сульфонил)-пиперидин-4-ил, N-(2-гидрокси-этил-сульфонил)-пиперидин-4-ил, N-(циклопентил-сульфонил)-пиперидин-4-ил, N-(метокси-карбонил)-пиперидин-4-ил, N-(циклопропил-карбонил)-пиперидин-4-ил, N-(циклопентил-карбонил)-пиперидин-4-ил, N-(метил-амино-сульфонил)-пиперидин-4-ил, N-(2-метокси-этил-сульфонил)-пиперидин-4-ил, N-(этил-карбонил)-4-гидрокси-пиперидин-4-ил, N-(метокси-метил-карбонил)-пиперидин-4-ил, N-(этокси-карбонил)-пиперидин-4-ил, N-ацетил-4-этил-пиперидин-4-ил, N-(*n*-пропил-карбонил)-пиперидин-4-ил, N-(2-метокси-этил-карбонил)-пиперидин-4-ил, N-(оксетан-3-ил-карбонил)-пиперидин-4-ил, N-(оксетан-3-ил-метил-карбонил)-пиперидин-4-ил, N-(2,2,2-трифтор-этил-карбонил)-пиперидин-4-ил, N-(тетрагидропиран-4-ил-карбонил)-пиперидин-4-ил, N-(фенил-карбонил)-пиперидин-4-ил, N-(тетрагидропиран-4-ил-сульфонил)-пиперидин-4-ил, N-(бензил-окси-карбонил)-пиперидин-4-ил, N-(метокси-метил-карбонил)-4-изопропил-пиперидин-4-ил, N-(1,4-диоксан-2-ил-карбонил)-пиперидин-4-ил].

19) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с вариантом осуществления 16), при этом указанный заместитель **A**/по меньшей мере один из указанных заместителей **A** представляет собой

- 1,2,4-оксадиазол-3-ил, при этом указанная оксадиазолильная группа является монозамещенным, где заместитель независимо выбирают из
  - $-\mathbf{L}^{3}-\mathbf{CY}^{3}$, где
    - $-\mathbf{L}^{3}$ –представляет собой связь (т.е. $\mathbf{CY}^{3}$ непосредственно присоединен к остальной части молекулы); и
    - $\mathbf{CY}^{3}$ независимо представляет собой пиперидин-4-ил, который является незамещенным, или моно- или дизамещенным, где
- один заместитель присоединен к атому азота указанного пиперидинового кольца, где заместитель представляет собой $-(C=O)-\mathbf{R}^{CO}$, где $\mathbf{R}^{CO}$ представляет собой
  - C_{1-3}-алкил, необязательно монозамещенный, где заместитель представляет собой C_{1-3}-алкокси или гидрокси (в особенности такой C_{1-3}-алкил представляет собой метил, этил, *н*-пропил, изопропил, *трет*-бутил, гидрокси-метил, метокси-метил, или 2-метокси-этил; в частности, указанный $-(C=O)-\mathbf{R}^{CO}$ представляет собой ацетил);

- C_{1-3}-фторалкил (в особенности 2,2,2-трифтор-этил);
- C_{1-3}-алкокси (в особенности метокси);
- C_{3-6}-циклоалкил-$(CH_2)_n$-, где необязательно один или два атома углеродного кольца заменены на один или два кольцевых атома кислорода; где **n** представляет собой целое число 0, или 1 (в особенности такой C_{3-5}-циклоалкил-$(CH_2)_n$- представляет собой циклопропил, циклопентил, оксетан-3-ил, оксетан-3-ил-метил, 1,4-диоксан-2-ил, или тетрагидропиран-4-ил); или

[в особенности такой –(C=O)–$\mathbf{R^{CO}}$ представляет собой ацетил, этил-карбонил, *н*-пропил-карбонил, изопропил-карбонил, *трет*-бутил-карбонил, гидроксиметил-карбонил, 2,2,2-трифтор-этил-карбонил, метокси-метил-карбонил, 2-метокси-этил-карбонил, метокси-карбонил, этокси-карбонил, 2-метокси-этокси-карбонил, циклопропил-карбонил, циклопентил-карбонил, оксетан-3-ил-карбонил, оксетан-3-ил-метил-карбонил, тетрагидропиран-4-ил-карбонил, метокси-метил-карбонил, или 1,4-диоксан-2-ил-карбонил]

- и/или один заместитель присоединен к атому углерода пиперидинового кольца, при этом указанный заместитель представляет собой C_{1-3}-алкил (в особенности метил), галоген (в особенности фтор), гидрокси, или C_{1-3}-алкокси (в особенности метокси).

20) Другой вариант осуществления относится к соединениям по любому из вариантов осуществления 1) - 4), при этом указанный заместитель **A**/по меньшей мере один из указанных заместителей **A** независимо представляет собой

- –C≡C-$\mathbf{R^{T1}}$; или
- –C≡C-C(OH)($\mathbf{R^{T2}}$)($\mathbf{R^{T3}}$);

при этом указанные группы являются такими, как определено в варианте осуществления 1).

21) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с вариантом осуществления 20), при этом указанный заместитель **A**/по меньшей мере один из указанных заместителей **A** представляет собой

- –C≡C-$\mathbf{R^{T1}}$, где
- $\mathbf{R^{T1}}$ представляет собой
  - C_{1-4}-алкил (в особенности метил, этил, изопропил, или изобутил), при этом указанный C_{1-4}-алкил независимо является монозамещенным посредством
    - гидрокси;

[в особенности такой C_{1-4}-алкил представляет собой гидрокси-метил, 1-гидрокси-этил, 2-гидрокси-этил, 1-гидрокси-2-метил-пропил, или 1-гидрокси-1-метил-этил];

- ❖ C_{1-3}-алкокси (в особенности метокси);
- ❖ $-S(=O)_2-\mathbf{R}^{SOT}$, где $\mathbf{R}^{SOT}$ представляет собой C_{1-3}-алкил, C_{1-3}-алкил-амино, или C_{3-5}-циклоалкил (в особенности такой $-S(=O)_2-\mathbf{R}^{SOT}$ представляет собой метил-сульфонил, метил-амино-сульфонил или циклопропил-сульфонил);
- ❖ C_{4-6}-гетероциклила, содержащего один или два кольцевых гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода (в особенности оксазолидинил, имидазолидинил, или пирролидинил; в особенности оксазолидин-3-ил, имидазолидин-3-ил, или пирролидин-1-ил); при этом указанный C_{4-6}-гетероциклил является монозамещенным посредством оксо; или дизамещенным посредством оксо и одного C_{1-3}-алкила (в особенности метил); (в особенности такой C_{4-6}-гетероциклил представляет собой оксазолидин-2-он-3-ил, имидазолидин-2-он-3-ил, 1-метил-имидазолидин-2-он-3-ил, или пирролидин-2-он-1-ил);
- ▪ C_{1-4}-алкил (в особенности метил, этил, изопропил, или изобутил), который независимо является дизамещенным, где один заместитель представляет собой гидрокси, а второй заместитель представляет собой трифторметил (в особенности 1-гидрокси-1-трифторметил-этил);
- ▪ C_{3-6}-циклоалкил (в особенности циклопропил), который является монозамещенным (в особенности в месте присоединения C_{3-6}-циклоалкила к остальной части молекулы) посредством
  - ❖ гидрокси;
  - ❖ амино-сульфонила, который является необязательно дизамещенным посредством метила;
  - ❖ фенила, который является монозамещенным посредством галогена (в особенности 4-фтор-фенил);
  - ❖ пиридинила (в особенности пиридин-2-ила);
  - ❖ пиримидинила, который является монозамещенным посредством C_{1-3}-алкила (в особенности 6-метил-пиримидин-4-ила);
  - ❖ оксазолидинонила (в особенности оксазолидин-2-он-3-ила);

[в частности, такой C_{3-6}-циклоалкил представляет собой 1-гидрокси-циклопропил, 1-гидрокси-циклобутил, 1-гидрокси-циклопентил, 1-(амино-

сульфонил)-циклопропил, 1-(диметил-амино-сульфонил)-циклопропил, 1-(6-метил-пиримидин-4-ил)-циклопропил, 1-(пиридин-2-ил)-циклопропил, 1-(4-фтор-фенил)-циклопропил, 1-(пиридин-2-ил)-циклопропил или 1-(оксазолидин-2-он-3-ил)-циклопропил];

- C_{4-6}-гетероциклил, содержащий один кольцевой гетероатом, независимо выбранный из азота и кислорода (в особенности азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, тетрагидропиранил; в особенности азетидин-3-ил, пиперидин-4-ил, пирролидин-3-ил, пирролидин-2-ил, пирролидин-1-ил, или тетрагидропиран-4-ил); при этом указанный C_{4-6}-гетероциклил является моно-, ди- или тризамещенным (в особенности моно- или дизамещенным), где заместитель(и) независимо выбран(ы) из C_{1-3}-алкил (в особенности метил), гидрокси, оксо, C_{1-3}-алкил-карбонил (в особенности ацетил), C_{1-3}-алкокси-карбонил (в особенности *трет*-бутокси-карбонил), C_{1-3}-алкил-сульфонил (в особенности метил-сульфонил) и C_{1-3}-алкил-амино-сульфонил (в особенности метил-амино-сульфонил);

[в частности, такой C_{4-6}-гетероциклил представляет собой N-(изопропил-карбонил)-3-гидрокси-азетидин-3-ил, N-(*трет*-бутокси-карбонил)-3-гидрокси-азетидин-3-ил, N-метил-3-гидрокси-пирролидин-2-он-3-ил, N-ацетил-2-метил-пирролидин-2-ил, 3-гидрокси-N-(*трет*-бутокси-карбонил)-пирролидин-3-ил, 2-оксо-пирролидин-1-ил, N-ацетил-пиперидин-4-ил, N-ацетил-4-метил-пиперидин-4-ил, N-(метил-амино-сульфонил)-4-метил-пиперидин-4-ил, N-ацетил-4-гидрокси-пиперидин-4-ил, N-(метил-сульфонил)-пиперидин-4-ил, N-(*трет*-бутокси-карбонил)-пиперидин-4-ил, 3-гидрокси-2-оксо-1-метил-пирролидин-2-ил или 4-гидрокси-тетрагидропиран-4-ил);

- индолил (в особенности индол-2-ил);
- 3-гидрокси-1-метил-1,3-дигидро-индол-2-он-3-ил; или

[в частности, такой -C≡C-$\mathbf{R}^{T1}$ представляет собой 3-гидрокси-3-трифторметил-бут-1-ин-1-ил, 3-гидрокси-проп-1-ин-1-ил, 4-гидрокси-бут-1-ин-1-ил, 3-гидрокси-бут-1-ин-1-ил, 3-гидрокси-3-метил-бут-1-ин-1-ил, 3-гидрокси-4-метил-пент-1-ин-1-ил, (1-гидрокси-циклопропил)-этинил, (1-гидрокси-циклобутил)-этинил, (1-гидрокси-циклопентил)-этинил, (8-гидрокси-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-8-ил)-этинил, (7-гидрокси-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-7-ил)-этинил, (4-гидрокси-тетрагидропиран-4-ил)-этинил, (1-(изопропил-карбонил)-3-гидрокси-азетидин-3-ил)-этинил, (1-(*трет*-бутокси-

карбонил)-3-гидрокси-азетидин-3-ил)-этинил, (N-ацетил-4-гидрокси-пиперидин-(3-гидрокси-N-(*трет*-бутокси-карбонил)-пирролидин-3-ил)-этинил, (3-гидрокси-1-метил-1,3-дигидро-индол-2-он-3-ил)-этинил, или (3-гидрокси-2-оксо-1-метил-пирролидин-3-ил)-этинил]

- –C≡C-C(OH)($\mathbf{R^{T2}}$)($\mathbf{R^{T3}}$) является таким, как определено в варианте осуществления 1).

22) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с вариантом осуществления 20), при этом указанный заместитель A/по меньшей мере один из указанных заместителей **A** представляет собой

- –C≡C-C(OH)($\mathbf{R^{T2}}$)($\mathbf{R^{T3}}$), где
  - $\mathbf{R^{T2}}$ представляет собой водород или C_{1-3}-алкил (в особенности метил или этил; в особенности метил);
  - $\mathbf{R^{T3}}$ представляет собой
    - 6-членный гетероарил, содержащий один или два кольцевых атома азота (в особенности пиридинил, пиразинил или пиримидинил; в особенности пиридин-2-ил, пиримидин-2-ил, пиразин-2-ил, или пиримидин-4-ил; в частности, пиримидин-4-ил), при этом указанный 6-членный гетероарил является независимо незамещенным, моно- или дизамещенным; где заместитель(и), если имеются, независимо выбран(ы) из C_{1-3}-алкила (в особенности метила), C_{1-3}-циклоалкила (в особенности циклопропила), C_{1-3}-фторалкила (в особенности C_1-фторалкила; в особенности дифторметила или трифторметила) и C_{1-3}-алкокси (в особенности метокси);

[в частности, такой 6-членный гетероарил представляет собой пиридин-2-ил, 6-метокси-пиридин-2-ил, 6-метил-пиридин-2-ил, пиримидин-2-ил, 2-метокси-пиримидин-4-ил, 6-метокси-пиримидин-4-ил, пиримидин-4-ил, 2-метил-пиримидин-4-ил, 6-метил-пиримидин-4-ил, 2,6-диметил-пиримидин-4-ил, 2,6-диметокси-пиримидин-4-ил, 2-метил-6-метокси-пиримидин-4-ил, 2-метокси-6-метил-пиримидин-4-ил, 5-метил-пиразин-2-ил, 6-циклопропил-пиримидин-4-ил, 6-дифторметил-пиримидин-4-ил, 2-трифторметил-пиримидин-4-ил, или 6-трифторметил-пиримидин-4-ил]

[в частности, такой -C≡C-C(OH)($\mathbf{R^{T2}}$)($\mathbf{R^{T3}}$) представляет собой 3-гидрокси-3-(пиримидин-2-ил)-бут-1-ин-1-ил, 3-гидрокси-3-(6-метил-пиримидин-4-ил)-бут-1-ин-1-ил, 3-гидрокси-3-(2-метокси-пиримидин-4-ил)-бут-1-ин-1-ил, 3-гидрокси-3-(2-метокси-6-метил-пиримидин-4-ил)-бут-1-ин-1-ил, 3-гидрокси-3-(6-метокси-

пиримидин-4-ил)-бут-1-ин-1-ил, 3-гидрокси-3-(2,6-диметокси-пиримидин-4-ил)-бут-1-ин-1-ил, 3-гидрокси-3-(2-метил-пиримидин-4-ил)-бут-1-ин-1-ил, 3-гидрокси-3-(6-метокси-2-метил-пиримидин-4-ил)-бут-1-ин-1-ил, 3-гидрокси-3-(пиридин-2-ил)-пент-1-ин-1-ил, 3-гидрокси-3-(6-метокси-пиридин-2-ил)-бут-1-ин-1-ил, 3-гидрокси-3-(6-метил-пиридин-2-ил)-бут-1-ин-1-ил, 3-гидрокси-3-(6-метил-пиридин-2-ил)-пент-1-ин-1-ил, 3-гидрокси-3-(2,6-диметил-пиримидин-4-ил)-бут-1-ин-1-ил, 3-гидрокси-3-(6-метокси-пиридин-2-ил)-пент-1-ин-1-ил, 3-гидрокси-3-(6-циклопропил-пиримидин-4-ил)-бут-1-ин-1-ил, 3-гидрокси-3-(6-дифторметил-пиримидин-4-ил)-бут-1-ин-1-ил, 3-гидрокси-3-(2-трифторметил-пиримидин-4-ил)-бут-1-ин-1-ил, или 3-гидрокси-3-(6-трифторметил-пиримидин-4-ил)-бут-1-ин-1-ил]

23) Другой вариант осуществления относится к соединениям по любому из вариантов осуществления 1) - 22), где **B** представляет собой фенил, который является моно-, ди- или тризамещенным, где первый заместитель присоединен в *пара*-положении относительно точки присоединения **B** к остальной части молекулы, при этом указанный заместитель выбирают из

- C_{1-5}-алкила (в особенности метила, этила, *н*-пропила, изопропила, *н*-бутила, изобутила, *трет*-бутила, 1-этил-пропила, 2,2-диметил-пропила, 1,1-диметил-пропила; в особенности, метила, этила или изопропила; в частности, изопропила);
- C_{1-3}-алкокси-C_{1-4}-алкила (в особенности 3-метокси-пропила);
- C_{1-2}-фторалкила (в особенности трифторметила или 2,2,2-трифторэтила);
- C_{3-5}-циклоалкила (в особенности циклопропила или циклобутила), который независимо является незамещенным или монозамещенным (в особенности в точке присоединения указанного C_{3-5}-циклоалкила к остальной части молекулы) посредством C_{1-3}-алкила (в особенности метил) или C_{1-3}-фторалкила (в особенности трифторметил); и
- C_1-фторалкокси (в особенности трифторметокси);

и остальные заместители **B** (где в особенности указанный и остальной заместитель(и) присоединен(ы) в *мета*-положении относительно точки присоединения **B** к остальной части молекулы), если присутствует, независимо выбран(ы) из галогена (в особенности фтора или хлора; в особенности фтора).

[в частности, такая группа **B** представляет собой 4-метил-фенил, 4-этил-фенил, 4-пропил-фенил, 4-изопропил-фенил, 4-бутил-фенил, 4-изобутил-фенил, 4-*трет*-бутил-фенил, 4-(1-этил-пропил)-фенил, 4-(1,1-диметил-пропил)-фенил, 4-(2,2-диметил-пропил)-фенил, 3-хлор-4-изопропил-фенил, 3-фтор-4-изопропил-фенил, 3,5-дифтор-4-изопропил-фенил, 4-циклопропил-фенил, 4-трифторметил-фенил, 4-(2,2,2-трифтор-этил)-фенил, 4-трифторметокси-фенил, 4-(1-метил-циклопропил)-фенил, 4-циклобутил-фенил, 4-(3-метокси-пропил)-фенил, или 4-(1-трифторметил-циклопропил)-фенил],

24) Другой вариант осуществления относится к соединениям по любому из вариантов осуществления 1) - 22), где **B** представляет собой фенил, который является моно-, ди- или тризамещенным, где первый заместитель присоединен в *пара*-положении относительно точки присоединения **B** к остальной части молекулы, при этом указанный заместитель выбирают из

- C_{2-4}-алкила (в особенности *н*-пропила, изопропила, *н*-бутила, изобутила, *трет*-бутила; в частности, изопропила);
- трифторметила или 2,2,2-трифтор-этила;
- C_{3-5}-циклоалкила (в особенности циклопропила или циклобутила), который независимо является незамещенным или монозамещенным (в особенности в точке присоединения указанного C_{3-5}-циклоалкила к остальной части молекулы) посредством C_{1-3}-алкила (в особенности метила) или C_{1-3}-фторалкила (в особенности трифторметила); и
- C_1-фторалкокси (в особенности трифторметокси);

и остальные заместители **B** (где в особенности указанный и остальной заместитель(и) присоединен(ы) в *мета*-положении относительно точки присоединения **B** к остальной части молекулы), если присутствует, независимо выбран(ы) из галогена (в особенности фтор или хлора; в особенности фтора).

[в частности, такая группа **B** представляет собой 4-пропил-фенил, 4-изопропил-фенил, 4-бутил-фенил, 4-изобутил-фенил, 4-*трет*-бутил-фенил, 3-хлор-4-изопропил-фенил, 3-фтор-4-изопропил-фенил, 3,5-дифтор-4-изопропил-фенил, 4-циклопропил-фенил, 4-трифторметил-фенил, 4-трифторметокси-фенил, 4-(2,2,2-трифтор-этил)-фенил, 4-(1-метил-циклопропил)-фенил, 4-циклобутил-фенил, или 4-(1-трифторметил-циклопропил)-фенил]

25) Другой вариант осуществления относится к соединениям по любому из вариантов осуществления 1) - 22), где **B** представляет собой фенил, который

является монозамещенным, где заместитель присоединен в *пара*-положении относительно точки присоединения **B** к остальной части молекулы, при этом указанный заместитель выбирают из изопропил (предпочтительно), трифторметил, трифторметокси, трифторметил, циклопропил, циклобутил, 1-метил-циклопропил и 1-трифторметил-циклопропил.

[в частности, такая группа **B** представляет собой 4-изопропил-фенил, 4-циклопропил-фенил, 4-трифторметил-фенил, 4-трифторметокси-фенил, 4-(1-метил-циклопропил)-фенил, 4-циклобутил-фенил, или 4-(1-трифторметил-циклопропил)-фенил]

26) Другой вариант осуществления относится к соединениям по любому из вариантов осуществления 1) - 25), где $\mathbf{R^1}$ представляет собой C_{1-3}-алкил (в особенности метил или этил; в особенности метил);

27) Другой вариант осуществления относится к соединениям по любому из вариантов осуществления 1) - 26), где $\mathbf{R^2}$ представляет собой C_{1-4}-алкил (в особенности метил (предпочтительно), этил, *н*-пропил, изопропил, *трет*-бутил или изобутил), C_{3-5}-циклоалкил (в особенности циклопропил или циклобутил), C_{3-5}-циклоалкил-C_{1-3}-алкил (в особенности циклопропил-метил) или C_{1-3}-фторалкил (в особенности 2,2-дифтор-этил или 2-фторэтил).

28) Другой вариант осуществления относится к соединениям по любому из вариантов осуществления 1) - 26), где $\mathbf{R^2}$ представляет собой метил (предпочтительно), этил, *н*-пропил, изопропил, циклопропил или циклобутил.

29) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с вариантом осуществления 1), где **A** представляет собой пиридин-3-ил, при этом указанный пиридин-3-ил является монозамещенным в *мета*-положении относительно точки присоединения указанного пиридин-3-ила к остальной части молекулы, где заместитель представляет собой 5-(гидрокси-метил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил, 5-(1-гидрокси-1-метил-этил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил, 5-(2-гидрокси-2-метил-пропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил или 5-(2-гидрокси-1,1-диметил-этил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил;

B представляет собой 4-пропил-фенил, 4-изопропил-фенил, 4-изобутил-фенил, 4-*трет*-бутил-фенил, 3-фтор-4-изопропил-фенил, 3,5-дифтор-4-изопропил-фенил, 4-циклопропил-фенил, 4-трифторметил-фенил, 4-трифторметокси-фенил, 4-(2,2,2-трифтор-этил)-фенил, 4-циклобутил-фенил или 4-(1-трифторметил-циклопропил)-фенил;

$\mathbf{R^1}$ представляет собой метил; и

$\mathbf{R^2}$ представляет собой метил.

30) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с вариантом осуществления 1), где **A** представляет собой пиридин-3-ил, при этом указанный пиридин-3-ил является монозамещенным в *мета*-положении относительно точки присоединения указанного пиридин-3-ила к остальной части молекулы, где заместитель представляет собой

- 1,2,4-оксадиазол-3-ил, при этом указанная оксадиазолильная группа является монозамещенной, где заместитель представляет собой пиперидин-4-ил, который является незамещенным, или моно- или дизамещенным, где один заместитель присоединен к атому азота указанного пиперидинового кольца, где заместитель представляет собой

  - ацетил, этил-карбонил, *н*-пропил-карбонил, изопропил-карбонил, *трет*-бутил-карбонил, гидроксиметил-карбонил, 2,2,2-трифтор-этил-карбонил, метокси-метил-карбонил, 2-метокси-этил-карбонил, метокси-карбонил, этокси-карбонил, 2-метокси-этокси-карбонил, циклопропил-карбонил, циклопентил-карбонил, оксетан-3-ил-карбонил, оксетан-3-ил-метил-карбонил, тетрагидропиран-4-ил-карбонил, метокси-метил-карбонил, или 1,4-диоксан-2-ил-карбонил;

  и/или один заместитель присоединен к атому углерода пиперидинового кольца, при этом указанный заместитель представляет собой $C_{1\text{-}3}$-алкил (в особенности метил), галоген (в особенности фтор), гидрокси, или $C_{1\text{-}3}$-алкокси (в особенности метокси).

B представляет собой 4-пропил-фенил, 4-изопропил-фенил, 4-изобутил-фенил, 4-*трет*-бутил-фенил, 3-фтор-4-изопропил-фенил, 3,5-дифтор-4-изопропил-фенил, 4-циклопропил-фенил, 4-трифторметил-фенил, 4-трифторметокси-фенил, 4-(2,2,2-трифтор-этил)-фенил, 4-циклобутил-фенил или 4-(1-трифторметил-циклопропил)-фенил;

$\mathbf{R^1}$ представляет собой метил; и

$\mathbf{R^2}$ представляет собой метил.

31) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с вариантом осуществления 1), где **A** представляет собой пиридин-3-ил, при этом указанный пиридин-3-ил является монозамещенным в *мета*-положении относительно точки присоединения указанного пиридин-3-ила к

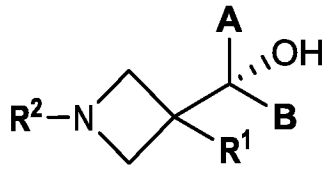
остальной части молекулы, где заместитель представляет собой 3-гидрокси-3-(пиримидин-2-ил)-бут-1-ин-1-ил, 3-гидрокси-3-(6-метил-пиримидин-4-ил)-бут-1-ин-1-ил, 3-гидрокси-3-(2-метокси-пиримидин-4-ил)-бут-1-ин-1-ил, 3-гидрокси-3-(2-метокси-6-метил-пиримидин-4-ил)-бут-1-ин-1-ил, 3-гидрокси-3-(6-метокси-пиримидин-4-ил)-бут-1-ин-1-ил, 3-гидрокси-3-(2,6-диметокси-пиримидин-4-ил)-бут-1-ин-1-ил, 3-гидрокси-3-(2-метил-пиримидин-4-ил)-бут-1-ин-1-ил, 3-гидрокси-3-(6-метокси-2-метил-пиримидин-4-ил)-бут-1-ин-1-ил, 3-гидрокси-3-(2,6-диметил-пиримидин-4-ил)-бут-1-ин-1-ил, 3-гидрокси-3-(6-циклопропил-пиримидин-4-ил)-бут-1-ин-1-ил, 3-гидрокси-3-(6-дифторметил-пиримидин-4-ил)-бут-1-ин-1-ил, 3-гидрокси-3-(2-трифторметил-пиримидин-4-ил)-бут-1-ин-1-ил, или 3-гидрокси-3-(6-трифторметил-пиримидин-4-ил)-бут-1-ин-1-ил].

B представляет собой 4-пропил-фенил, 4-изопропил-фенил, 4-изобутил-фенил, 4-*трет*-бутил-фенил, 3-фтор-4-изопропил-фенил, 3,5-дифтор-4-изопропил-фенил, 4-циклопропил-фенил, 4-трифторметил-фенил, 4-трифторметокси-фенил, 4-(2,2,2-трифтор-этил)-фенил, 4-циклобутил-фенил или 4-(1-трифторметил-циклопропил)-фенил;

$\mathbf{R^1}$ представляет собой метил; и

$\mathbf{R^2}$ представляет собой метил.

32) Другой вариант осуществления относится к соединениям по любому из вариантов осуществления 1) - 31), которые также являются соединениями формулы (II) (т.е. асимметричный атом углерода, к которому присоединены **A** и **B**, имеет абсолютную конфигурацию, изображенную в формуле (II))



Формула (II)

33) Другой вариант осуществления относится к соединению согласно варианту осуществления 1), выбранному из группы, включающей в себя:

(3-Фтор-1-метил-азетидин-3-ил)-(5-пирролидин-1-ил-пиридин-3-ил)-(4-трифторметокси-фенил)-метанол;

3-[Гидрокси-(5-пирролидин-1-ил-пиридин-3-ил)-(4-трифторметокси-фенил)-метил]-1-метил-азетидин-3-карбонитрил;

(R)-(1-Этил-3-метил-азетидин-3-ил)-(5-пирролидин-1-ил-пиридин-3-ил)-(4-трифторметокси-фенил)-метанол;

(R)-(3-Метил-1-пропил-азетидин-3-ил)-(5-пирролидин-1-ил-пиридин-3-ил)-(4-трифторметокси-фенил)-метанол;

(R)-(1-Изопропил-3-метил-азетидин-3-ил)-(5-пирролидин-1-ил-пиридин-3-ил)-(4-трифторметокси-фенил)-метанол;

(R)-(1-Циклопропилметил-3-метил-азетидин-3-ил)-(5-пирролидин-1-ил-пиридин-3-ил)-(4-трифторметокси-фенил)-метанол;

(R)-(1-Циклобутил-3-метил-азетидин-3-ил)-(5-пирролидин-1-ил-пиридин-3-ил)-(4-трифторметокси-фенил)-метанол;

(R)-(1-Изобутил-3-метил-азетидин-3-ил)-(5-пирролидин-1-ил-пиридин-3-ил)-(4-трифторметокси-фенил)-метанол;

(R)-(1-Циклопропил-3-метил-азетидин-3-ил)-(5-пирролидин-1-ил-пиридин-3-ил)-(4-трифторметокси-фенил)-метанол;

(R)-[1-(2-Фтор-этил)-3-метил-азетидин-3-ил]-(5-пирролидин-1-ил-пиридин-3-ил)-(4-трифторметокси-фенил)-метанол;

(R)-[1-(2,2-Дифтор-этил)-3-метил-азетидин-3-ил]-(5-пирролидин-1-ил-пиридин-3-ил)-(4-трифторметокси-фенил)-метанол;

(R)-(1-*трет*-Бутил-3-метил-азетидин-3-ил)-(5-пирролидин-1-ил-пиридин-3-ил)-(4-трифторметокси-фенил)-метанол;

(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[5-(3-метокси-проп-1-инил)-пиридин-3-ил]-метанол

3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-проп-1-ин-1-ол;

4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-метил-бут-3-ин-2-ол;

(R)-4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-бут-3-ин-2-ол;

(S)-4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-бут-3-ин-2-ол;

1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-илэтинил}-циклопентанол;

1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-илэтинил}-циклопропанол;

трет-Бутиловый эфир 3-{5-[(R)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-илэтинил}-3-гидрокси-азетидин-1-карбоновой кислоты;

1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-илэтинил}-циклобутанол;

4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-бут-3-ин-1-ол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[5-(1-метил-1H-пиразол-4-илэтинил)-пиридин-3-ил]-метанол;

3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-1-фенил-проп-2-ин-1-ол;

4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-фенил-бут-3-ин-2-ол;

1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-4-метил-пент-1-ин-3-ол;

4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-илэтинил}-тетрагидро-пиран-4-ол;

3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-1-(тетрагидро-пиран-4-ил)-проп-2-ин-1-ол;

3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-1-(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)-проп-2-ин-1-ол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[5-(тетрагидро-пиран-4-илэтинил)-пиридин-3-ил]-метанол;

3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-1-(2-метил-тиазол-4-ил)-проп-2-ин-1-ол;

4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(3-фтор-фенил)-бут-3-ин-2-ол;

4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(4-метокси-фенил)-бут-3-ин-2-ол;

4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(2-метокси-фенил)-бут-3-ин-2-ол;

4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-бут-3-ин-2-ол;

4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(2-метил-тиазол-4-ил)-бут-3-ин-2-ол;

4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(6-метокси-пиридин-2-ил)-бут-3-ин-2-ол;

4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-пиримидин-2-ил-бут-3-ин-2-ол;

4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(1,5-диметил-1H-пиразол-3-ил)-бут-3-ин-2-ол;

4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(6-метил-пиримидин-4-ил)-бут-3-ин-2-ол;

3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-1-(1,5-диметил-1H-пиразол-3-ил)-проп-2-ин-1-ол;

8-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-илэтинил}-5,6,7,8-тетрагидро-хинолин-8-ол;

7-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-илэтинил}-6,7-дигидро-5H-[1]пиридин-7-ол;

1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-3-пиридин-2-ил-пент-1-ин-3-ол;

1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-3-(6-метокси-пиридин-2-ил)-пент-1-ин-3-ол;

1-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-илэтинил}-3-гидрокси-азетидин-1-ил)-2-метил-пропан-1-он;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-[5-(1H-индол-2-илэтинил)-пиридин-3-ил]-(4-изопропил-фенил)-метанол;

(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[5-(3-метокси-пропил)-пиридин-3-ил]-метанол;

3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-пропан-1-ол;

4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-метил-бутан-2-ол;

(S)-4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-бутан-2-ол;

(R)-4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-бутан-2-ол;

1-(2-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-этил)-циклопентанол;

1-(2-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-этил)-циклопропанол;

трет-Бутиловый эфир 3-(2-{5-[(R)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-этил)-3-гидрокси-азетидин-1-карбоновой кислоты;

1-(2-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-этил)-циклобутанол;

4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-бутан-1-ол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-{5-[2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-этил]-пиридин-3-ил}-метанол;

3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-1-фенил-пропан-1-ол;

4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-фенил-бутан-2-ол;

1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-4-метил-пентан-3-ол;

4-(2-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-этил)-тетрагидро-пиран-4-ол;

3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-1-(тетрагидро-пиран-4-ил)-пропан-1-ол;

3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-1-(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)-пропан-1-ол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-{5-[2-(тетрагидро-пиран-4-ил)-этил]-пиридин-3-ил}-метанол;

3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-1-(2-метил-тиазол-4-ил)-пропан-1-ол;

4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(3-фтор-фенил)-бутан-2-ол;

4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(4-метокси-фенил)-бутан-2-ол;

4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(2-метокси-фенил)-бутан-2-ол;

4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-бутан-2-ол;

4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(2-метил-тиазол-4-ил)-бутан-2-ол;

4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(6-метокси-пиридин-2-ил)-бутан-2-ол;

4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-пиримидин-2-ил-бутан-2-ол;

4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(1,5-диметил-1H-пиразол-3-ил)-бутан-2-ол;

4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(6-метил-пиримидин-4-ил)-бутан-2-ол;

3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-1-(1,5-диметил-1H-пиразол-3-ил)-пропан-1-ол;

8-(2-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-этил)-5,6,7,8-тетрагидро-хинолин-8-ол;

7-(2-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-этил)-6,7-дигидро-5H-[1]пиридин-7-ол;

1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-3-пиридин-2-ил-пентан-3-ол;

1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-3-(6-метокси-пиридин-2-ил)-пентан-3-ол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-{5-[2-(1H-индол-2-ил)-этил]-пиридин-3-ил}-(4-изопропил-фенил)-метанол;

(R)-(4-Циклопропил-фенил)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-{5-[3-(тетрагидро-пиран-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-пиридин-3-ил}-метанол;

(R)-(4-Циклопропил-фенил)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-{5-[3-(2-метокси-1,1-диметил-этил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-пиридин-3-ил}-метанол;

(R)-[5-(3-Циклобутоксиметил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиридин-3-ил]-(4-циклопропил-фенил)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-пропил-фенил)-{5-[3-(тетрагидро-пиран-4-илоксиметил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-пиридин-3-ил}-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-пропил-фенил)-{5-[3-(тетрагидро-пиран-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-пиридин-3-ил}-метанол;

(R)-[5-(3-Циклобутоксиметил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиридин-3-ил]-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-(4-пропил-фенил)-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-{5-[3-(тетрагидро-пиран-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-пиридин-3-ил}-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[5-(3-морфолин-4-илметил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиридин-3-ил]-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-{5-[3-(2,6-диметил-морфолин-4-илметил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-пиридин-3-ил}-(4-изопропил-фенил)-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-{5-[3-(4-метил-тетрагидро-пиран-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-пиридин-3-ил}-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-{5-[(1S,2S,4R)-3-(7-окса-бицикло[2.2.1]гепт-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-пиридин-3-ил}-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-{5-[3-(тетрагидро-пиран-4-илоксиметил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-пиридин-3-ил}-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[5-(3-морфолин-4-ил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиридин-3-ил]-метанол;

(R)-(4-Циклопропил-фенил)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-{5-[3-(4-метокси-тетрагидро-пиран-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-пиридин-3-ил}-метанол;

(R)-(4-Циклопропил-фенил)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-{5-[3-(3-гидроксиметил-бицикло[1.1.1]пент-1-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-пиридин-3-ил}-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-{5-[3-(3-гидроксиметил-бицикло[1.1.1]пент-1-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-пиридин-3-ил}-(4-изопропил-фенил)-метанол;

2-(5-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-2-метил-пропан-1-ол;

2-(5-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-пропан-2-ол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-{5-[3-(1-метокси-1-метил-этил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-пиридин-3-ил}-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-{5-[3-(1-метокси-циклобутил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-пиридин-3-ил}-метанол;

1-(5-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-2-метил-пропан-2-ол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[5-(5-метансульфонилметил-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-пиридин-3-ил]-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-{5-[5-(2-метокси-этил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[5-(5-метоксиметил-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-пиридин-3-ил]-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-{5-[5-(тетрагидро-фуран-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-{5-[5-(тетрагидро-пиран-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-метанол;

1-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-циклогексанол;

(R)-[5-(5-*трет*-Бутоксиметил-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-пиридин-3-ил]-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-{5-[5-(тетрагидро-пиран-4-илметил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-метанол;

4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-циклогексанол;

1-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-илметил)-циклогексанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-{5-[5-(1-метокси-циклобутил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-{5-[5-(6-окса-спиро[2.5]окт-1-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-{5-[5-(тетрагидро-пиран-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-(5-{5-[1-(тетрагидро-фуран-2-ил)метил]-[1,2,4]оксадиазол-3-ил}-пиридин-3-ил)-метанол;

(R)-2-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-1,1,1-трифтор-пропан-2-ол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-{5-[5-(1-метокси-1-метил-этил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-метанол;

(R)-{5-[5-((R)-Циклогексил-гидрокси-метил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-метанол;

1-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-циклопропанол;

2-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пропан-2-ол;

1-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-циклопентанол;

3-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-циклобутанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-{5-[5-(4-фтор-тетрагидро-пиран-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-(4-изопропил-фенил)-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-{5-[5-((2R,4R,6S)-2,6-диметил-тетрагидро-пиран-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-(4-изопропил-фенил)-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-{5-[5-(тетрагидро-пиран-4-илоксиметил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-(5-{5-[1-метил-1-(тетрагидро-пиран-4-ил)-этил]-[1,2,4]оксадиазол-3-ил}-пиридин-3-ил)-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-(5-{5-[2-(тетрагидро-пиран-4-ил)-этил]-[1,2,4]оксадиазол-3-ил}-пиридин-3-ил)-метанол;

1-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-циклобутанол;

1-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-2-метил-пропан-2-ол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-{5-[5-(7-окса-бицикло[2.2.1]гепт-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-{5-[5-(4-метил-тетрагидро-пиран-4-илоксиметил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[5-(5-оксетан-3-ил-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-пиридин-3-ил]-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-{5-[5-(2-метокси-1,1-диметил-этил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-метанол;

2-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-2-метил-пропан-1-ол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-{5-[5-(2-метокси-2-метил-пропил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-метанол;

1-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-илметил)-циклобутанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-{5-[5-(1-метоксиметил-циклопропилметил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-{5-[5-(2-пиразол-1-ил-этил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-метанол;

(R)-N-(2-(3-(5-((1,3-диметилазетидин-3-ил)(гидрокси)(4-изопропилфенил)метил)пиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)ацетамид-2,2,2-d_3;

(R)-N-(1-(3-(5-((1,3-диметилазетидин-3-ил)(гидрокси)(4-изопропилфенил)метил)пиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-метилпропан-2-ил)ацетамид-2,2,2-*d_3;*

1-[4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-2-гидрокси-этанон;

(R)-1-(4-(3-(5-((1,3-диметилазетидин-3-ил)(гидрокси)(4-изопропилфенил)метил)пиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он-2,2,2-d3;

N-[2-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-этил]-2-гидрокси-N-метил-ацетамид;

(R)-N-(2-(3-(5-((1,3-диметилазетидин-3-ил)(гидрокси)(4-изопропилфенил)метил)пиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)-N-метилацетамид-d_3;

(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(6-метокси-пиридин-3-ил)-(4-трифторметокси-фенил)-метанол;

(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(6-фенокси-пиридин-3-ил)-(4-трифторметокси-фенил)-метанол;

(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(6-этокси-пиридин-3-ил)-(4-трифторметокси-фенил)-метанол;

(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(5-метил-пиридин-3-ил)-(4-трифторметокси-фенил)-метанол;

(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-пропил-фенил)-(5-пирролидин-1-ил-пиридин-3-ил)-метанол;

(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-метокси-фенил)-(5-пирролидин-1-ил-пиридин-3-ил)-метанол;

(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-этил-фенил)-(5-пирролидин-1-ил-пиридин-3-ил)-метанол;

(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-фенил-(5-пирролидин-1-ил-пиридин-3-ил)-метанол;

(4-Циклобутил-фенил)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-(5-пирролидин-1-ил-пиридин-3-ил)-метанол;

(4-Циклобутокси-фенил)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-(5-пирролидин-1-ил-пиридин-3-ил)-метанол;

(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-этокси-фенил)-(5-пирролидин-1-ил-пиридин-3-ил)-метанол;

(4-*трет*-Бутил-фенил)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-(5-пирролидин-1-ил-пиридин-3-ил)-метанол;

(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропокси-фенил)-(5-пирролидин-1-ил-пиридин-3-ил)-метанол;

(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(5-пирролидин-1-ил-пиридин-3-ил)-[4-(1-трифторметил-циклопропил)-фенил]-метанол;

(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-[4-(1-метил-циклопропил)-фенил]-(5-пирролидин-1-ил-пиридин-3-ил)-метанол;

(4-Циклопропокси-фенил)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-(5-пирролидин-1-ил-пиридин-3-ил)-метанол;

(S)-[2-(3,3-Дифтор-пирролидин-1-ил)-пиридин-4-ил]-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-метанол;

(S)-[2-((3R,4S)-3,4-Дифтор-пирролидин-1-ил)-пиридин-4-ил]-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-метанол;

(S)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(2-изобутокси-пиридин-4-ил)-(4-изопропил-фенил)-метанол;

4-{4-[(S)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-2-ил}-2-метил-бутан-2-ол;

(R)-[6-(3,3-Дифтор-пирролидин-1-ил)-пиридазин-4-ил]-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-метанол;

(S)-5-*трет*-Бутил-3-{5-[(R)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-оксазолидин-2-он;

(R)-1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-пирролидин-3-ол;

(S)-1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-пирролидин-3-ол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-[5-((S)-3-гидроксиметил-пирролидин-1-ил)-пиридин-3-ил]-(4-изопропил-фенил)-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-(5-пирролидин-1-ил-пиридин-3-ил)-метанол;

(S)-1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-3-метил-пирролидин-3-ол;

3-Циклопропил-1-{5-[(R)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-пирролидин-3-ол;

2-((S)-1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-пирролидин-3-ил)-пропан-2-ол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-(5-морфолин-4-ил-пиридин-3-ил)-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-(3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,3']бипиридинил-5'-ил)-метанол;

(R)-[5-(7-Аза-бицикло[2.2.1]гепт-7-ил)-пиридин-3-ил]-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[5-((S)-2-метил-пирролидин-1-ил)-пиридин-3-ил]-метанол;

1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-3-трифторметил-пирролидин-3-ол;

(R)-[5-(3,3-Дифтор-пирролидин-1-ил)-пиридин-3-ил]-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-метанол;

5'-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,3']бипиридинил-4-ол;

5'-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,3']бипиридинил-3-ол:

(R)-{5-[(2-Бензилокси-этил)-метил-амино]-пиридин-3-ил}-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-[4-(1-метил-циклопропил)-фенил]-(5-пирролидин-1-ил-пиридин-3-ил)-метанол;

(R)-[5-((3R,4S)-3,4-Дифтор-пирролидин-1-ил)-пиридин-3-ил]-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-[4-(1-трифторметил-циклопропил)-фенил]-метанол;

2-[(S)-1-(5-{(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-[4-(1-трифторметил-циклопропил)-фенил]-метил}-пиридин-3-ил)-пирролидин-3-ил]-пропан-2-ол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(5-пирролидин-1-ил-пиридин-3-ил)-[4-(1-трифторметил-циклопропил)-фенил]-метанол;

(R)-(4-*трет*-Бутил-фенил)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-(3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,3']бипиридинил-5'-ил)-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(5-пирролидин-1-ил-пиридин-3-ил)-(4-трифторметокси-фенил)-метанол;

(R)-{5-[5-(1-Циклопропансульфонил-пиперидин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-метанол;

2-({5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-метил-амино)-этанол;

(R)-1-((S)-1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-пирролидин-3-ил)-этанол;

3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-оксазолидин-2-он;

3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-5-фенил-оксазолидин-2-он;

5-Бензил-3-{5-[(R)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-оксазолидин-2-он;

3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-5-изопропил-оксазолидин-2-он;

6-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-4-окса-6-аза-спиро[2.4]гептан-5-он;

3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-1-окса-3-аза-спиро[4.4]нонан-2-он;

3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-5-(тетрагидро-пиран-4-ил)-оксазолидин-2-он;

3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-5,5-диметил-оксазолидин-2-он;

3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-8,8-дифтор-1-окса-3-аза-спиро[4.5]декан-2-он;

9-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-7-окса-9-аза-диспиро[3.1.4.1]ундекан-8-он;

2-Циклопропил-7-{5-[(R)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-5-окса-7-аза-спиро[3.4]октан-6-он;

7-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2,2-диметил-5-окса-7-аза-спиро[3.4]октан-6-он;

1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-4-фенил-пирролидин-2-он;

1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-пирролидин-2-он;

1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-4-изопропил-пирролидин-2-он;

1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-3-изопропил-пирролидин-2-он;

1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-4,4-диметил-пирролидин-2-он;

5-(5-((R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)(гидрокси)(4-изопропил-фенил)метил)пиридин-3-ил)гексагидро-4H-фуро[2,3-c]пиррол-4-он;

2-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-аза-спиро[4.4]нонан-3-он;

6-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-6-аза-спиро[3.4]октан-5-он;

2-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-8-окса-2-аза-спиро[4.5]декан-3-он;

1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-3-(тетрагидро-пиран-4-ил)-пирролидин-2-он;

2-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-аза-спиро[4.5]декан-1-он;

2-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-8-окса-2-аза-спиро[4.5]декан-1-он;

(S)-1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-4-изобутил-пирролидин-2-он;

4-Циклопропил-1-{5-[(R)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-пирролидин-2-он;

1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-4-трифторметил-пирролидин-2-он;

1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-3-(2-метокси-этил)-пирролидин-2-он;

1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-4-(2-метокси-этил)-пирролидин-2-он;

1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридазин-3-ил}-пирролидин-2-он;

(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[5-((R)-3-изопропил-пирролидин-1-ил)-пиридин-3-ил]-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-[5-((2R,6S)-2,6-диметил-морфолин-4-ил)-пиридин-3-ил]-(4-изопропил-фенил)-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[5-(6-окса-3-аза-бицикло[3.1.1]гепт-3-ил)-пиридин-3-ил]-метанол;

(R)-[5-((3R,4S)-3,4-Дифтор-пирролидин-1-ил)-пиридин-3-ил]-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-метанол;

(R)-[5-((3S,4S)-3,4-Дифтор-пирролидин-1-ил)-пиридин-3-ил]-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-[5-((2S,6S)-2,6-диметил-морфолин-4-ил)-пиридин-3-ил]-(4-изопропил-фенил)-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-[5-((2R,6R)-2,6-диметил-морфолин-4-ил)-пиридин-3-ил]-(4-изопропил-фенил)-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-{5-[3-(3-метил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пирролидин-1-ил]-пиридин-3-ил}-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-{5-[3-(4-метил-тиазол-2-ил)-пирролидин-1-ил]-пиридин-3-ил}-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[5-(3-фенил-пирролидин-1-ил)-пиридин-3-ил]-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-[5-(3,3-диметил-пирролидин-1-ил)-пиридин-3-ил]-(4-изопропил-фенил)-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[(1S,4S)-5-(2-окса-5-аза-бицикло[2.2.1]гепт-5-ил)-пиридин-3-ил]-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[5-(2,2,6,6-тетрафтор-морфолин-4-ил)-пиридин-3-ил]-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[5-((R)-2-метоксиметил-морфолин-4-ил)-пиридин-3-ил]-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[5-((S)-2-метоксиметил-морфолин-4-ил)-пиридин-3-ил]-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[5-(3-трифторметил-пирролидин-1-ил)-пиридин-3-ил]-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[(1R,4R)-5-(2-окса-5-аза-бицикло[2.2.1]гепт-5-ил)-пиридин-3-ил]-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[(1S,5R)-5-(8-окса-3-аза-бицикло[3.2.1]окт-3-ил)-пиридин-3-ил]-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-[(1S,4S)-5-(2-окса-5-аза-бицикло[2.2.1]гепт-5-ил)-пиридин-3-ил]-[4-(1-трифторметил-циклопропил)-фенил]-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-этил-фенил)-(5-пирролидин-1-ил-пиридин-3-ил)-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-этил-фенил)-[5-(6-окса-3-аза-бицикло[3.1.1]гепт-3-ил)-пиридин-3-ил]-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-этил-фенил)-[(1S,4S)-5-(2-окса-5-аза-бицикло[2.2.1]гепт-5-ил)-пиридин-3-ил]-метанол;

(R)-(5-Бензилокси-пиридин-3-ил)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-метанол;

(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[5-(2-пиридин-2-ил-этокси)-пиридин-3-ил]-метанол;

(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[5-(2-метокси-этокси)-пиридин-3-ил]-метанол;

(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[5-(оксетан-3-илметокси)-пиридин-3-ил]-метанол;

3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-илокси}-пропан-1-ол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(5-изопропокси-пиридин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-метанол;

(R)-(5-Циклогексилокси-пиридин-3-ил)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-метанол;

1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-илокси}-2-метил-пропан-2-ол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[5-(3-метокси-циклопентилокси)-пиридин-3-ил]-метанол;

(R)-[5-(3-Циклопропил-[1,2,4]оксадиазол-5-илметокси)-пиридин-3-ил]-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-{5-[2-(3,5-диметил-[1,2,4]триазол-1-ил)-этокси]-пиридин-3-ил}-(4-изопропил-фенил)-метанол;

4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-илокси}-2-метил-бутан-2-ол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-(5-метокси-пиридин-3-ил)-метанол;

(R)-[5-(2-Бензилокси-этокси)-пиридин-3-ил]-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[5-(тетрагидро-пиран-4-илокси)-пиридин-3-ил]-метанол;

2-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-илокси}-этанол;

4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-илокси}-циклогексанол;

4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-илокси}-1-метил-циклогексанол;

(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(2-фенокси-пиримидин-5-ил)-(4-трифторметокси-фенил)-метанол;

(6-Бензилокси-пиридин-3-ил)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-(4-трифторметокси-фенил)-метанол;

(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(5-пиразол-1-ил-пиридин-3-ил)-(4-трифторметокси-фенил)-метанол;

(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(6-фтор-5-пирролидин-1-ил-пиридин-3-ил)-(4-трифторметокси-фенил)-метанол;

5-[(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-трифторметокси-фенил)-метил]-3-пирролидин-1-ил-пиридин-2-карбонитрил;

(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-[6-(тетрагидро-пиран-4-илокси)-пиридин-3-ил]-(4-трифторметокси-фенил)-метанол;

(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-[6-(оксетан-3-илметокси)-пиридин-3-ил]-(4-трифторметокси-фенил)-метанол;

(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[5-(4-метил-тиазол-2-ил)-пиридин-3-ил]-метанол;

(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[5-(5-метил-тиазол-2-ил)-пиридин-3-ил]-метанол;

(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-(2-метокси-пиримидин-5-ил)-метанол;

(S)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-(2-пирролидин-1-ил-пиридин-4-ил)-метанол;

(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-[2-((R)-2-гидроксиметил-пирролидин-1-ил)-пиридин-4-ил]-(4-изопропил-фенил)-метанол;

(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-(3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,2']бипиридинил-4'-ил)-метанол;

(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-(2-морфолин-4-ил-пиридин-4-ил)-метанол;

(S)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(2-этил-пиридин-4-ил)-(4-изопропил-фенил)-метанол;

(S)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[2-(тетрагидро-пиран-4-илметокси)-пиридин-4-ил]-метанол;

(S)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[2-(2-метокси-этокси)-пиридин-4-ил]-метанол;

(S)-(2-Циклопентил-пиридин-4-ил)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(5-пирролидин-1-ил-пиридин-3-ил)-(4-трифторметил-фенил)-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-[5-((R)-3-гидроксиметил-3-метил-пирролидин-1-ил)-пиридин-3-ил]-(4-изопропил-фенил)-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-[5-((S)-3-фтор-пирролидин-1-ил)-пиридин-3-ил]-(4-изопропил-фенил)-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-{5-[4-(тетрагидро-пиран-4-ил)-[1,2,3]триазол-1-ил]-пиридин-3-ил}-метанол;

(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-(5-метил-пиридин-3-ил)-метанол;

(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(5-изопропенил-пиридин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-метанол;

(5-Циклопропил-пиридин-3-ил)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-метанол;

(5-Циклопент-1-енил-пиридин-3-ил)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-метанол;

3-{5-[(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-циклопент-2-енол;

(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-(5-изопропил-пиридин-3-ил)-метанол;

(5-Циклопентил-пиридин-3-ил)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-метанол;

3-{5-[(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-циклопентанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-пиридин-3-ил-метанол;

3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-циклопент-2-енон;

3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-1-метил-циклопент-2-енол;

(3S)-3-(5-((R)-(1,3-диметилазетидин-3-ил)(гидрокси)(4-изопропилфенил)метил)пиридин-3-ил)-1-метилциклопентан-1-ол;

(3R)-3-(5-((R)-(1,3-диметилазетидин-3-ил)(гидрокси)(4-изопропилфенил)метил)пиридин-3-ил)-1-метилциклопентан-1-ол;

3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-1-этил-циклопентанол;

3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-1-изопропил-циклопентанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[5-(4-метил-оксазол-2-ил)-пиридин-3-ил]-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(5-этил-пиридин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-(5-метил-пиридин-3-ил)-метанол;

(R)-[5-(4,5-Дигидро-фуран-3-ил)-пиридин-3-ил]-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[5-(тетрагидро-фуран-3-ил)-пиридин-3-ил]-метанол;

3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-бут-3-ен-1-ол;

N-Циклопентил-5-[(R)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-никотинамид;

{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-пирролидин-1-ил-метанон;

5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-N-(тетрагидро-пиран-4-ил)-никотинамид;

(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-[4-(3-метокси-пропил)-фенил]-(5-пирролидин-1-ил-пиридин-3-ил)-метанол;

(R)-(4-Циклопропил-фенил)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-(5-пирролидин-1-ил-пиридин-3-ил)-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(5-пирролидин-1-ил-пиридин-3-ил)-p-tolyl-метанол;

трет-Бутиловый эфир 5-[(R)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-3',4',5',6'-тетрагидро-2'H-[3,4']бипиридинил-1'-карбоновой кислоты;

трет-Бутиловый эфир 3-{5-[(R)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-пирролидин-1-карбоновой кислоты;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[5-(тетрагидро-пиран-4-ил)-пиридин-3-ил]-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-(3',4',5',6'-тетрагидро-2'H-[2,1';4',3'']терпиридин-5''-ил)-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-(1'-фенил-1',2',3',4',5',6'-гексагидро-[3,4']бипиридинил-5-ил)-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[1'-(толуол-4-сульфонил)-1',2',3',4',5',6'-гексагидро-[3,4']бипиридинил-5-ил]-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[5-(тетрагидро-фуран-2-ил)-пиридин-3-ил]-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[5-(5-метил-тетрагидро-фуран-2-ил)-пиридин-3-ил]-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-[5-(5,5-диметил-тетрагидро-фуран-2-ил)-пиридин-3-ил]-(4-изопропил-фенил)-метанол;

3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2,2-дифтор-пропан-1-ол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[5-(5-метил-оксазол-2-ил)-пиридин-3-ил]-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-{5-[5-(тетрагидро-пиран-4-ил)-оксазол-2-ил]-пиридин-3-ил}-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-[5-(4-фтор-феноксиметил)-пиридин-3-ил]-(4-изопропил-фенил)-метанол;

5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-илметиловый эфир изопропил-карбаминовой кислоты;

(R)-[5-(2-Бензилокси-этил)-пиридин-3-ил]-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-метанол;

4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-1-метил-циклогексанол;

2-(2-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-циклопропил)-пропан-2-ол;

(S)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-{2-[5-(тетрагидро-пиран-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-4-ил}-метанол;

(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-(2-пирролидин-1-ил-пиримидин-5-ил)-метанол; и

(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-(6-пирролидин-1-ил-пиразин-2-ил)-метанол.

34) Другой вариант осуществления относится к соединению согласно варианту осуществления 1), выбранному из группы, включающей в себя:

(R)-N-(1-(3-(5-((1,3-диметилазетидин-3-ил)(гидрокси)(4-изопропилфенил)метил)пиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)циклопропил)ацетамид-2,2,2-d3;

(R)-N-(1-(3-(5-((1,3-диметилазетидин-3-ил)(гидрокси)(4-изопропилфенил)метил)пиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)циклопропил)-N-метилацетамид-d3;

(R)-N-((3-(5-((1,3-диметилазетидин-3-ил)(гидрокси)(4-изопропилфенил)метил)пиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-N-метилацетамид-d3;

N-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-илметил)-2-гидрокси-ацетамид;

(R)-N-((3-(5-((1,3-диметилазетидин-3-ил)(гидрокси)(4-изопропилфенил)метил)пиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)ацетамид-2,2,2-d3;

1-(3-{5-[(R)-Гидрокси-(1-изопропил-3-метил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-2-метил-пропан-2-ол;

1-(3-{5-[(R)-(1-Этил-3-метил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-2-метил-пропан-2-ол;

2-(3-{5-[(R)-Гидрокси-(1-изопропил-3-метил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пропан-2-ол;

2-(3-{5-[(R)-(1-Этил-3-метил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пропан-2-ол;

Бензиловый эфир 4-(5-{5-[(R)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-пиперидин-1-карбоновой кислоты;

1-[4-(5-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-пиперидин-1-ил]-этанон;

(R)-1-(3-(3-(5-((1,3-диметилазетидин-3-ил)(гидрокси)(4-изопропилфенил)метил)пиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)азетидин-1-ил)этан-1-он-2,2,2-d3;

(R)-1-(3-(3-(5-((1,3-диметилазетидин-3-ил)(гидрокси)(4-изопропилфенил)метил)пиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-3-метилазетидин-1-ил)этан-1-он-2,2,2-d3;

(R)-1-(3-(3-(5-((1,3-диметилазетидин-3-ил)(гидрокси)(4-изопропилфенил)метил)пиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-3-фторазетидин-1-ил)этан-1-он-2,2,2-d3;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-{5-[5-(1-метил-1-морфолин-4-ил-этил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-метанол;

4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-1-метил-пиперидин-2-он;

1-[(S)-3-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пирролидин-1-ил]-этанон;

1-[(R)-3-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пирролидин-1-ил]-этанон;

N-[1-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-1-метил-этил]-ацетамид;

1-Бензил-3-(3-{5-[(R)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пирролидин-2-он;

3-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-1,3-диметил-пирролидин-2-он;

4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-1-изобутил-пирролидин-2-он;

4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-1-фуран-2-илметил-пирролидин-2-он;

4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-1-фенил-пирролидин-2-он;

1-Бензил-4-(3-{5-[(R)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пирролидин-2-он;

5-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-1-фенил-пирролидин-2-он;

4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пирролидин-2-он;

(S)-5-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пирролидин-2-он;

(R)-5-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пирролидин-2-он;

(S)-6-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-2-он;

4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-2-он;

(S)-4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-азетидин-2-он;

(S)-3-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-азетидин-2-он;

(S)-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-1,4-диметил-пирролидин-2-он;

(R)-4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-1,4-диметил-пирролидин-2-он;

(R) или (S)-4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-1,4-диметил-пирролидин-2-он;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[5-(5-пиперидин-4-ил-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-пиридин-3-ил]-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-{5-[5-(4-метил-пиперидин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-{5-[5-(4-фтор-пиперидин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-(4-изопропил-фенил)-метанол;

1-[4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-бутан-1-он;

1-[4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-2,2-диметил-пропан-1-он;

1-[4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-2-метокси-этанон;

1-[4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-3-метокси-пропан-1-он;

Циклопропил-[4-(3-{5-[(R)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-метанон;

Циклопентил-[4-(3-{5-[(R)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-метанон;

[4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-(тетрагидро-пиран-4-ил)-метанон;

[4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-фенил-метанон;

Метиловый эфир 4-(3-{5-[(R)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-карбоновой кислоты;

Этиловый эфир 4-(3-{5-[(R)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-карбоновой кислоты;

2-метокси-этиловый эфир 4-(3-{5-[(R)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-карбоновой кислоты;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-{5-[5-(1-метансульфонил-пиперидин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-(5-{5-[1-(пропан-2-сульфонил)-пиперидин-4-ил]-[1,2,4]оксадиазол-3-ил}-пиридин-3-ил)-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-(5-{5-[1-(пропан-1-сульфонил)-пиперидин-4-ил]-[1,2,4]оксадиазол-3-ил}-пиридин-3-ил)-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-(5-{5-[1-(2-метокси-этансульфонил)-пиперидин-4-ил]-[1,2,4]оксадиазол-3-ил}-пиридин-3-ил)-метанол;

2-[4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-сульфонил]-этанол;

(R)-{5-[5-(1-Циклопентансульфонил-пиперидин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-(5-{5-[1-(тетрагидро-пиран-4-сульфонил)-пиперидин-4-ил]-[1,2,4]оксадиазол-3-ил}-пиридин-3-ил)-метанол;

Метиламид 4-(3-{5-[(R)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-сульфоновой кислоты;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-{5-[5-(1-метиламино-циклопропил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-метанол;

Этиловый эфир [1-(3-{5-[(R)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-циклопропил]-метил-карбаминовой кислоты;

N-[1-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-циклопропил]-N-метил-метансульфонамид;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-[6-(2,2-диметил-циклопентилокси)-пиридазин-4-ил]-(4-изопропил-фенил)-метанол;

(R)-[6-(3,3-Дифтор-циклопентилокси)-пиридазин-4-ил]-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-метанол;

2-(2-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридазин-3-илокси}-фенил)-этанол;

2-(4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридазин-3-илокси}-фенил)-этанол;

(R)-[6-(Хроман-6-илокси)-пиридазин-4-ил]-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-метанол;

6-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридазин-3-илокси}-3H-бензооксазол-2-он;

1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-3-(6-метил-пиримидин-4-ил)-пент-1-ин-3-ол;

(S)-4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(6-метил-пиримидин-4-ил)-бут-3-ин-2-ол;

(R)-4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(6-метил-пиримидин-4-ил)-бут-3-ин-2-ол;

(S)-4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(1,5-диметил-1H-пиразол-3-ил)-бут-3-ин-2-ол;

(R)-4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(1,5-диметил-1H-пиразол-3-ил)-бут-3-ин-2-ол;

(R)-4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(1,5-диметил-1H-пиразол-3-ил)-бут-3-ин-2-ол;

(S)-4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(1,5-диметил-1H-пиразол-3-ил)-бут-3-ин-2-ол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-{5-[1-(4-фтор-фенил)-циклопропилэтинил]-пиридин-3-ил}-(4-изопропил-фенил)-метанол;

(S)-4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-бут-3-ин-2-ол;

(R)-4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-бут-3-ин-2-ол;

(R)-4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-бут-3-ин-2-ол;

(S)-4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-бут-3-ин-2-ол;

трет-Бутиловый эфир 3-{5-[(R)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-илэтинил}-3-гидрокси-пирролидин-1-карбоновой кислоты;

трет-Бутиловый эфир 4-{5-[(R)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-илэтинил}-пиперидин-1-карбоновой кислоты;

1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-3-(6-метил-пиримидин-4-ил)-пентан-3-ол;

Метиловый эфир 2-(2-{5-[(R)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-этил)-бензойной кислоты;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-{5-[2-(2-гидроксиметил-фенил)-этил]-пиридин-3-ил}-(4-изопропил-фенил)-метанол;

4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(6-метокси-пиримидин-4-ил)-бутан-2-ол;

трет-Бутиловый эфир 3-(2-{5-[(R)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-этил)-3-гидрокси-пирролидин-1-карбоновой кислоты;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-{5-[2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-этил]-пиридин-3-ил}-метанол;

трет-Бутиловый эфир 4-(2-{5-[(R)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-этил)-пиперидин-1-карбоновой кислоты;

4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-пиридин-2-ил-бутан-2-ол;

1-Циклопропил-3-{5-[(R)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-1-пиридин-2-ил-пропан-1-ол;

4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(5-метил-пиридин-3-ил)-бутан-2-ол;

8-(2-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридазин-3-ил}-этил)-5,6,7,8-тетрагидро-хинолин-8-ол;

4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридазин-3-ил}-2-(6-метокси-пиридин-2-ил)-бутан-2-ол;

4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридазин-3-ил}-2-(6-метил-пиридин-2-ил)-бутан-2-ол;

(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-(6-пирролидин-1-ил-пиридин-2-ил)-метанол;

1-[4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-4-фтор-пиперидин-1-ил]-этанон;

1-[4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-4-метил-пиперидин-1-ил]-этанон;

4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-илокси}-циклогексанон;

4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-циклогексанол;

(R)-(5-Циклопентилоксиметил-пиридин-3-ил)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-метанол;

1-(4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-илметокси}-пиперидин-1-ил)-этанон;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[6-(тетрагидро-пиран-4-ил)-пиридазин-4-ил]-метанол;

4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридазин-3-ил}-2-фенил-бутан-2-ол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-{6-[(S)-(тетрагидро-фуран-3-ил)окси]-пиридазин-4-ил}-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-{6-[(R)-(тетрагидро-фуран-3-ил)окси]-пиридазин-4-ил}-метанол;

1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридазин-3-ил}-4-метил-пирролидин-2-он;

1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридазин-3-ил}-3-изопропил-пирролидин-2-он;

1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридазин-3-ил}-3,3-диметил-пирролидин-2-он;

1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридазин-3-ил}-4,4-диметил-пирролидин-2-он;

5-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридазин-3-ил}-5-аза-спиро[2.4]гептан-6-он;

1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридазин-3-ил}-4-трифторметил-пирролидин-2-он;

4-Циклопропил-1-{5-[(R)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридазин-3-ил}-пирролидин-2-он;

2-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридазин-3-ил}-8-окса-2-аза-спиро[4.5]декан-3-он;

3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридазин-3-ил}-1-окса-3-аза-спиро[4.5]декан-2-он;

1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридазин-3-ил}-4-пиридин-2-ил-пирролидин-2-он;

1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридазин-3-ил}-3-(2-метокси-этил)-пирролидин-2-он;

1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридазин-3-ил}-4-фенил-пирролидин-2-он;

2-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридазин-3-ил}-2,3-дигидро-изоиндол-1-он;

2-(3-{5-[(S)-(3-Фтор-1-метил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пропан-2-ол;

2-(3-{5-[(S)-(1-Циклопропил-3-фтор-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пропан-2-ол;

1-[4-(3-{5-[(S)-(3-Фтор-1-метил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-этанон;

1-[4-(3-{5-[(S)-(1-Циклопропил-3-фтор-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-этанон;

2-(3-{5-[(R)-(1-Циклопропил-3-метил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пропан-2-ол;

1-[4-(3-{5-[(R)-(1-Циклопропил-3-метил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-этанон;

(R)-(1-Циклопропил-3-метил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-{5-[5-(тетрагидро-пиран-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-метанол;

транс-4-(3-{5-[(R)-(1-Циклопропил-3-метил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-циклогексанол;

(R)-(1-Циклопропил-3-метил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[5-(5-оксетан-3-ил-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-пиридин-3-ил]-метанол;

1-[(R)-3-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-илметил)-пирролидин-1-ил]-этанон;

1-[3-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-этанон;

1-[3-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-3-гидрокси-пиперидин-1-ил]-этанон;

1-[3-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-3-метил-пиперидин-1-ил]-этанон;

1-[3-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-илметил)-пиперидин-1-ил]-этанон;

1-[4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-илметил)-4-гидрокси-пиперидин-1-ил]-этанон;

N-[1-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-илметил)-циклопропил]-ацетамид;

[1-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-илметил)-циклопропил]-амид тетрагидро-пиран-4-карбоновой кислоты;

N-[1-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-илметил)-циклопропил]-2-метокси-ацетамид;

N-[1-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-илметил)-циклопропил]-N-метил-ацетамид;

N-[2-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-1,1-диметил-этил]-пропионамид;

N-[2-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-1,1-диметил-этил]-2-метокси-ацетамид;

[2-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-1,1-диметил-этил]-амид тетрагидро-пиран-4-карбоновой кислоты;

N-[2-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-1,1-диметил-этил]-изобутирамид;

[2-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-1,1-диметил-этил]-амид циклопропанкарбоновой кислоты;

1-[цис-4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-2-метил-пиперидин-1-ил]-этанон;

1-[4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-4-гидрокси-пиперидин-1-ил]-2-метил-пропан-1-он;

1-[4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-4-гидрокси-пиперидин-1-ил]-пропан-1-он;

1-[4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-4-метокси-пиперидин-1-ил]-этанон;

1-[4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-3,3,3-трифтор-пропан-1-он;

1-[4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-2-оксетан-3-ил-этанон;

1-[4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-4-этил-пиперидин-1-ил]-этанон;

[4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-оксетан-3-ил-метанон;

1-[4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-4-изопропил-пиперидин-1-ил]-2-метокси-этанон;

1-[цис-4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-3-метил-пиперидин-1-ил]-этанон;

5-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-1-метил-пиперидин-2-он;

5-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-5-метил-пиперидин-2-он;

5-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-2-он;

4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-4-метил-пирролидин-2-он;

1-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-илметил)-3,3-диметил-пирролидин-2,5-дион;

1-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-илметил)-имидазолидин-2,4-дион;

1-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-илметил)-пирролидин-2-он;

3-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-илметил)-имидазолидин-2,4-дион;

3-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-илметил)-1-метил-имидазолидин-2,4-дион;

1-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-илметил)-3-метил-имидазолидин-2,4-дион;

3-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-илметил)-оксазолидин-2-он;

1-Циклопропил-3-(3-{5-[(R)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-илметил)-имидазолидин-2-он;

1-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-илметил)-пирролидин-2,5-дион;

1-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-илметил)-3-метил-имидазолидин-2-он;

1-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-илметил)-имидазолидин-2-он;

2-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пропан-1,2-диол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[5-(5-пиридин-3-ил-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-пиридин-3-ил]-метанол;

1-[4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-илметил)-пиперидин-1-ил]-этанон;

(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-ацетонитрил;

1-[4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-4-гидрокси-пиперидин-1-ил]-этанон;

3-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пропионитрил;

1-[4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-3-метокси-пиперидин-1-ил]-этанон;

1-[(R)-3-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-этанон;

4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-тетрагидро-пиран-4-ол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-{5-[5-(3-гидроксиметил-бицикло[1.1.1]пент-1-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-(4-изопропил-фенил)-метанол;

4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-1-метил-пиперидин-2,6-дион;

2-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-2,2-дифтор-этанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-{5-[5-(3-метокси-фенил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-[5-(5-изопропил-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-пиридин-3-ил]-(4-изопропил-фенил)-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-{5-[5-(6-метил-пиримидин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-метанол;

(R)-4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-1-метил-пирролидин-2-он;

(S)-4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-1-метил-пирролидин-2-он;

(S)-4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-1-этил-пирролидин-2-он;

(R)-4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-1-этил-пирролидин-2-он;

(R)-4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-1-этил-пирролидин-2-он;

(S)-4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-1-этил-пирролидин-2-он;

(S)-4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-1-изопропил-пирролидин-2-он;

(R)-4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-1-изопропил-пирролидин-2-он;

(R)-4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-1-изопропил-пирролидин-2-он;

(S)-4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-1-изопропил-пирролидин-2-он;

1-[(S)-3-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-илметил)-пирролидин-1-ил]-этанон;

(S)-4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-2-он;

(R)-4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-2-он;

(R)-4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-2-он;

(S)-4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-2-он;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[5-(5-метил-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-пиридин-3-ил]-метанол;

(R)-{5-[5-(1,1-Дифтор-этил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-метанол;

4-(5-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-тетрагидро-пиран-4-ол;

(R)-[5-(3-*трет*-Бутоксиметил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиридин-3-ил]-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-[5-(3-гидроксиметил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиридин-3-ил]-(4-изопропил-фенил)-метанол;

1-[4-(5-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-пиперазин-1-ил]-этанон;

1-[3-(5-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-3-илметил)-азетидин-1-ил]-этанон;

4-(5-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-3-илметил)-тетрагидро-пиран-4-ол;

[4-(5-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[1,4]диоксан-2-ил-метанон;

1-[4-(5-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-пиперидин-1-ил]-2-метокси-этанон;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-{5-[3-(1-метансульфонил-пиперидин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-пиридин-3-ил}-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-(5-{3-[1-(2-метокси-этансульфонил)-пиперидин-4-ил]-[1,2,4]оксадиазол-5-ил}-пиридин-3-ил)-метанол;

1-[4-(5-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-пиперидин-1-ил]-2-гидрокси-этанон;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-(5-[1,2,4]оксадиазол-3-ил-пиридин-3-ил)-метанол;

1-[4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-этанон;

2-(3-{5-[(R)-(4-Бром-фенил)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пропан-2-ол;

2-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-нафталин-2-ил-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пропан-2-ол;

2-[3-(5-{(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-[4-(1-трифторметил-циклопропил)-фенил]-метил}-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-пропан-2-ол;

2-[3-(5-{(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-[4-(2,2,2-трифтор-1,1-диметил-этил)-фенил]-метил}-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-пропан-2-ол;

2-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропокси-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пропан-2-ол;

2-[3-(5-{(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-[4-(1,2,2,2-тетрафтор-1-трифторметил-этил)-фенил]-метил}-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-пропан-2-ол;

(R)-2-(3-(5-((1,3-диметилазетидин-3-ил)(гидрокси)(4-(пентафтор-l6-сульфанил)фенил) метил)пиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропан-2-ол;

2-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(3-фтор-4-изопропил-фенил)-гидрокси-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пропан-2-ол;

2-(3-{5-[(R)-(4-*трет*-Бутил-фенил)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пропан-2-ол;

2-(3-{5-[(R)-Бензо[b]тиофен-5-ил-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пропан-2-ол;

2-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-пентафторэтил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пропан-2-ол;

2-[3-(5-{(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-[4-(1-метил-циклопропил)-фенил]-метил}-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-пропан-2-ол;

2-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-3-метил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пропан-2-ол;

2-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-трифторметокси-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пропан-2-ол;

1-[4-(3-{5-[(R)-(4-Бром-фенил)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-этанон;

2-[3-(5-{(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-[4-(1-фтор-1-метил-этил)-фенил]-гидрокси-метил}-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-пропан-2-ол;

2-(3-{5-[(R)-[4-(1,1-Дифтор-этил)-фенил]-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пропан-2-ол;

2-(3-{5-[(R)-(4-Бицикло[1.1.1]пент-1-ил-фенил)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пропан-2-ол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-{5-[5-(тетрагидро-пиран-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-[4-(2,2,2-трифтор-этил)-фенил]-метанол;

2-[3-(5-{(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-[4-(1,1-диметил-пропил)-фенил]-гидрокси-метил}-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-пропан-2-ол;

1-[4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(3-фтор-4-изопропил-фенил)-гидрокси-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-этанон;

1-{4-[3-(5-{(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-[4-(1-трифторметил-циклопропил)-фенил]-метил}-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-пиперидин-1-ил}-этанон;

1-[4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-трифторметокси-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-этанон;

1-[4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропокси-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-этанон;

2-(3-{5-[(R)-(3-Хлор-4-изопропил-фенил)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пропан-2-ол;

2-(3-{5-[(R)-(4-Циклобутил-фенил)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пропан-2-ол;

1-[4-(3-{5-[(R)-(4-Циклобутил-фенил)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-этанон;

1-[4-(3-{5-[(R)-(3,5-Дифтор-4-изопропил-фенил)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-этанон;

2-(3-{5-[(R)-(3,5-Дифтор-4-изопропил-фенил)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пропан-2-ол;

1-[4-(3-{5-[(R)-(4-Циклобутокси-фенил)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-этанон;

2-[3-(5-{(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-[4-(1-этил-пропил)-фенил]-гидрокси-метил}-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-пропан-2-ол;

1-{4-[3-(5-{(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-[4-(1-этил-пропил)-фенил]-гидрокси-метил}-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-пиперидин-1-ил}-этанон;

2-[3-(5-{(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-[4-(2,2-диметил-пропил)-фенил]-гидрокси-метил}-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-пропан-2-ол;

1-{4-[3-(5-{(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-[4-(2,2-диметил-пропил)-фенил]-гидрокси-метил}-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-пиперидин-1-ил}-этанон;

1-{4-[3-(5-{(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-[4-(1-метил-циклопропил)-фенил]-метил}-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-пиперидин-1-ил}-этанон;

2-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-пропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пропан-2-ол;

2-(3-{5-[(R)-(4-Циклопропил-фенил)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пропан-2-ол;

2-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-этил-фенил)-гидрокси-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пропан-2-ол;

2-(3-{5-[(R)-(4-Бутил-фенил)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пропан-2-ол;

2-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-трифторметил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пропан-2-ол;

2-[3-(5-{(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-[4-(2,2,2-трифтор-этил)-фенил]-метил}-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-пропан-2-ол;

2-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изобутил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пропан-2-ол;

2-(3-{5-[(R)-(4-Циклобутокси-фенил)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пропан-2-ол;

2-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропенил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пропан-2-ол;

1-{4-[3-(5-{(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-[4-(2,2,2-трифтор-этил)-фенил]-метил}-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-пиперидин-1-ил}-этанон;

1-[4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-пропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-этанон;

1-[4-(3-{5-[(R)-Гидрокси-(1-изопропил-3-метил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-этанон;

1-[4-(3-{5-[(R)-[1-(2,2-Дифтор-этил)-3-метил-азетидин-3-ил]-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-этанон;

1-[4-(3-{5-[(R)-Гидрокси-[1-(2-гидрокси-этил)-3-метил-азетидин-3-ил]-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-этанон;

1-[4-(3-{5-[(R)-(1-Циклопропилметил-3-метил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-этанон;

1-{4-[3-(5-{(R)-Гидрокси-(4-изопропил-фенил)-[1-(2-метокси-этил)-3-метил-азетидин-3-ил]-метил}-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-пиперидин-1-ил}-этанон;

1-{4-[3-(5-{(R)-Гидрокси-(4-изопропил-фенил)-[3-метил-1-(3,3,3-трифтор-пропил)-азетидин-3-ил]-метил}-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-пиперидин-1-ил}-этанон;

1-[4-(3-{5-[(R)-Гидрокси-(4-изопропил-фенил)-(3-метил-1-пропил-азетидин-3-ил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-этанон;

1-[4-(3-{5-[(R)-(1-Этил-3-метил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-этанон;

1-(4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-илэтинил}-пиперидин-1-ил)-этанон;

4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-1,1,1-трифтор-2-метил-бут-3-ин-2-ол;

(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-1,1-диметил-проп-2-инил)-амид циклопропанкарбоновой кислоты;

N-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-1,1-диметил-проп-2-инил)-изобутирамид;

N-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-1,1-диметил-проп-2-инил)-2-метокси-ацетамид;

3-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-1,1-диметил-проп-2-инил)-оксазолидин-2-он;

1-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-1,1-диметил-проп-2-инил)-пирролидин-2-он;

1-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-1,1-диметил-проп-2-инил)-3-метил-имидазолидин-2-он;

1-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-1,1-диметил-проп-2-инил)-имидазолидин-2-он;

3-(1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-илэтинил}-циклопропил)-оксазолидин-2-он;

1-((R)-2-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-илэтинил}-2-метил-пирролидин-1-ил)-этанон;

1-(4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-илэтинил}-4-гидрокси-пиперидин-1-ил)-этанон;

1-[4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-1-гидрокси-1-метил-проп-2-инил)-пиперидин-1-ил]-этанон;

1-[4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-1-гидрокси-проп-2-инил)-пиперидин-1-ил]-этанон;

1-[4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-проп-2-инил)-пиперидин-1-ил]-этанон;

1-[4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-1-гидрокси-проп-2-инил)-4-метил-пиперидин-1-ил]-этанон;

1-(4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-илэтинил}-4-метил-пиперидин-1-ил)-этанон;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[5-(1-метансульфонил-пиперидин-4-илэтинил)-пиридин-3-ил]-метанол;

Метиламид 4-{5-[(R)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-илэтинил}-4-метил-пиперидин-1-сульфоновой кислоты;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[5-(3-метансульфонил-3-метил-бут-1-инил)-пиридин-3-ил]-метанол;

Диметиламид 1-{5-[(R)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-илэтинил}-циклопропансульфоновой кислоты;

Амид 1-{5-[(R)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-илэтинил}-циклопропансульфоновой кислоты;

(R)-[5-(3-Циклопропансульфонил-3-метил-бут-1-инил)-пиридин-3-ил]-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-метанол;

(R)-3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-илэтинил}-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(S)-3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-илэтинил}-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-илэтинил}-3,4-дигидро-2H-пирано[3,2-b]пиридин-4-ол;

3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-илэтинил}-3-гидрокси-1-метил-1,3-дигидро-индол-2-он;

4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(1H-индазол-3-ил)-бут-3-ин-2-ол;

4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(1-метил-1H-индазол-3-ил)-бут-3-ин-2-ол;

2-(1-Циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-4-{5-[(R)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-бут-3-ин-2-ол;

4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(2-метил-пиримидин-4-ил)-бут-3-ин-2-ол;

4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(5-метил-пиразин-2-ил)-бут-3-ин-2-ол;

4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(2-метил-тиазол-5-ил)-бут-3-ин-2-ол;

2-(6-Циклопропил-пиримидин-4-ил)-4-{5-[(R)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-бут-3-ин-2-ол;

(R)-4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(6-метокси-пиримидин-4-ил)-бут-3-ин-2-ол;

(S)-4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(6-метокси-пиримидин-4-ил)-бут-3-ин-2-ол;

N-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-1,1-диметил-проп-2-инил)-ацетамид;

(S)-4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(6-метокси-пиримидин-4-ил)-бут-3-ин-2-ол;

(R)-4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(6-метокси-пиримидин-4-ил)-бут-3-ин-2-ол;

(R)-4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(2-метокси-пиримидин-4-ил)-бут-3-ин-2-ол;

(S)-4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(2-метокси-пиримидин-4-ил)-бут-3-ин-2-ол;

(S)-4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(2-метокси-пиримидин-4-ил)-бут-3-ин-2-ол;

(R)-4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(2-метокси-пиримидин-4-ил)-бут-3-ин-2-ол;

(S)-4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(2,6-диметил-пиримидин-4-ил)-бут-3-ин-2-ол;

(R)-4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(2,6-диметил-пиримидин-4-ил)-бут-3-ин-2-ол;

(R)-(S)-2-(2,6-Диметокси-пиримидин-4-ил)-4-{5-[(R)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-бут-3-ин-2-ол;

(S)-2-(2,6-Диметокси-пиримидин-4-ил)-4-{5-[(R)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-бут-3-ин-2-ол;

(R)-2-(2,6-Диметокси-пиримидин-4-ил)-4-{5-[(R)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-бут-3-ин-2-ол;

(S)-4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(2-метокси-6-метил-пиримидин-4-ил)-бут-3-ин-2-ол;

(R)-4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(2-метокси-6-метил-пиримидин-4-ил)-бут-3-ин-2-ол;

(R)-4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(6-метокси-2-метил-пиримидин-4-ил)-бут-3-ин-2-ол;

(S)-4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(6-метокси-2-метил-пиримидин-4-ил)-бут-3-ин-2-ол;

(S)-4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(6-метокси-2-метил-пиримидин-4-ил)-бут-3-ин-2-ол;

(R)-4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(6-метокси-2-метил-пиримидин-4-ил)-бут-3-ин-2-ол;

4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(6-трифторметил-пиримидин-4-ил)-бут-3-ин-2-ол;

2-(6-Дифторметил-пиримидин-4-ил)-4-{5-[(R)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-бут-3-ин-2-ол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[5-(1-пиридин-2-ил-циклопропилэтинил)-пиридин-3-ил]-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-{5-[1-(6-метил-пиримидин-4-ил)-циклопропилэтинил]-пиридин-3-ил}-метанол;

1-[4-(2-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-этил)-пиперидин-1-ил]-этанон;

4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-1,1,1-трифтор-2-метил-бутан-2-ол;

3-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-1,1-диметил-пропил)-оксазолидин-2-он;

1-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-1,1-диметил-пропил)-пирролидин-2-он;

1-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-1,1-диметил-пропил)-3-метил-имидазолидин-2-он;

1-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-1,1-диметил-пропил)-имидазолидин-2-он;

1-[(S)-2-(2-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-этил)-2-метил-пирролидин-1-ил]-этанон;

4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(1H-индазол-3-ил)-бутан-2-ол;

2-(1-Циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-4-{5-[(R)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-бутан-2-ол;

4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(2-метил-пиримидин-4-ил)-бутан-2-ол;

4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(5-метил-пиразин-2-ил)-бутан-2-ол;

4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(2-метил-тиазол-5-ил)-бутан-2-ол;

4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(3-метил-изоксазол-5-ил)-бут-3-ин-2-ол;

4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)-бут-3-ин-2-ол;

4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(5-метил-тиофен-2-ил)-бут-3-ин-2-ол;

4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(1-метил-1H-пиррол-2-ил)-бут-3-ин-2-ол;

(R)-4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(2-трифторметил-пиримидин-4-ил)-бут-3-ин-2-ол;

(S)-4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(2-трифторметил-пиримидин-4-ил)-бут-3-ин-2-ол;

(S)-(R)-4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(2-трифторметил-пиримидин-4-ил)-бут-3-ин-2-ол;

(R)-4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(2-трифторметил-пиримидин-4-ил)-бут-3-ин-2-ол;

4-(5-{(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-[4-(1-трифторметил-циклопропил)-фенил]-метил}-пиридин-3-ил)-2-(6-метил-пиридин-2-ил)-бут-3-ин-2-ол;

4-(5-{(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-[4-(1-метил-циклопропил)-фенил]-метил}-пиридин-3-ил)-2-(6-метил-пиридин-2-ил)-бут-3-ин-2-ол;

4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-трифторметил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(6-метил-пиридин-2-ил)-бут-3-ин-2-ол;

4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-этил-фенил)-гидрокси-метил]-пиридин-3-ил}-2-(6-метил-пиридин-2-ил)-бут-3-ин-2-ол;

4-{5-[(R)-(4-*трет*-Бутил-фенил)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-метил]-пиридин-3-ил}-2-(6-метил-пиридин-2-ил)-бут-3-ин-2-ол;

4-{5-[(R)-(3-Этил-1-метил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-трифторметокси-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(6-метил-пиридин-2-ил)-бут-3-ин-2-ол;

4-(5-{(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-[4-(2,2,2-трифтор-этил)-фенил]-метил}-пиридин-3-ил)-2-(6-метил-пиридин-2-ил)-бут-3-ин-2-ол;

4-{5-[(S)-(3-Фтор-1-метил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(6-метил-пиридин-2-ил)-бут-3-ин-2-ол;

1-(4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридазин-3-илэтинил}-пиперидин-1-ил)-этанон;

N-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридазин-3-ил}-1,1-диметил-проп-2-инил)-ацетамид;

1-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридазин-3-ил}-1,1-диметил-проп-2-инил)-пирролидин-2-он;

4-{5-[(R)-Гидрокси-(1-изопропил-3-метил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(6-метил-пиридин-2-ил)-бут-3-ин-2-ол;

4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(6-метил-пиридин-2-ил)-бут-3-ин-2-ол;

4-{5-[(R)-Гидрокси-[1-(2-гидрокси-этил)-3-метил-азетидин-3-ил]-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(6-метил-пиридин-2-ил)-бут-3-ин-2-ол;

4-{5-[(R)-[1-(2,2-Дифтор-этил)-3-метил-азетидин-3-ил]-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(6-метил-пиридин-2-ил)-бут-3-ин-2-ол;

1-(4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-илоксиметил}-пиперидин-1-ил)-этанон;

4-{5-[(R)-(1-Циклопропил-3-метил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(6-метил-пиридин-2-ил)-бут-3-ин-2-ол;

1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-4-(2-изопропил-пиримидин-4-ил)-пирролидин-2-он;

1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-4-(2-метил-тиазол-5-ил)-пирролидин-2-он;

1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-4-(6-метил-пиридин-3-ил)-пирролидин-2-он;

1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-4-(6-изопропил-пиридин-2-ил)-пирролидин-2-он;

1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-4-(6-трифторметил-пиридин-3-ил)-пирролидин-2-он;

1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-пирролидин-2-он;

1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-4-(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)-пирролидин-2-он;

4-(1-Дифторметил-1H-пиразол-4-ил)-1-{5-[(R)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-пирролидин-2-он;

1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-4-(2-метил-2H-[1,2,3]триазол-4-ил)-пирролидин-2-он;

4-(1-Ацетил-пиперидин-4-ил)-1-{5-[(R)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридазин-3-ил}-пирролидин-2-он;

5-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридазин-3-ил}-гексагидро-фуро[2,3-c]пиррол-4-он;

1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридазин-3-ил}-4-(6-изопропил-пиридин-2-ил)-пирролидин-2-он;

1-(2-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-7,8-дигидро-5H-пиридо[4,3-d]пиримидин-6-ил)-этанон;

1-(2-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-7,8-дигидро-5H-[1,6]нафтиридин-6-ил)-этанон;

1-[4-(2-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-пиримидин-5-ил)-пиперидин-1-ил]-этанон; и

1-[4-(2-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-пиримидин-4-ил)-пиперидин-1-ил]-этанон.

35) Другой вариант осуществления относится к соединению согласно варианту осуществления 1), выбранному из группы, включающей в себя

(R)-2-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-1,1,1-трифтор-пропан-2-ол;

2-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пропан-2-ол;

2-(3-{5-[(S)-(1-Циклопропил-3-фтор-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пропан-2-ол; и

2-(3-{5-[(R)-(4-Бутил-фенил)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пропан-2-ол.

36) Другой вариант осуществления относится к соединению согласно варианту осуществления 1), выбранному из группы, включающей в себя

4-{5-[(R)-Гидрокси-[1-(2-гидрокси-этил)-3-метил-азетидин-3-ил]-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(6-метил-пиридин-2-ил)-бут-3-ин-2-ол;

4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-трифторметил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(6-метил-пиридин-2-ил)-бут-3-ин-2-ол;

(S)-4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(6-метил-пиримидин-4-ил)-бут-3-ин-2-ол; и

4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-этил-фенил)-гидрокси-метил]-пиридин-3-ил}-2-(6-метил-пиридин-2-ил)-бут-3-ин-2-ол.

37) Другой вариант осуществления относится к соединению согласно варианту осуществления 1), выбранному из группы, включающей в себя

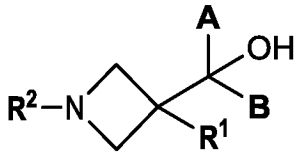
1-[4-(3-{5-[(R)-(1-Циклопропил-3-метил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-этанон;

1-[4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-этанон;

1-[4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-пропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-этанон; и

1-[4-(3-{5-[(R)-Гидрокси-(1-изопропил-3-метил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-этанон.

38) Другой аспект настоящего изобретения относится к соединениям варианта осуществления 1), которые также являются соединениями формулы (Ip), где



Формула (Ip)

A представляет собой 6-членный гетероарил, содержащий от одного до трех кольцевых атомов азота (в особенности один или два кольцевых атома азота; в особенности один или два кольцевых атома азота в *мета*-положении(ях) и/или *пара*-положении **A** по отношению к точке присоединения **A** к остальной части молекулы), где указанный 6-членный гетероарил является независимо незамещенным, моно-, ди- или тризамещенным (в особенности моно- или дизамещенным в мета- и/или пара-положении **A** по отношению к месту присоединения **A** к остальной части молекулы), где заместитель(и), если имеются, независимо выбран(ы) из

- галогена (в особенности фтор);
- циано;

- C_{1-4}-алкила (в особенности метила, этила, пропила или изопропила; в особенности метила, этила или пропила), который является незамещенным или монозамещенным посредством
  - C_{1-3}-алкокси (в особенности метокси);
  - фтор-фенокси (в особенности 4-фтор-фенокси);
  - бензил-окси;
  - C_{3-6}-циклоалкил который необязательно конденсирован с пиридиновым кольцом (в особенности в положениях 2 и 3, смежных с атомом азота указанного пиридинового кольца), при этом указанный C_{3-6}-циклоалкил является незамещенным или монозамещенным посредством гидрокси (в особенности в месте присоединения C_{3-6}-циклоалкила к C_{1-4}-алкилу);
  - пиразолил (в особенности пиразол-4-ил), который является незамещенным или монозамещенным посредством C_{1-3}-алкила (в особенности метила);
  - тетрагидропиранил (в особенности тетрагидропиран-4-ил), который является незамещенным или монозамещенным посредством гидрокси (в особенности 4-гидрокси-тетрагидропиран-4-ила);
  - индолил (в особенности индол-2-ил);
  - N-(C_{1-3}-алкил)-амино-карбонил-окси; или
  - 1-(C_{1-4}-алкил-окси-карбонил)-3-гидроксиазетидин-3-ил;

  [в частности, такой C_{1-4}-алкил, который является незамещенным или монозамещенным, как определено выше, представляет собой метил, этил, изопропил, 2-(1-гидрокси-циклопропил)-этил, 2-(1-гидрокси-циклобутил)-этил, 2-(1-гидрокси-циклопентил)-этил, 3-метокси-пропил, 4-фтор-фенокси-метил, бензил-окси-метил, N-(изопропил)-амино-карбонил-окси-метил, 2-(1-(*трет*-бутокси-карбонил)-3-гидроксиазетидин-3-ил)-этил, 2-(1-метил-пиразол-4-ил)-этил, 2-(тетрагидропиран-4-ил)-этил, 2-(4-гидрокси-тетрагидропиран-4-ил)-этил, 2-(индол-2-ил)-этил, 2-(8-гидрокси-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-8-ил)-этил, или 2-(7-гидрокси-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-7-ил)-этил]

- C_{3-5}-алкенил, который является незамещенным (в особенности изопропенил) или монозамещенным посредством гидрокси (в особенности 4-гидрокси-бут-1-ен-2-ила);
- тетрагидропиранил (в особенности тетрагидропиран-4-ил);

- гидрокси-C_{1-6}-алкил, который необязательно дополнительно замещен одним или несколькими атомами фтора (в особенности 3-гидрокси-пропил, 4-гидрокси-бутил, 3-гидрокси-бутил, 3-гидрокси-3-метил-бутил, 3-гидрокси-4-метил-пентил, или 2,2-дифтор-3-гидрокси-проп-1-ил);
- C_{3-5}-алкил (в особенности *н*-пропил, *н*-бутил, или *н*-пентил), который замещен посредством гидрокси и $\mathbf{R^{A1}}$ (особенно оба заместителя в положении 3 по отношению к месту присоединения указанного C_{3-5}-алкила к остальной части молекулы), где
  - $\mathbf{R^{A1}}$ представляет собой
    - тетрагидропиранил (в особенности тетрагидропиран-4-ил);
    - фенил, который является незамещенным или монозамещенным посредством фтор (в особенности 3-фтор-фенил) или C_{1-3}-алкокси (в особенности 2-метокси-фенил или 4-метокси-фенил); или
    - 5- или 6-членный гетероарил, содержащий один или два кольцевых гетероатома, независимо выбранных из азота или серы (в особенности тиазолил, пиразолил, пиридинил, или пиримидинил; в особенности тиазол-4-ил, пиразол-3-ил, пиразол-4-ил, пиридин-2-ил, пиримидин-2-ил, или пиримидин-4-ил), где указанный 5- или 6-членный гетероарил является независимо незамещенным, моно- или дизамещенным, и где заместитель(и), если таковые имеются, независимо выбран(ы) из C_{1-3}-алкила (в особенности метила) или C_{1-3}-алкокси (в особенности метокси);

[в частности, такой C_{3-5}-алкил, который является замещенным, как определено выше, представляет собой3-гидрокси-3-(тетрагидропиран-4-ил)-пропил, 3-гидрокси-3-фенил-пропил, 3-гидрокси-3-фенил-бутил, 3-гидрокси-3-(m-фтор-фенил)-бутил, 3-гидрокси-3-(о-метокси-фенил)-бутил, 3-гидрокси-3-(*п*-метокси-фенил)-бутил, 3-гидрокси-3-(1,5-диметил-пиразол-3-ил)-бутил, 3-гидрокси-3-(1-метил-пиразол-3-ил)-бутил, 3-гидрокси-3-(1,5-диметил-пиразол-3-ил)-пропил, 3-гидрокси-3-(2-метил-тиазол-4-ил)-бутил, 3-гидрокси-3-(6-метокси-пиридин-2-ил)-бутил, 3-гидрокси-3-(пиримидин-2-ил)-бутил, 3-гидрокси-3-(6-метокси-пиримидин-4-ил)-бутил, 3-гидрокси-3-(1,3-диметил-пиразол-4-ил)-пропил, 3-гидрокси-3-(2-метил-тиазол-4-ил)-пропил, 3-гидрокси-3-(пиридин-2-ил)-пентил, или 3-гидрокси-3-(6-метокси-пиридин-2-ил)-пентил],

- C_{3-6}-циклоалкил, который является незамещенным, моно- или дизамещенным посредством C_{1-3}-алкила (в особенности метил, этил, изопропил),

гидрокси или гидрокси-C_{1-3}-алкил (в особенности 1-гидрокси-1-метил-этил), где необязательно один кольцевой атом углерода указанного C_{3-6}-циклоалкила заменен атомом кислорода;

[в частности, такой C_{3-6}-циклоалкил, который является незамещенным, моно- или дизамещенным, как определено выше, представляет собой циклопропил, циклопентил, 3-гидрокси-циклопентил, 3-гидрокси-3-метил-циклопентил, 3-гидрокси-3-этил-циклопентил, 3-гидрокси-3-изопропил-циклопентил, 2-(2-гидрокси-изопропил)-циклопропил, 4-гидрокси-4-метил-циклогексил, тетрагидрофуран-3-ил, тетрагидрофуран-2-ил, тетрагидропиран-4-ил, 5-метил-тетрагидрофуран-2-ил, или 5,5-диметил-тетрагидрофуран-2-ил]

- C_{4-6}-циклоалкенил (в особенности циклопентенил; в особенности циклопент-1-ен-1-ил), который является незамещенным, моно- или дизамещенным посредством C_{1-3}-алкила, оксо (т.е. =O) или гидрокси, где необязательно один кольцевой атом углерода указанного C_{4-6}-циклоалкенил заменен атомом кислорода;

[в частности, такой C_{4-6}-циклоалкенил, который является незамещенным, моно- или дизамещенным, как определено выше, представляет собой 3-оксо-циклопент-1-ен-1-ил, 3-гидрокси-3-метил-циклопент-1-ен-1-ил, 2,3-дигидро-фуран-3-ил или 5-метил-фуран-2-ил]

- -O-$\mathbf{R^O}$, где

- $\mathbf{R^O}$ представляет собой

  - C_{1-4}-алкил (в особенности метил, этил, изопропил, *втор*-бутил, или изобутил);

  - гидрокси-C_{1-5}-алкил (в особенности 2-гидрокси-этил, 3-гидрокси-пропил, 2-гидрокси-2-метил-пропил, или 3-гидрокси-3-метил-бутил);

  - C_{1-3}-алкокси-C_{2-3}-алкил (в особенности 2-метокси-этил);

  - C_{3-6}-циклоалкил (в особенности циклопентил или циклогексил), который является незамещенным, моно- или дизамещенным посредством C_{1-3}-алкила (в особенности метил), гидрокси или C_{1-3}-алкокси (в особенности метокси);

  - тетрагидропиранил (в особенности тетрагидропиран-4-ил);

  - тетрагидропиранил-C_{1-3}-алкил (в особенности тетрагидропиран-4-ил-метил);

  - оксетанил-C_{1-3}-алкил (в особенности оксетан-3-ил-метил);

- фенил;
- бензил;
- бензил-окси-C_{1-3}-алкил (в особенности 2-(бензил-окси)-этил);
- пиридинил-C_{1-3}-алкил (в особенности 2-(пиридин-2-ил)-этил);
- (3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-метил; или
- 2-(3,5-диметил-1,2,4-триазол-1-ил)-этил;

[в частности, такой -O-$\mathbf{R^O}$ представляет собой метокси, этокси, изопропокси, изобутокси, *втор*-бутокси, фенокси, бензилокси, 2-(бензилокси)-этокси, 2-метокси-этокси, оксетан-3-ил-метокси, 3-гидрокси-пропокси, циклогексил-окси, 4-гидрокси-циклогексил-окси, 4-метил-4-гидрокси-циклогексил-окси, 2-гидрокси-2-метил-пропокси, 2-гидрокси-этокси, 3-гидрокси-3-метил-бутокси, тетрагидропиран-4-ил-окси, тетрагидропиран-4-ил-метокси, 3-метокси-циклопентил-окси, (3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-метокси, или 2-(3,5-диметил-1,2,4-триазол-1-ил)-этокси]

- -C≡C-$\mathbf{R^{T1}}$, где
- $\mathbf{R^{T1}}$ представляет собой

- гидрокси-C_{1-4}-алкил (в особенности гидрокси-метил, 1-гидрокси-этил, 2-гидрокси-этил, 1-гидрокси-2-метил-пропил, или 1-гидрокси-1-метил-этил);
- C_{1-3}-алкокси-C_{1-3}-алкил (в особенности метокси-метил);
- C_{3-6}-циклоалкил, который является монозамещенным посредством гидрокси (в особенности в месте присоединения C_{3-6}-циклоалкила к остальной части молекулы; в особенности 1-гидрокси-циклопропил, 1-гидрокси-циклобутил, или 1-гидрокси-циклопентил);
- C_{3-6}-циклоалкил (в особенности циклопентил или циклогексил), конденсированный с пиридиновым кольцом (в особенности в положениях 2 и 3 пиридинового кольца), при этом указанный C_{3-6}-циклоалкил является монозамещенным посредством гидрокси (в особенности в положении 1 C_{3-6}-циклоалкильного кольца) (в особенности 8-гидрокси-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-8-ил или 7-гидрокси-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-7-ил);
- пиразолил (в особенности пиразол-4-ил), который является моно-замещенным посредством метила (в особенности 1-метил-пиразол-4-ила);
- тетрагидропиранил (в особенности тетрагидропиран-4-ил), который является незамещенным или монозамещенным посредством гидрокси (в особенности 4-гидрокси-тетрагидропиран-4-ил);

- индолил (в особенности индол-2-ил); или
- гидрокси-азетидинил (в особенности 3-гидрокси-азетидин-3-ил), который является N-замещенным посредством C_{1-4}-алкокси-карбонила (в особенности изопропил-карбонила или *трет*-бутокси-карбонила);

[в частности, такой -C≡C-$\mathbf{R}^{T1}$ представляет собой 3-гидрокси-проп-1-ин-1-ил, 4-гидрокси-бут-1-ин-1-ил, 3-гидрокси-бут-1-ин-1-ил, 3-гидрокси-3-метил-бут-1-ин-1-ил, 3-гидрокси-4-метил-пент-1-ин-1-ил, 3-метокси-проп-1-ин-1-ил, (1-гидрокси-циклопропил)-этинил, (1-гидрокси-циклобутил)-этинил, (1-гидрокси-циклопентил)-этинил, (8-гидрокси-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-8-ил)-этинил, (7-гидрокси-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-7-ил)-этинил, (1-метил-пиразол-4-ил)-этинил, (тетрагидропиран-4-ил)-этинил, (4-гидрокси-тетрагидропиран-4-ил)-этинил, индол-2-ил-этинил, (1-(изопропил-карбонил)-3-гидрокси-азетидин-3-ил)-этинил или (1-(*трет*-бутокси-карбонил)-3-гидрокси-азетидин-3-ил)-этинил]

- -C≡C-C(OH)($\mathbf{R}^{T2}$)($\mathbf{R}^{T3}$), где
- $\mathbf{R}^{T2}$ представляет собой водород или C_{1-3}-алкил (в особенности метил или этил);
- $\mathbf{R}^{T3}$ представляет собой
  - фенил, который является незамещенным или монозамещенным, где заместитель(и), если имеются, независимо выбран(ы) из C_{1-3}-алкокси (в особенности метокси) или галоген (в особенности фтор);

[в частности, такой фенил, который является незамещенным или монозамещенным, представляет собой *3*-фтор-фенил, 4-метокси-фенил, или 2-метокси-фенил]

  - от 5- до 6-членный гетероарил, содержащий один или два кольцевых гетероатома, независимо выбранных из азота или серы (в особенности тиазолил, пиразолил, пиридинил, или пиримидинил; в особенности тиазол-4-ил, пиразол-3-ил, пиразол-4-ил, пиридин-2-ил, пиримидин-2-ил, или пиримидин-4-ил), где указанный 5- или 6-членный гетероарил является независимо незамещенным, моно- или дизамещенным, и где заместитель(и), если таковые имеются, независимо выбран(ы) из C_{1-3}-алкил (в особенности метил) и C_{1-3}-алкокси (в особенности метокси); или

[в частности, такой от 5- до 6-членный гетероарил представляет собой 1-метил-пиразол-3-ил, 1,3-диметил-пиразол-4-ил, 1,5-диметил-пиразол-3-ил, 2-

метил-тиазол-4-ил, пиридин-2-ил, 6-метокси-пиридин-2-ил, пиримидин-2-ил, пиримидин-4-ил или 1,5-диметил-пиразол-3-ил]

- тетрагидропиранил (в особенности тетрагидропиран-4-ил);

[в частности, такой -C≡C-C(OH)($\mathbf{R}^{T2}$)($\mathbf{R}^{T3}$) представляет собой 3-гидрокси-3-(тетрагидропиран-4-ил)-проп-1-ин-1-ил, 3-гидрокси-3-фенил-проп-1-ин-1-ил, 3-гидрокси-3-(2-метил-тиазол-4-ил)-проп-1-ин-1-ил, 3-гидрокси-3-(1,3-диметил-пиразол-4-ил)-проп-1-ин-1-ил, 3-гидрокси-3-фенил-бут-1-ин-1-ил, 3-гидрокси-3-(1-метил-пиразол-3-ил)-бут-1-ин-1-ил, 3-гидрокси-3-(1,5-диметил-пиразол-3-ил)-бут-1-ин-1-ил, 3-гидрокси-3-(1-метил-пиразол-3-ил)-бут-1-ин-1-ил, 3-гидрокси-3-(пиримидин-2-ил)-бут-1-ин-1-ил, 3-гидрокси-3-(1-метил-пиразол-3-ил)-бут-1-ин-1-ил, 3-гидрокси-3-(3-фтор-фенил)-бут-1-ин-1-ил, 3-гидрокси-3-(6-метил-пиримидин-4-ил)-бут-1-ин-1-ил, 3-гидрокси-3-(пиридин-2-ил)-пент-1-ин-1-ил, 3-гидрокси-3-(6-метокси-пиридин-2-ил)-бут-1-ин-1-ил, 3-гидрокси-3-(6-метокси-пиридин-2-ил)-пент-1-ин-1-ил, 3-гидрокси-3-(4-метокси-фенил)-бут-1-ин-1-ил, или 3-гидрокси-3-(2-метокси-фенил)-бут-1-ин-1-ил]

- -N$\mathbf{R}^{N1}\mathbf{R}^{N2}$, где

- $\mathbf{R}^{N1}$ представляет собой C_{1-3}-алкил (в особенности метил);

- $\mathbf{R}^{N2}$ представляет собой гидрокси-C_{1-3}-алкил (в особенности 2-гидрокси-этил) или 2-(бензил-окси)-C_{1-3}-алкил (в особенности 2-(бензил-окси)-этил);

- или $\mathbf{R}^{N1}$ и $\mathbf{R}^{N2}$ образуют вместе с атомом азота, к которому они присоединены, гетероциклическое кольцо из 4–6 членов (в особенности из 5–6 членов), где члены, необходимые для завершения указанного гетероциклического кольца, каждый независимо выбирают из -CH_2-, -O-, -(C=O)-, -CH$\mathbf{R}^{X}$- и -C($\mathbf{R}^{Y}$)$_2$-; при этом указанное гетероциклическое кольцо не содержит более одного члена, независимо выбранного из группы, состоящей из -O- и –(C=O)-; при этом указанное гетероциклическое кольцо содержит не более двух членов, выбранных из группы, состоящей из -CH$\mathbf{R}^{X}$-; и при этом указанное гетероциклическое кольцо содержит не более двух членов, выбранных из группы, состоящей из -C($\mathbf{R}^{Y}$)$_2$-; где $\mathbf{R}^{X}$ независимо представляет собой фтор, метил, изопропил, изобутил, *трет*-бутил, гидрокси, трифторметил, гидрокси-метил, 1-гидрокси-этил, 1-гидрокси-1-метил-этил, циклопропил, 2-метокси-этил, 4-метил-тиазол-2-ил, фенил, бензил, тетрагидропиран-4-ил, 1,2,4-оксадиазолил, 3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил, пиридин-2-ил, или 1-метокси-метил; и где $\mathbf{R}^{Y}$

независимо представляет собой фтор, гидрокси, циклопропил, метил, гидроксиметил или трифторметил [в особенности такой $-N\mathbf{R}^{N1}\mathbf{R}^{N2}$ представляет собой пирролидинил; 2-пирролидонил; оксазолидинонил (в особенности 1,3-оксазолидин-2-он-3-ил); пиперидинил; или морфолинил, необязательно независимо замещенный одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из $\mathbf{R}^{X}$ и $\mathbf{R}^{Y}$];

[в частности, такой $-N\mathbf{R}^{N1}\mathbf{R}^{N2}$ представляет собой пирролидин-1-ил, 3-фтор-пирролидин-1-ил, 3,3-дифтор-пирролидин-1-ил, 3,4-дифтор-пирролидин-1-ил, 3-изопропил-пирролидин-1-ил, 3,3-диметил-пирролидин-1-ил, 3-гидрокси-пирролидин-1-ил, 2-метил-пирролидин-1-ил, 3-гидрокси-3-метил-пирролидин-1-ил, 3-(гидрокси-метил)-пирролидин-1-ил, 2-(гидрокси-метил)-пирролидин-1-ил, 3-(1-гидрокси-этил)-пирролидин-1-ил, 3-гидрокси-3-циклопропил-пирролидин-1-ил, 3-гидрокси-3-трифторметил-пирролидин-1-ил, 3-трифторметил-пирролидин-1-ил, 3-(1-гидрокси-1-метил-этил)-пирролидин-1-ил, 3-(1-гидрокси-этил)-пирролидин-1-ил, 3-(гидрокси-метил)-3-метил-пирролидин-1-ил, 1,3-оксазолидин-2-он-3-ил, 5-(*трет*-бутил)-1,3-оксазолидин-2-он-3-ил, 5-фенил-1,3-оксазолидин-2-он-3-ил, 5-бензил-1,3-оксазолидин-2-он-3-ил, 5-изопропил-1,3-оксазолидин-2-он-3-ил, 5-(тетрагидропиран-4-ил)-1,3-оксазолидин-2-он-3-ил, 5,5-диметил-1,3-оксазолидин-2-он-3-ил, морфолин-4-ил, пиперидин-1-ил, 4-гидрокси-пиперидин-1-ил, 3-гидрокси-пиперидин-1-ил, 3-(тетрагидропиран-4-ил)-пирролид-2-он-1-ил, N-метил-N-(2-(бензил-окси)-этил)-амино, N-метил-N-(2-гидрокси-этил)-амино, пирролид-2-он-1-ил, 4-фенил-пирролид-2-он-1-ил, 4-изопропил-пирролид-2-он-1-ил, 3-изопропил-пирролид-2-он-1-ил, 4,4-диметил-пирролид-2-он-1-ил, 3-(пиперидин-4-ил)-пирролид-2-он-1-ил, 4-изобутил-пирролид-2-он-1-ил, 4-циклопропил-пирролид-2-он-1-ил, 4-трифторметил-пирролид-2-он-1-ил, 3-(2-метокси-этил)-пирролид-2-он-1-ил, 4-(2-метокси-этил)-пирролид-2-он-1-ил, 2,2,6,6-тетрафтор-морфолин-4-ил, 2,6-диметил-морфолин-4-ил, 2-(метокси-метил)-морфолин-4-ил, 3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-пирролидин-1-ил, 3-(4-метил-тиазол-2-ил)-пирролидин-1-ил, или 3-(фенил)-пирролидин-1-ил]

- $-(C=O)-N(\mathbf{R}^{N3})(\mathbf{R}^{N4})$, где
  - $\mathbf{R}^{N3}$ представляет собой водород; и

$\mathbf{R}^{N4}$ представляет собой C_{3-6}-циклоалкил (в особенности циклопентил) или тетрагидропиранил (в особенности тетрагидропиран-4-ил); или

- $\mathbf{R^{N3}}$ и $\mathbf{R^{N4}}$ образуют вместе с азотом, к которому они присоединены, пирролидинил;

[в частности, такой -(C=O)-N($\mathbf{R^{N3}}$)($\mathbf{R^{N4}}$) представляет собой N-циклопентил-амино-карбонил, N-(тетрагидропиран-4-ил)-амино-карбонил или пирролидинил-карбонил]

➢ пиперидин-4-ил или пирролидин-3-ил, который независимо является монозамещенным у кольцевого атома азота, где заместитель выбирают из C_{1-4}-алкокси-карбонила (в особенности *трет*-бутокси-карбонила), пиридинила (в особенности пиридин-2-ила), фенила и (4-метилфенил)-сульфонила;

[в частности, такой пиперидин-4-ил или пирролидин-3-ил представляют собой N-(*трет*-бутокси-карбонил)-пиперидин-4-ил, N-(*трет*-бутокси-карбонил)-пирролидин-3-ил, N-(пиридин-2-ил)-пиперидин-4-ил, N-(фенил)-пиперидин-4-ил или N-((4-метилфенил)-сульфонил)-пиперидин-4-ил]

➢ 5-членный гетероарил, содержащий от одного до трех (в особенности два или три; в особенности три) кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы (в особенности пиразолил, триазолил, оксазолил, тиазолил, оксадиазолил; в особенности пиразол-1-ил, 1,2,3-триазол-1-ил, оксазол-2-ил, тиазол-2-ил, 1,2,4-оксадиазол-5-ил или 1,2,4-оксадиазол-3-ил); при этом указанный 5-членный гетероарил является независимо незамещенным, моно-, ди- или тризамещенным (в особенности монозамещенным; в особенности монозамещенным в положении 3 относительно точки присоединения указанного 5-членного гетероарила к **A**), где заместитель(и), если имеются, независимо выбран(ы) из

➢ C_{1-4}-алкила, который является незамещенным или монозамещенным посредством гидрокси или C_{1-4}-алкокси (в особенности метокси и *трет*-бутокси);

[в частности, такой C_{1-4}-алкил, который является незамещенным или монозамещенным, как определено выше, представляет собой метил, 1-гидрокси-1-метил-этил, 2-гидрокси-2-метил-пропил, 2-гидрокси-1,1-диметил-этил, метокси-метил, 2-метокси-этил, 1-метокси-1-метил-этил, 2-метокси-2-метил-пропил, 2-метокси-1,1-диметил-этил, *трет*-бутокси-метил; предпочтительно такой C_{1-4}-алкильная группа представляет собой 1-гидрокси-1-метил-этил, 2-гидрокси-2-метил-пропил или 2-гидрокси-1,1-диметил-этил]

- амино-C_{1-4}-алкила (в особенности 2-амино-этила или 2-амино-2,2-диметил-этила), где аминогруппа является моно- или дизамещенной (в особенности монозамещенной) посредством C_{1-3}-алкила (в особенности метила), C_{1-3}-алкил-карбонила, в том числе дейтерированного C_{1-3}-алкил-карбонила (в особенности ацетила или ацетил-2,2,2-d_3) или гидрокси-C_{1-3}-алкил-карбонила (в особенности гидрокси-метил-карбонила);

[в частности, такой амино-C_{1-4}-алкил представляет собой N-ацетил-2-амино-этил, N-(ацетил-2,2,2-d_3)-2-амино-этил, N-ацетил-2-амино-2,2-диметил-этил, N-(ацетил-2,2,2-d_3)-2-амино-2,2-диметил-этил, N-метил-N-(гидрокси-метил-карбонил)-2-амино-этил, N-метил-N-ацетил-2-амино-этил, или N-метил-N-(ацетил-2,2,2-d_3)-2-амино-этил]

- C_{3-6}-циклоалкил-$\mathbf{L^2}$ -, где
  - $-\mathbf{L^2}$ - представляет собой связь (т.е. C_{3-6}-циклоалкил непосредственно присоединен к остальной части молекулы), кислород, C_{1-3}-алкилен (в особенности $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$ или $-C(CH_3)_2-$), гидрокси-C_{1-2}-алкилен (в особенности $-CH(OH)-$) или окси-C_{1-2}-алкилен (в особенности $-O-CH_2-$) (где C_{3-6}-циклоалкил присоединен к атому кислорода указанного окси-C_{1-2}-алкилена);
  - C_{3-6}-циклоалкил является незамещенным, моно- или дизамещенным посредством фтора, C_{1-3}-алкила (в особенности метила), C_{1-3}-алкокси (в особенности метокси), гидрокси, гидрокси-C_{1-3}-алкила или C_{1-3}-алкокси-C_{1-3}-алкила; где необязательно один кольцевой атом углерода указанного C_{3-6}-циклоалкила заменен атомом кислорода;

[в частности, такой C_{3-6}-циклоалкил-$\mathbf{L^2}$ – представляет собой оксетан-3-ил, циклобутокси-метил, 1-гидрокси-циклопропил, 1-гидрокси-циклобутил, 3-гидрокси-циклобутил, 1-гидрокси-циклопентил, 3-гидрокси-3-метил-циклопентил, 1-гидрокси-циклогексил, 4-гидрокси-циклогексил, (1-гидрокси-циклогексил)-метил, (1-гидрокси-циклобутил)-метил, 1-гидрокси-1-циклогексилметил, 1-метокси-циклобутил, 1-метокси-циклопентил, 1-(1-(метокси-метил)-циклопропил)-метил, тетрагидрофуран-2-ил-метил, тетрагидрофуран-2-ил, тетрагидрофуран-3-ил, тетрагидропиран-3-ил, тетрагидропиран-4-ил, 4-метил-тетрагидропиран-4-ил, 2,6-диметил-тетрагидропиран-4-ил, 4-метокси-тетрагидропиран-4-ил, 4-фтор-тетрагидропиран-4-ил, тетрагидропиран-4-ил-метил, 2-(тетрагидропиран-4-ил)-

этил, 1-(тетрагидропиран-4-ил)-1-метил-этил, тетрагидропиран-4-ил-окси-метил, или (4-метил-тетрагидропиран-4-ил)-окси-метил]

- пиперидин-4-ил, который является N-замещенным посредством C_{1-3}-алкил-карбонила (в особенности ацетила), (гидрокси-C_{1-3}-алкил)-карбонила (в особенности гидроксиметил-карбонила) или C_{3-5}-циклоалкил-сульфонила;

[в частности, такой пиперидин-4-ил представляет собой N-ацетил-пиперидин-4-ил, N-(гидроксиметил-карбонил)-пиперидин-4-ил или N-(циклопропил-сульфонил)-пиперидин-4-ил]

- морфолинил-$\mathbf{L^3}$ - (в особенности (морфолин-4-ил)-$\mathbf{L^3}$ -), где -$\mathbf{L^3}$ - представляет собой связь (т.е. морфолинил непосредственно присоединен к остальной части молекулы) или C_{1-2}-алкилен; при этом указанный морфолинил является незамещенным или дизамещенным посредством метила;

[в частности, такой морфолинил-$\mathbf{L^3}$ – представляет собой морфолин-4-ил, морфолин-4-ил-метил, или (2,6-диметил-морфолин-4-ил)-метил]

- пиразолил-C_{1-3}-алкил (в особенности 2-(пиразол-1-ил)-этил);
- C_{1-3}-алкил-сульфонил-C_{1-3}-алкил (в особенности метил-сульфонил-метил);
- 2,2,2-трифтор-1-гидрокси-1-метил-этил;
- 3-гидроксиметил-бицикло[1.1.1]пент-1-ил;
- 7-окса-бицикло[2.2.1]гепт-2-ил; и
- 6-окса-спиро[2.5]окт-1-ил;
- 5-оксо-4-окса-6-азаспиро[2.4]гепт-6-ил, 2,2-диметил-6-оксо-5-окса-7-азаспиро[3.4]окт-7-ил, 2-циклопропил-6-оксо-5-окса-7-азаспиро[3.4]окт-7-ил, 2-оксо-1-окса-3-азаспиро[4.4]нон-3-ил, 8,8-дифтор-2-оксо-1-окса-3-азаспиро[4.5]дец-3-ил, или 8-оксо-7-окса-9-азадиспиро[3.1.4.1]ундец-9-ил;
- 7-аза-бицикло[2.2.1]гепт-7-ил, 2-окса-5-аза-бицикло[2.2.1]гепт-5-ил, 6-окса-3-аза-бицикло[3.1.1]гепт-3-ил, или 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил;
- 5-оксо-6-азаспиро[3.4]окт-6-ил, 3-оксо-2-азаспиро[4.4]нон-2-ил, 1-оксо-2-азаспиро[4.5]дец-2-ил, 1-оксо-8-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ил, 3-оксо-8-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ил, или 4-оксо-гексагидро-5H-фуро[2,3-c]пиррол-5-ил;
- 3-(7-гидрокси-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-7-ил)пропил или 3-(8-гидрокси-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-8-ил)пропил); и
- 2-(6,7-дигидро-5H-[1]пиридин-7-ол)-этил или 2-(8-гидрокси-5,6,7,8-тетрагидро-хинолин-8-ил)-этил;

B представляет собой фенил, который является незамещенным, моно-, ди- или тризамещенным (в особенности монозамещенным в *пара*-положении относительно точки присоединения **B** к остальной части молекулы), где заместитель(и), если имеются, независимо выбран(ы) из:

- C_{1-5}-алкила (в особенности метила, этила, *н*-пропила, изопропила или *трет*-бутила; в частности, изопропила);
- C_{1-3}-алкокси (в особенности метокси, этокси, или изопропокси);
- C_{1-3}-алкокси-C_{1-4}-алкила (в особенности 3-метокси-пропила);
- C_{1-3}-фторалкила (в особенности трифторметила);
- C_{3-5}-циклоалкила (в особенности циклопропила или циклобутила), который независимо является незамещенным или монозамещенным (в особенности в точке присоединения указанного C_{3-5}-циклоалкила к остальной части молекулы) посредством C_{1-3}-алкила (в особенности метила) или C_{1-3}-фторалкила (в особенности трифторметила);
- C_{3-5}-циклоалкокси (в особенности циклопропокси или циклобутокси); и
- C_{1-3}-фторалкокси (в особенности трифторметокси);

[в частности, такой **B** представляет собой фенил, 4-метил-фенил, 4-этил-фенил, 4-пропил-фенил, 4-изопропил-фенил, 4-*трет*-бутил-фенил, 4-циклопропил-фенил, 4-метокси-фенил, 4-этокси-фенил, 4-изопропокси-фенил, 4-трифторметил-фенил, 4-(1-метил-циклопропил)-фенил, 4-циклобутил-фенил, 4-циклопропокси-фенил, 4-циклобутокси-фенил, 4-(трифторметокси)-фенил, 4-(3-метокси-пропил)-фенил, или 4-(1-трифторметил-циклопропил)-фенил]

$\mathbf{R^1}$ представляет собой C_{1-3}-алкил (в особенности метил), циано или галоген (в особенности фтор);

$\mathbf{R^2}$ представляет собой C_{1-4}-алкил (в особенности метил, этил, *н*-пропил, изопропил, *трет*-бутил или изобутил), C_{3-5}-циклоалкил (в особенности циклопропил или циклобутил), C_{3-5}-циклоалкил-C_{1-3}-алкил (в особенности циклопропил-метил), или C_{1-3}-фторалкил (в особенности 2,2-дифторэтил или 2-фторэтил).

39) Другой вариант осуществления относится к соединениям формулы (I_P) в соответствии с вариантом осуществления 38), при этом характеристики любого из вариантов осуществления 2) - 32) применяются с соответствующими изменениями.

40) Один вариант осуществления настоящего изобретения относится к соединениям в соответствии с вариантом осуществления 38), где **A** представляет собой пиридинил, пиримидинил, пиразинил или пиридазинил (в особенности пиридин-3-ил, пиридин-4-ил, пиримидин-5-ил, пиразин-2-ил, или пиридазин-4-ил; в особенности пиридин-3-ил), где **A** является независимо незамещенным, моно-, ди- или тризамещенным (в особенности моно- или дизамещенным в мета- и/или пара-положении **A** по отношению к месту присоединения **A** к остальной части молекулы; в особенности монозамещенным в *мета*-положении **A** относительно точки присоединения **A** к остальной части молекулы), где заместитель(и), при наличии, являются такими, как определено в варианте осуществления 38).

41) Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к соединениям в соответствии с вариантом осуществления 38), где **A** представляет собой пиридин-3-ил или пиридин-4-ил, где **A** является независимо незамещенным, моно-, ди- или тризамещенным (в особенности моно- или дизамещенным в мета- и/или пара-положении **A** по отношению к месту присоединения **A** к остальной части молекулы; в особенности монозамещенным в *мета*-положении **A** относительно точки присоединения **A** к остальной части молекулы), где заместитель(и), при наличии, являются такими, как определено в варианте осуществления 38).

42) Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к соединениям в соответствии с вариантом осуществления 38), где **A** является

- незамещенным;
- монозамещенным (в особенности в *мета*-положении **A** относительно точки присоединения **A** к остальной части молекулы), где заместитель представляет собой, как определено в варианте осуществления 38).
- дизамещенным, где первый заместитель (в особенности в *мета*-положении **A** относительно точки присоединения **A** к остальной части молекулы) выбран из заместителей, определенных в варианте осуществления 38) (в особенности исключая галоген (в особенности фтор) или циано); а второй заместитель (в особенности в *пара*-положении **A** относительно точки присоединения **A** к остальной части молекулы) выбран из галогена (в особенности фтора) и циано.

[В подварианте осуществления варианта осуществления 4), **A** представляет собой пиридин-3-ил]

43) Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к соединениям по любому из вариантов осуществления 40) - 42), где **A** является монозамещенным в *мета*-положении **A** относительно точки присоединения **A** к остальной части молекулы, где заместитель **A** представляет собой

- 5-членный гетероарил, содержащий от одного до трех (в особенности два или три; в особенности три) кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы (в особенности пиразолил, триазолил, оксазолил, тиазолил, оксадиазолил; в особенности пиразол-1-ил, 1,2,3-триазол-1-ил, оксазол-2-ил, тиазол-2-ил, 1,2,4-оксадиазол-5-ил или 1,2,4-оксадиазол-3-ил; предпочтительно 1,2,4-оксадиазол-5-ил или 1,2,4-оксадиазол-3-ил); при этом указанный 5-членный гетероарил является независимо незамещенным, моно-, ди- или тризамещенным (в особенности монозамещенным; в особенности монозамещенным в положении 3 относительно точки присоединения указанного 5-членного гетероарила к **A**), где заместитель(и), если имеются, независимо выбран(ы) из:

- C_{1-4}-алкила, который является незамещенным или монозамещенным посредством гидрокси или C_{1-4}-алкокси (в особенности метокси и *трет*-бутокси);

[в частности, такой C_{1-4}-алкил, который является незамещенным или монозамещенным, как определено выше, представляет собой метил, 1-гидрокси-1-метил-этил, 2-гидрокси-2-метил-пропил, 2-гидрокси-1,1-диметил-этил, метокси-метил, 2-метокси-этил, 1-метокси-1-метил-этил, 2-метокси-2-метил-пропил, 2-метокси-1,1-диметил-этил, *трет*-бутокси-метил; предпочтительно такой C_{1-4}-алкильная группа представляет собой 1-гидрокси-1-метил-этил, 2-гидрокси-2-метил-пропил, или 2-гидрокси-1,1-диметил-этил]

- амино-C_{1-4}-алкила (в особенности 2-амино-этил или 2-амино-2,2-диметил-этила), где аминогруппа является моно- или дизамещенной (в особенности монозамещенной) посредством C_{1-3}-алкила (в особенности метила), C_{1-3}-алкил-карбонила, в том числе дейтерированного C_{1-3}-алкил-карбонила (в особенности ацетила или ацетил-2,2,2-d_3) или гидрокси-C_{1-3}-алкил-карбонила (в особенности гидрокси-метил-карбонила);

[в частности, такой амино-C_{1-4}-алкил представляет собой N-ацетил-2-амино-этил, N-(ацетил-2,2,2-d_3)-2-амино-этил, N-ацетил-2-амино-2,2-диметил-этил, N-(ацетил-2,2,2-d_3)-2-амино-2,2-диметил-этил, N-метил-N-(гидрокси-метил-карбонил)-2-амино-этил, N-метил-N-ацетил-2-амино-этил, или N-метил-N-(ацетил-2,2,2-d_3)-2-амино-этил]

- C_{3-6}-циклоалкил-$\mathbf{L^2}$ -, где
  - $-\mathbf{L^2}$ - представляет собой связь (т.е. C_{3-6}-циклоалкил непосредственно присоединен к остальной части молекулы), кислород, C_{1-3}-алкилен (в особенности $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$ или $-C(CH_3)_2-$), гидрокси-C_{1-2}-алкилен (в особенности -CH(OH)-) или окси-C_{1-2}-алкилен (в особенности $-O-CH_2-$) (где C_{3-6}-циклоалкил присоединен к атому кислорода указанного окси-C_{1-2}-алкилена); и
  - C_{3-6}-циклоалкил является незамещенным, моно- или дизамещенным посредством фтора, C_{1-3}-алкила (в особенности метила), C_{1-3}-алкокси (в особенности метокси), гидрокси, гидрокси-C_{1-3}-алкила или C_{1-3}-алкокси-C_{1-3}-алкила; где необязательно один кольцевой атом углерода указанного C_{3-6}-циклоалкила заменен атомом кислорода;

[в частности, такой C_{3-6}-циклоалкил-$\mathbf{L^2}$ – представляет собой оксетан-3-ил, циклобутокси-метил, 1-гидрокси-циклопропил, 1-гидрокси-циклобутил, 3-гидрокси-циклобутил, 1-гидрокси-циклопентил, 3-гидрокси-3-метил-циклопентил, 1-гидрокси-циклогексил, 4-гидрокси-циклогексил, (1-гидрокси-циклогексил)-метил, (1-гидрокси-циклобутил)-метил, 1-гидрокси-1-циклогексилметил, 1-метокси-циклобутил, 1-метокси-циклопентил, 1-(1-(метокси-метил)-циклопропил)-метил, тетрагидрофуран-2-ил-метил, тетрагидрофуран-2-ил, тетрагидрофуран-3-ил, тетрагидропиран-3-ил, тетрагидропиран-4-ил, 4-метил-тетрагидропиран-4-ил, 2,6-диметил-тетрагидропиран-4-ил, 4-метокси-тетрагидропиран-4-ил, 4-фтор-тетрагидропиран-4-ил, тетрагидропиран-4-ил-метил, 2-(тетрагидропиран-4-ил)-этил, 1-(тетрагидропиран-4-ил)-1-метил-этил, тетрагидропиран-4-ил-окси-метил или (4-метил-тетрагидропиран-4-ил)-окси-метил]

- пиперидин-4-ил, который является N-замещенным посредством C_{1-3}-алкил-карбонила (в особенности ацетила), (гидрокси-C_{1-3}-алкил)-карбонила (в особенности гидроксиметил-карбонила) или C_{3-5}-циклоалкил-сульфонила;

[в частности, такой пиперидин-4-ил представляет собой N-ацетил-пиперидин-4-ил, N-(гидроксиметил-карбонил)-пиперидин-4-ил или N-(циклопропил-сульфонил)-пиперидин-4-ил]

- морфолинил-$\mathbf{L^3}$ - (в особенности (морфолин-4-ил)-$\mathbf{L^3}$ -), где -$\mathbf{L^3}$ - представляет собой связь (т.е. морфолинил непосредственно присоединен к остальной части молекулы) или C_{1-2}-алкилен; при этом указанный морфолинил является незамещенным или дизамещенным посредством метила;

[в частности, такой морфолинил-$\mathbf{L^3}$ – представляет собой морфолин-4-ил, морфолин-4-ил-метил или (2,6-диметил-морфолин-4-ил)-метил]

- пиразолил-C_{1-3}-алкил (в особенности 2-(пиразол-1-ил)-этил);
- C_{1-3}-алкил-сульфонил-C_{1-3}-алкил (в особенности метил-сульфонил-метил);
- 2,2,2-трифтор-1-гидрокси-1-метил-этил;
- 3-гидроксиметил-бицикло[1.1.1]пент-1-ил;
- 7-окса-бицикло[2.2.1]гепт-2-ил; и
- 6-окса-спиро[2.5]окт-1-ил.

44) Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к соединениям по любому из вариантов осуществления 40) - 42), где **A** является монозамещенным в *мета*-положении **A** относительно точки присоединения **A** к остальной части молекулы, где заместитель **A** представляет собой

- 5-членный гетероарил, содержащий от одного до трех (в особенности два или три; в особенности три) кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы (в особенности пиразолил, триазолил, оксазолил, тиазолил, оксадиазолил; в особенности пиразол-1-ил, 1,2,3-триазол-1-ил, оксазол-2-ил, тиазол-2-ил, 1,2,4-оксадиазол-5-ил или 1,2,4-оксадиазол-3-ил; наиболее предпочтительно 1,2,4-оксадиазол-5-ил или 1,2,4-оксадиазол-3-ил); при этом указанный 5-членный гетероарил является независимо незамещенным, моно-, ди- или тризамещенным (в особенности монозамещенным; в особенности монозамещенным в положении 3 относительно точки присоединения указанного 5-членного гетероарила к **A**), где заместитель(и), если имеются, независимо выбран(ы) из:
- амино-C_{1-4}-алкил (в особенности 2-амино-этил или 2-амино-2,2-диметил-этил), где аминогруппа является моно- или дизамещенной (в особенности монозамещенной) посредством C_{1-3}-алкила (в особенности метила),

C_{1-3}-алкил-карбонила, в том числе дейтерированного C_{1-3}-алкил-карбонила (в особенности ацетила или ацетил-2,2,2-d_3) или гидрокси-C_{1-3}-алкил-карбонила (в особенности гидрокси-метил-карбонила);

[в частности, такой амино-C_{1-4}-алкил представляет собой N-ацетил-2-амино-этил, N-(ацетил-2,2,2-d_3)-2-амино-этил, N-ацетил-2-амино-2,2-диметил-этил, N-(ацетил-2,2,2-d_3)-2-амино-2,2-диметил-этил, N-метил-N-(гидроксиметил-карбонил)-2-амино-этил, N-метил-N-ацетил-2-амино-этил, или N-метил-N-(ацетил-2,2,2-d_3)-2-амино-этил]

- пиперидин-4-ил, который является N-замещенным посредством C_{1-3}-алкил-карбонила (в особенности ацетила), (гидрокси-C_{1-3}-алкил)-карбонила (в особенности гидроксиметил-карбонила) или C_{3-5}-циклоалкил-сульфонила,

[в частности, такой пиперидин-4-ил представляет собой N-ацетил-пиперидин-4-ил, N-(гидроксиметил-карбонил)-пиперидин-4-ил или N-(циклопропил-сульфонил)-пиперидин-4-ил].

45) Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к соединениям по любому из вариантов осуществления 40) - 42), где **A** является монозамещенным в *мета*-положении **A** относительно точки присоединения **A** к остальной части молекулы, где заместитель представляет собой:

- 1,2,4-оксадиазол-3-ил, который является монозамещенным, где заместитель независимо выбирают из
- амино-C_{1-4}-алкила (в особенности 2-амино-этила или 2-амино-2,2-диметил-этила), где аминогруппа является
  - монозамещенной посредством C_{1-3}-алкил-карбонила, в том числе дейтерированного C_{1-3}-алкил-карбонила (в особенности ацетила или ацетил-2,2,2-d_3);
  - дизамещенной, где первый заместитель представляет собой C_{1-3}-алкил (в особенности метил), а второй заместитель представляет собой C_{1-3}-алкил-карбонил (в особенности ацетил) или C_{1-3}-алкил-карбонил, в том числе дейтерированный C_{1-3}-алкил-карбонил (в особенности ацетил или ацетил-2,2,2-d_3); или
  - дизамещенной, где первый заместитель представляет собой C_{1-3}-алкил (в особенности метил), а второй заместитель представляет собой гидрокси-C_{1-3}-алкил-карбонил (в особенности гидрокси-метил-карбонил);

[в частности, такой амино-C_{1-4}-алкил представляет собой N-ацетил-2-амино-этил, N-(ацетил-2,2,2-d_3)-2-амино-этил, N-ацетил-2-амино-2,2-диметил-этил, N-(ацетил-2,2,2-d_3)-2-амино-2,2-диметил-этил, N-метил-N-(гидроксиметил-карбонил)-2-амино-этил, N-метил-N-ацетил-2-амино-этил или N-метил-N-(ацетил-2,2,2-d_3)-2-амино-этил]

- пиперидин-4-ил, который является N-замещенным посредством C_{1-3}-алкил-карбонила (в особенности ацетила), (гидрокси-C_{1-3}-алкил)-карбонила (в особенности гидроксиметил-карбонила) или C_{3-5}-циклоалкил-сульфонила,

[в частности, такой пиперидин-4-ил представляет собой N-ацетил-пиперидин-4-ил, N-(гидроксиметил-карбонил)-пиперидин-4-ил или N-(циклопропил-сульфонил)-пиперидин-4-ил].

46) Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к соединениям по любому из вариантов осуществления 40) или 42), где **A** представляет собой пиридинил (в особенности пиридин-3-ил), который является монозамещенным в *мета*-положении относительно точки присоединения **A** к остальной части молекулы, где заместитель представляет собой оксадиазолил (в особенности 1,2,4-оксадиазол-3-ил), который является монозамещенным, где заместитель представляет собой C_{1-4}-алкил, который является незамещенным или монозамещенным посредством гидрокси или C_{1-4}-алкокси (в особенности такой C_{1-4}-алкил представляет собой 1-гидрокси-1-метил-этил, 2-гидрокси-2-метил-пропил, или 2-гидрокси-1,1-диметил-этил).

47) Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к соединениям по любому из вариантов осуществления 40) - 42), где **A** является монозамещенным в *мета*-положении **A** относительно точки присоединения **A** к остальной части молекулы, где заместитель **A** представляет собой

- -C≡C-$\mathbf{R^{T1}}$, где
- $\mathbf{R^{T1}}$ представляет собой
  - гидрокси-C_{1-4}-алкил (в особенности гидрокси-метил, 1-гидрокси-этил, 2-гидрокси-этил, 1-гидрокси-2-метил-пропил, или 1-гидрокси-1-метил-этил);
  - C_{1-3}-алкокси-C_{1-3}-алкил (в особенности метокси-метил);
  - C_{3-6}-циклоалкил, который является монозамещенным посредством гидрокси (в особенности в месте присоединения C_{3-6}-циклоалкила к остальной части молекулы; в особенности 1-гидрокси-циклопропил, 1-гидрокси-циклобутил, или 1-гидрокси-циклопентил);

- C_{3-6}-циклоалкил (в особенности циклопентил или циклогексил), конденсированный с пиридиновым кольцом (в особенности в положениях 2 и 3 пиридинового кольца), при этом указанный C_{3-6}-циклоалкил является монозамещенным посредством гидрокси (в особенности в положении 1 C_{3-6}-циклоалкильного кольца) (в особенности 8-гидрокси-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-8-ил или 7-гидрокси-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-7-ил);
- пиразолил (в особенности пиразол-4-ил), который является монозамещенным посредством метила (в особенности 1-метил-пиразол-4-ила);
- тетрагидропиранил (в особенности тетрагидропиран-4-ил), который является незамещенным или монозамещенным посредством гидрокси (в особенности 4-гидрокси-тетрагидропиран-4-ил);
- индолил (в особенности индол-2-ил); или
- гидрокси-азетидинил (в особенности 3-гидрокси-азетидин-3-ил), который является N-замещенным посредством C_{1-4}-алкокси-карбонила (в особенности изопропил-карбонила или *трет*-бутокси-карбонила);

[в частности, такой -C≡C-$\mathbf{R}^{T1}$ представляет собой 3-гидрокси-проп-1-ин-1-ил, 4-гидрокси-бут-1-ин-1-ил, 3-гидрокси-бут-1-ин-1-ил, 3-гидрокси-3-метил-бут-1-ин-1-ил, 3-гидрокси-4-метил-пент-1-ин-1-ил, 3-метокси-проп-1-ин-1-ил, (1-гидрокси-циклопропил)-этинил, (1-гидрокси-циклобутил)-этинил, (1-гидрокси-циклопентил)-этинил, (8-гидрокси-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-8-ил)-этинил, (7-гидрокси-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-7-ил)-этинил, (1-метил-пиразол-4-ил)-этинил, (тетрагидропиран-4-ил)-этинил, (4-гидрокси-тетрагидропиран-4-ил)-этинил, индол-2-ил-этинил, (1-(изопропил-карбонил)-3-гидрокси-азетидин-3-ил)-этинил, или (1-(*трет*-бутокси-карбонил)-3-гидрокси-азетидин-3-ил)-этинил]

- -C≡C-C(OH)($\mathbf{R}^{T2}$)($\mathbf{R}^{T3}$), где
- $\mathbf{R}^{T2}$ представляет собой водород или C_{1-3}-алкил (в особенности метил или этил);
- $\mathbf{R}^{T3}$ представляет собой
  - фенил, который является незамещенным или монозамещенным, где заместитель, если имеется, выбран из C_{1-3}-алкокси (в особенности метокси) или галогена (в особенности фтора);

[в частности, такая группа представляет собой *3*-фтор-фенил, 4-метокси-фенил, или *2*-метокси-фенил]

- от 5- до 6-членный гетероарил, содержащий один или два кольцевых гетероатома, независимо выбранных из азота или серы (в особенности тиазолил, пиразолил, пиридинил, или пиримидинил; в особенности тиазол-4-ил, пиразол-3-ил, пиразол-4-ил, пиридин-2-ил, пиримидин-2-ил, или пиримидин-4-ил), где указанный 5- или 6-членный гетероарил является независимо незамещенным, моно- или дизамещенным, и где заместитель(и), если таковые имеются, независимо выбран(ы) из C_{1-3}-алкила (в особенности метила) и C_{1-3}-алкокси (в особенности метокси); или

[в частности, такая от 5- до 6-членная гетероарильная группа представляет собой 1-метил-пиразол-3-ил, 1,3-диметил-пиразол-4-ил, 1,5-диметил-пиразол-3-ил, 2-метил-тиазол-4-ил, пиридин-2-ил, 6-метокси-пиридин-2-ил, пиримидин-2-ил, пиримидин-4-ил, или 1,5-диметил-пиразол-3-ил],

- тетрагидропиранил (в особенности тетрагидропиран-4-ил);

[в частности, такой -C≡C-C(OH)($\mathbf{R}^{T2}$)($\mathbf{R}^{T3}$) представляет собой 3-гидрокси-3-(тетрагидропиран-4-ил)-проп-1-ин-1-ил, 3-гидрокси-3-фенил-проп-1-ин-1-ил, 3-гидрокси-3-(2-метил-тиазол-4-ил)-проп-1-ин-1-ил, 3-гидрокси-3-(1,3-диметил-пиразол-4-ил)-проп-1-ин-1-ил, 3-гидрокси-3-фенил-бут-1-ин-1-ил, 3-гидрокси-3-(1-метил-пиразол-3-ил)-бут-1-ин-1-ил, 3-гидрокси-3-(1,5-диметил-пиразол-3-ил)-бут-1-ин-1-ил, 3-гидрокси-3-(1-метил-пиразол-3-ил)-бут-1-ин-1-ил, 3-гидрокси-3-(пиримидин-2-ил)-бут-1-ин-1-ил, 3-гидрокси-3-(1-метил-пиразол-3-ил)-бут-1-ин-1-ил, 3-гидрокси-3-(3-фтор-фенил)-бут-1-ин-1-ил, 3-гидрокси-3-(6-метил-пиримидин-4-ил)-бут-1-ин-1-ил, 3-гидрокси-3-(пиридин-2-ил)-пент-1-ин-1-ил, 3-гидрокси-3-(6-метокси-пиридин-2-ил)-бут-1-ин-1-ил, 3-гидрокси-3-(6-метокси-пиридин-2-ил)-пент-1-ин-1-ил, 3-гидрокси-3-(4-метокси-фенил)-бут-1-ин-1-ил, или 3-гидрокси-3-(2-метокси-фенил)-бут-1-ин-1-ил]

48) Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к соединениям по любому из вариантов осуществления 38) - 42), где **A** является монозамещенным в *мета*-положении **A** относительно точки присоединения **A** к остальной части молекулы, где заместитель **A** является таким, как определено в варианте осуществления 42) или 46).

49) Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к соединениям по любому из вариантов осуществления 38) - 48), где **B** представляет собой фенил, который является монозамещенным в *пара*-положении относительно точки присоединения **B** к остальной части молекулы,

где заместитель выбирают из C_{1-5}-алкила (в особенности этил, *н*-пропила, изопропила или *трет*-бутила; в частности, изопропила).

[в частности, такой **B** представляет собой 4-этил-фенил, 4-пропил-фенил, 4-изопропил-фенил, 4-*трет*-бутил-фенил; в частности, 4-изопропил-фенил]

50) Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к соединениям по любому из вариантов осуществления 38) - 49), где $\mathbf{R^1}$ представляет собой C_{1-3}-алкил (в особенности метил).

51) Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к соединениям по любому из вариантов осуществления 38) - 50), где $\mathbf{R^2}$ представляет собой C_{1-4}-алкил (в особенности метил, этил, *н*-пропил, изопропил, *трет*-бутил или изобутил).

52) Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к соединениям в соответствии с вариантом осуществления 38), где

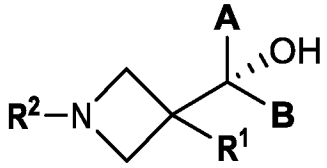
A представляет собой пиридинил (в особенности пиридин-3-ил), который является монозамещенным в *мета*-положении относительно точки присоединения **A** к остальной части молекулы, где заместитель представляет собой оксадиазолил (в особенности 1,2,4-оксадиазол-3-ил), который является монозамещенным, где заместитель представляет собой C_{1-4}-алкил, который является незамещенным или монозамещенным посредством гидрокси или C_{1-4}-алкокси (в особенности такой C_{1-4}-алкил, который является незамещенным или монозамещенным, представляет собой 1-гидрокси-1-метил-этил, 2-гидрокси-2-метил-пропил, или 2-гидрокси-1,1-диметил-этил);

B представляет собой фенил, который является монозамещенным в *пара*-положении относительно точки присоединения **B** к остальной части молекулы, где заместитель представляет собой C_{1-5}-алкил (в особенности изопропил);

$\mathbf{R^1}$ представляет собой C_{1-3}-алкил (в особенности метил); и

$\mathbf{R^2}$ представляет собой C_{1-4}-алкил (в особенности метил).

53) Другой вариант осуществления относится к соединениям по любому из вариантов осуществления 38) - 52), которые также являются соединениями формулы (IIp) (т.е. асимметричный атом углерода, к которому присоединены **A** и **B**, имеет абсолютную конфигурацию, изображенную в формуле (IIp))



Формула (IIp)

Понятно, что для **A**, представляющего собой пиридин-3-ил, пиримидин-5-ил, пиразин-2-ил или пиридазин-4-ил (в особенности пиридин-3-ил), асимметричный атом углерода, к которому присоединены **A** и **B**, как изображено в формуле (IIp), имеет абсолютную конфигурацию (R). В случае, когда **A** представляет собой пиридин-4-ил, асимметричный атом углерода, к которому присоединены **A** и **B**, как изображено в формуле (II), имеет абсолютную конфигурацию (S).

На основе зависимостей различных вариантов осуществления с 1) по 37), как раскрыто выше, таким образом, возможны и предполагаются следующие варианты осуществления, и посредством этого конкретно раскрыты в индивидуальной форме:

2+1, 3+1, 4+1, 11+1, 11+2+1, 11+3+1, 11+4+1, 12+11+1, 12+11+2+1, 12+11+3+1, 12+11+4+1, 13+11+1, 13+11+2+1, 13+11+3+1, 13+11+4+1, 14+11+1, 14+11+2+1, 14+11+3+1, 14+11+4+1, 15+11+1, 15+11+2+1, 15+11+3+1, 15+11+4+1, 16+1, 16+2+1, 16+3+1, 16+4+1, 17+16+1, 17+16+2+1, 17+16+3+1, 17+16+4+1, 18+16+1, 18+16+2+1, 18+16+3+1, 18+16+4+1, 19+16+1, 19+16+2+1, 19+16+3+1, 19+16+4+1, 20+1, 20+2+1, 20+3+1, 20+4+1, 21+20+1, 21+20+2+1, 21+20+3+1, 21+20+4+1, 22+20+1, 22+20+2+1, 22+20+3+1, 22+20+4+1, 23+1, 23+2+1, 23+3+1, 23+4+1, 23+5, 23+6, 23+7, 23+8, 23+9, 23+10, 23+11+1, 23+11+2+1, 23+11+3+1, 23+11+4+1, 23+12+11+1, 23+12+11+2+1, 23+12+11+3+1, 23+12+11+4+1, 23+13+11+1, 23+13+11+2+1, 23+13+11+3+1, 23+13+11+4+1, 23+14+11+1, 23+14+11+2+1, 23+14+11+3+1, 23+14+11+4+1, 23+15+11+1, 23+15+11+2+1, 23+15+11+3+1, 23+15+11+4+1, 23+16+1, 23+16+2+1, 23+16+3+1, 23+16+4+1, 23+17+16+1, 23+17+16+2+1, 23+17+16+3+1, 23+17+16+4+1, 23+18+16+1, 23+18+16+2+1, 23+18+16+3+1, 23+18+16+4+1, 23+19+16+1, 23+19+16+2+1, 23+19+16+3+1, 23+19+16+4+1, 23+20+1, 23+20+2+1, 23+20+3+1, 23+20+4+1, 23+21+20+1, 23+21+20+2+1, 23+21+20+3+1, 23+21+20+4+1, 23+22+20+1, 23+22+20+2+1, 23+22+20+3+1, 23+22+20+4+1, 26+1, 26+2+1, 26+3+1, 26+4+1, 26+5, 26+6, 26+7, 26+8, 26+9, 26+10, 26+11+1, 26+11+2+1,

26+11+3+1, 26+11+4+1, 26+12+11+1, 26+12+11+2+1, 26+12+11+3+1, 26+12+11+4+1, 26+13+11+1, 26+13+11+2+1, 26+13+11+3+1, 26+13+11+4+1, 26+14+11+1, 26+14+11+2+1, 26+14+11+3+1, 26+14+11+4+1, 26+15+11+1, 26+15+11+2+1, 26+15+11+3+1, 26+15+11+4+1, 26+16+1, 26+16+2+1, 26+16+3+1, 26+16+4+1, 26+17+16+1, 26+17+16+2+1, 26+17+16+3+1, 26+17+16+4+1, 26+18+16+1, 26+18+16+2+1, 26+18+16+3+1, 26+18+16+4+1, 26+19+16+1, 26+19+16+2+1, 26+19+16+3+1, 26+19+16+4+1, 26+20+1, 26+20+2+1, 26+20+3+1, 26+20+4+1, 26+21+20+1, 26+21+20+2+1, 26+21+20+3+1, 26+21+20+4+1, 26+22+20+1, 26+22+20+2+1, 26+22+20+3+1, 26+22+20+4+1, 26+23+1, 26+23+2+1, 26+23+3+1, 26+23+4+1, 26+23+5, 26+23+6, 26+23+7, 26+23+8, 26+23+9, 26+23+10, 26+23+11+1, 26+23+11+2+1, 26+23+11+3+1, 26+23+11+4+1, 26+23+12+11+1, 26+23+12+11+2+1, 26+23+12+11+3+1, 26+23+12+11+4+1, 26+23+13+11+1, 26+23+13+11+2+1, 26+23+13+11+3+1, 26+23+13+11+4+1, 26+23+14+11+1, 26+23+14+11+2+1, 26+23+14+11+3+1, 26+23+14+11+4+1, 26+23+15+11+1, 26+23+15+11+2+1, 26+23+15+11+3+1, 26+23+15+11+4+1, 26+23+16+1, 26+23+16+2+1, 26+23+16+3+1, 26+23+16+4+1, 26+23+17+16+1, 26+23+17+16+2+1, 26+23+17+16+3+1, 26+23+17+16+4+1, 26+23+18+16+1, 26+23+18+16+2+1, 26+23+18+16+3+1, 26+23+18+16+4+1, 26+23+19+16+1, 26+23+19+16+2+1, 26+23+19+16+3+1, 26+23+19+16+4+1, 26+23+20+1, 26+23+20+2+1, 26+23+20+3+1, 26+23+20+4+1, 26+23+21+20+1, 26+23+21+20+2+1, 26+23+21+20+3+1, 26+23+21+20+4+1, 26+23+22+20+1, 26+23+22+20+2+1, 26+23+22+20+3+1, 26+23+22+20+4+1, 26+24, 26+25, 28+1, 28+2+1, 28+3+1, 28+4+1, 28+5, 28+6, 28+7, 28+8, 28+9, 28+10, 28+11+1, 28+11+2+1, 28+11+3+1, 28+11+4+1, 28+12+11+1, 28+12+11+2+1, 28+12+11+3+1, 28+12+11+4+1, 28+13+11+1, 28+13+11+2+1, 28+13+11+3+1, 28+13+11+4+1, 28+14+11+1, 28+14+11+2+1, 28+14+11+3+1, 28+14+11+4+1, 28+15+11+1, 28+15+11+2+1, 28+15+11+3+1, 28+15+11+4+1, 28+16+1, 28+16+2+1, 28+16+3+1, 28+16+4+1, 28+17+16+1, 28+17+16+2+1, 28+17+16+3+1, 28+17+16+4+1, 28+18+16+1, 28+18+16+2+1, 28+18+16+3+1, 28+18+16+4+1, 28+19+16+1, 28+19+16+2+1, 28+19+16+3+1, 28+19+16+4+1, 28+20+1, 28+20+2+1, 28+20+3+1, 28+20+4+1, 28+21+20+1, 28+21+20+2+1, 28+21+20+3+1, 28+21+20+4+1, 28+22+20+1, 28+22+20+2+1, 28+22+20+3+1, 28+22+20+4+1, 28+23+1, 28+23+2+1, 28+23+3+1, 28+23+4+1, 28+23+5, 28+23+6, 28+23+7, 28+23+8, 28+23+9, 28+23+10, 28+23+11+1, 28+23+11+2+1, 28+23+11+3+1, 28+23+11+4+1,

28+23+12+11+1, 28+23+12+11+2+1, 28+23+12+11+3+1, 28+23+12+11+4+1, 28+23+13+11+1, 28+23+13+11+2+1, 28+23+13+11+3+1, 28+23+13+11+4+1, 28+23+14+11+1, 28+23+14+11+2+1, 28+23+14+11+3+1, 28+23+14+11+4+1, 28+23+15+11+1, 28+23+15+11+2+1, 28+23+15+11+3+1, 28+23+15+11+4+1, 28+23+16+1, 28+23+16+2+1, 28+23+16+3+1, 28+23+16+4+1, 28+23+17+16+1, 28+23+17+16+2+1, 28+23+17+16+3+1, 28+23+17+16+4+1, 28+23+18+16+1, 28+23+18+16+2+1, 28+23+18+16+3+1, 28+23+18+16+4+1, 28+23+19+16+1, 28+23+19+16+2+1, 28+23+19+16+3+1, 28+23+19+16+4+1, 28+23+20+1, 28+23+20+2+1, 28+23+20+3+1, 28+23+20+4+1, 28+23+21+20+1, 28+23+21+20+2+1, 28+23+21+20+3+1, 28+23+21+20+4+1, 28+23+22+20+1, 28+23+22+20+2+1, 28+23+22+20+3+1, 28+23+22+20+4+1, 28+24, 28+25, 28+26+1, 28+26+2+1, 28+26+3+1, 28+26+4+1, 28+26+5, 28+26+6, 28+26+7, 28+26+8, 28+26+9, 28+26+10, 28+26+11+1, 28+26+11+2+1, 28+26+11+3+1, 28+26+11+4+1, 28+26+12+11+1, 28+26+12+11+2+1, 28+26+12+11+3+1, 28+26+12+11+4+1, 28+26+13+11+1, 28+26+13+11+2+1, 28+26+13+11+3+1, 28+26+13+11+4+1, 28+26+14+11+1, 28+26+14+11+2+1, 28+26+14+11+3+1, 28+26+14+11+4+1, 28+26+15+11+1, 28+26+15+11+2+1, 28+26+15+11+3+1, 28+26+15+11+4+1, 28+26+16+1, 28+26+16+2+1, 28+26+16+3+1, 28+26+16+4+1, 28+26+17+16+1, 28+26+17+16+2+1, 28+26+17+16+3+1, 28+26+17+16+4+1, 28+26+18+16+1, 28+26+18+16+2+1, 28+26+18+16+3+1, 28+26+18+16+4+1, 28+26+19+16+1, 28+26+19+16+2+1, 28+26+19+16+3+1, 28+26+19+16+4+1, 28+26+20+1, 28+26+20+2+1, 28+26+20+3+1, 28+26+20+4+1, 28+26+21+20+1, 28+26+21+20+2+1, 28+26+21+20+3+1, 28+26+21+20+4+1, 28+26+22+20+1, 28+26+22+20+2+1, 28+26+22+20+3+1, 28+26+22+20+4+1, 28+26+23+1, 28+26+23+2+1, 28+26+23+3+1, 28+26+23+4+1, 28+26+23+5, 28+26+23+6, 28+26+23+7, 28+26+23+8, 28+26+23+9, 28+26+23+10, 28+26+23+11+1, 28+26+23+11+2+1, 28+26+23+11+3+1, 28+26+23+11+4+1, 28+26+23+12+11+1, 28+26+23+12+11+2+1, 28+26+23+12+11+3+1, 28+26+23+12+11+4+1, 28+26+23+13+11+1, 28+26+23+13+11+2+1, 28+26+23+13+11+3+1, 28+26+23+13+11+4+1, 28+26+23+14+11+1, 28+26+23+14+11+2+1, 28+26+23+14+11+3+1, 28+26+23+14+11+4+1, 28+26+23+15+11+1, 28+26+23+15+11+2+1, 28+26+23+15+11+3+1, 28+26+23+15+11+4+1, 28+26+23+16+1, 28+26+23+16+2+1, 28+26+23+16+3+1, 28+26+23+16+4+1, 28+26+23+17+16+1, 28+26+23+17+16+2+1, 28+26+23+17+16+3+1,

28+26+23+17+16+4+1, 28+26+23+18+16+1, 28+26+23+18+16+2+1, 28+26+23+18+16+3+1, 28+26+23+18+16+4+1, 28+26+23+19+16+1, 28+26+23+19+16+2+1, 28+26+23+19+16+3+1, 28+26+23+19+16+4+1, 28+26+23+20+1, 28+26+23+20+2+1, 28+26+23+20+3+1, 28+26+23+20+4+1, 28+26+23+21+20+1, 28+26+23+21+20+2+1, 28+26+23+21+20+3+1, 28+26+23+21+20+4+1, 28+26+23+22+20+1, 28+26+23+22+20+2+1, 28+26+23+22+20+3+1, 28+26+23+22+20+4+1, или 28+26+24, 28+26+25.

Изобретение относится к соединениям формулы (I), как определено в варианте осуществления 1), или к таким соединениям, дополнительно ограниченным характеристиками любого из вариантов осуществления 2) - 53), с учетом их соответствующих зависимостей; к их фармацевтически приемлемым солям; и к применению таких соединений в качестве лекарственных средств, особенно при лечении заболеваний или расстройств, в которые вовлечены рецепторы CCR6, как описано ниже.

Настоящее изобретение также включает меченые изотопами, в особенности, ^{2}H (дейтерием) меченые соединения формулы (I), причем такие соединения являются идентичными соединениям формулы (I) за исключением того, что один или каждый из нескольких атомов был заменен на атом, имеющий тот же самый атомный номер, но атомную массу, отличную от атомной массы, обычно встречаемой в природе. Меченые изотопами, в особенности, меченые ^{2}H (дейтерием) соединения формулы (I) и их соли включены в объем настоящего изобретения. Замещение водорода более тяжелым изотопом ^{2}H (дейтерий) может привести к большей метаболической стабильности, приводящей, например, к повышенному периоду полураспада *in vivo* или сниженным необходимым дозам, или может привести к сниженному ингибированию ферментов цитохрома P450, в результате чего, например, улучшается профиль безопасности. В одном варианте осуществления изобретения, соединения формулы (I) не являются мечеными изотопами, или они мечены только одним или несколькими атомами дейтерия. В подварианте осуществления, соединения формулы (I) вообще не являются мечеными изотопами. Меченые изотопами соединения формулы (I) можно получить по аналогии со способами, описанными в настоящей заявке далее, но с использованием пригодного изотопного варианта приемлемых реагентов или исходных веществ.

Если форма множественного числа использована для соединений, солей, фармацевтических композиций, заболеваний и т.п., это подразумевает также отдельное соединение, соль, фармацевтическую композицию, заболевание и т.п.

Любую ссылку на соединения формулы (I) в соответствии с вариантами осуществления 1) - 53) следует понимать как относящуюся также к солям (и особенно к фармацевтически приемлемым солям) таких соединений, если это уместно и целесообразно.

Термин «фармацевтически приемлемые соли» относится к солям, которые сохраняют необходимую биологическую активность соответствующего соединения и проявляют минимальные нежелательные токсикологические эффекты. Такие соли включают неорганические или органические соли присоединения кислоты и/или основания, в зависимости от наличия основных и/или кислотных групп в соединении, о котором идет речь. Для ссылки см., например, «Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use.», P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (Eds.), Wiley-VCH (2008) и «Pharmaceutical Salts and Co-crystals», Johan Wouters and Luc Quéré (изд.), RSC Publishing (2012).

Приведенные в настоящей заявке определения предназначены для единообразного применения к объекту изобретения, как определено в любом из вариантов осуществления 1) - 53), и, внеся необходимые изменения, по всему описанию и формуле изобретения, если не изложенное четко иное определение обеспечивает более широкое или более узкое определение. Понятно, что определение или предпочтительное определение термина или выражения определяет и может заменить соответствующий термин или выражение независимо от (и в сочетании с) любого определения или предпочтительного определения любого или всех других терминов или выражений, определенных в настоящей заявке.

Соединения формулы (I) могут включать в себя соединения с одним или несколькими центрами асимметрии, такими как один или несколько асимметричных атомов углерода, которые могут присутствовать как в (R)-, так и в (S)-конфигурации. Соединения формулы (I) могут дополнительно включать соединения с одной или несколькими двойными связями, которые могут присутствовать в Z-, а также E-конфигурации, и/или соединения с заместителями в кольцевой системе, которые могут присутствовать, относительно друг к другу, как в цис-, так и в транс-конфигурации. Таким

образом, соединения формулы (I) могут присутствовать в виде смесей стереоизомеров или предпочтительно в форме, обогащенной стереоизомерами, особенно в виде по существу чистых стереоизомеров. Смеси стереоизомеров можно разделить способами, известными специалисту в данной области.

В случае, если конкретное соединение (или общая структура) обозначено как (R)- или (S)-энантиомер, такое обозначение следует понимать как относящееся к соответствующему соединению (или общей структуре) в обогащенной, особенно по существу чистой, энантиомерной форме. Аналогичным образом, если конкретный асимметричный центр в соединении обозначен как находящийся в (R)- или (S)-конфигурации или как находящийся в определенной относительной конфигурации, такое обозначение следует понимать как относящееся к соединению, которое находится в обогащенной, особенно по существу чистой, форме относительно соответствующей конфигурации указанного асимметричного центра. По аналогии, цис- или транс-обозначения следует понимать как относящиеся к соответствующему стереоизомеру в обогащенной, особенно по существу чистой форме. Аналогичным образом, в случае, если конкретное соединение (или общая структура) обозначено как Z- или E-стереоизомер (или в случае, если определенная двойная связь в соединении обозначена как имеющая Z- или E-конфигурацию), такое обозначение должно быть понимается как относящееся к соответствующему соединению (или общей структуре) в обогащенной, особенно по существу чистой, стереоизомерной форме (или к соединению, которое находится в обогащенной, особенно по существу чистой форме в отношении соответствующей конфигурации двойной связи).

Термин «обогащенный», например, при использовании в контексте стереоизомеров, в контексте настоящего изобретения означает, что соответствующий стереоизомер присутствует в соотношении по меньшей мере 70:30, в особенности по меньшей мере 90:10 (т.е., с чистотой 70 мас.%, в особенности по меньшей мере 90 мас.%), по отношению к соответствующему другому стереоизомеру/совокупности соответствующих других стереоизомеров.

Термин «по существу чистый», при использовании в контексте стереоизомеров, в контексте настоящего изобретения означает, что соответствующий стереоизомер присутствует с чистотой 95 мас.%, в

особенности по меньшей мере 99 мас.%, по отношению к соответствующему другому стереоизомеру/совокупности соответствующих других стереоизомеров.

Соединения формулы (I) в соответствии с вариантами осуществления 1) - 53) и их фармацевтически приемлемые соли можно применять в качестве лекарственных средств, например, в виде фармацевтических композиций для энтерального (такого как в частности, перорального) или парентерального введения (включая местное нанесение или ингаляцию).

Получение фармацевтических композиций можно осуществлять способами, известными любому специалисту в данной области техники (см., например, Remington, *The Science и Practice of Pharmacy*, 21-е издание (2005), часть 5, «Pharmaceutical Manufacturing» [опубликовано Lippincott Williams & Wilkins]) путем введения описанных соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемых солей, по выбору в комбинации с другими терапевтически ценными веществами, в галеновую лекарственную форму вместе с приемлемым, нетоксическим, инертным, терапевтически совместимым твердыми или жидкими носителями и, при желании, обычными фармацевтическими адъювантами.

Всякий раз, когда для описания области числовых значений применяют слово «между», то его следует понимать как означающее то, что конечные точки указанного диапазона явно включены в диапазон. Например: если температурный диапазон описан между 40 °C и 80 °C, то это означает, что конечные точки 40 °C и 80 °C включены в диапазон; или если переменная определена как целое число между 1 и 4, это означает, что переменная представляет собой целое число 1, 2, 3 или 4.

Понятие «приблизительно» (или альтернативно «около»), которое находится перед числовым значением «X», если только оно не использовано в отношении температур, в настоящей заявке относится к интервалу, простирающемуся от X минус 10% X до X плюс 10% X, и предпочтительно к интервалу, простирающемуся от X минус 5% X до X плюс 5% X. В конкретном случае температур, понятие «около» (или альтернативно «около»), которое находится перед температурой «Y», в данной заявке относится к интервалу, простирающемуся от температуры Y минус 10°C до Y плюс 10°C, и предпочтительно к интервалу, простирающемуся от Y минус 5°C до Y плюс 5°C.

Соединения формулы (I), как определено выше, применимы для предупреждения или лечения различных заболеваний, состояний или

расстройств, облегчения которых достигают путем модулирования рецепторов CCR6. Такие заболевания, состояния или расстройства, в которые вовлечены рецепторы CCR6, могут быть определены как воспалительные и/или аутоиммунные заболевания, состояния или расстройства; и рак.

Соединения формулы (I), как определено выше, применимы для предупреждения или лечения различных заболеваний, состояний или расстройств облегчения которых достигают путем модулирования рецепторов CCR6. Такие заболевания, состояния или расстройства, в которые вовлечены рецепторы CCR6, могут быть определены как включающие в себя ревматоидный артрит; анкилозирующий спондилоартрит; спондилоартрит; псориаз; псориатический артрит; воспалительные заболевания кожи, такие как розацеа; болезнь Крона; язвенный колит; воспалительное заболевание кишечника; синдром раздраженного кишечника; болезнь сухого глаза; рассеянный склероз; системная красная волчанка; болезнь Шегрена; аутоиммунный гепатит; первичный склерозирующий холангит; задний увеит; аллергический конъюнктивит; аллергические заболевания желудочно-кишечного тракта; диабет I типа и эндометриоз; заболевания глазной поверхности, при которых были зарегистрированы повышенные уровни IL-17A, такие как дисфункция мейбомиевых желез; РТПХ; болезнь «трансплантат против хозяина»; аутоиммунный кератит; нитевидный кератит; синдром сухого глаза при ревматическом артрите; синдром сухого глаза без системного заболевания; синдром Стивенса-Джонсона; псориаз, включая бляшечный псориаз, каплевидный псориаз, обратный псориаз, пустулезный псориаз, эритродермический псориаз; аутоиммунный кератит; нитевидный кератит; аутоиммунный увеит; аллергический конъюнктивит; астма; аллергические заболевания желудочно-кишечного тракта; T1D; эндометриоз; дисфункция мейбомиевых желез; болезнь «трансплантат против хозяина»; ювенильный артрит; ювенильный ревматоидный артрит; ревматоидный артрит с системным началом; олигоартикулярный ревматоидный артрит; олигоартикулярный ювенильный ревматоидный артрит; полиартикулярный ревматоидный артрит; энтеропатический артрит; ювенильный синдром Рейтера; анкилозирующий спондилоартрит; ювенильный анкилозирующий спондилоартрит; синдром СЭА; реактивный артрит (реактивная артропатия); псориатическая артропатия; ювенильный энтеропатический артрит; ревматическая полимиалгия;

энтеропатический спондилит; ювенильный идиопатический артрит (ЮИА); ювенильный псориатический артрит; ювенильный ревматоидный артрит; ювенильный ревматоидный артрит с системным началом; острый панкреатит; хронический панкреатит; гигантоклеточный артериит; и вторичный остеоартрит от воспалительных заболеваний.

Кроме того, такие заболевания, состояния или расстройства, в которые вовлечены рецепторы CCR6, могут быть определены как включающие в себя рак, такой как рак кожи, т.е. меланома (поверхностно-распространяющаяся, узловатая, злокачественное лентиго и акральная лентигинозная меланома); прогрессирующая меланома; метастатическая меланома; карцинома из клеток Меркеля; саркома Капоши; базально-клеточная карцинома; плоскоклеточная карцинома; и предраковые поражения кожи, такие как актинический кератоз; рак легкого, включая мелкоклеточный и немелкоклеточный рак легкого (МКРЛ, НМКРЛ), такой как плоскоклеточный и неплоскоклеточный НМКРЛ; плевропульмональная бластома и трахеобронхиальные опухоли; рак мочевого пузыря, включая рак мочевого пузыря; уротелиально-клеточную карциному; мезотелиому; карциномы почек, включая почечно-клеточную карциному (ПКК), такую как светлоклеточная ПКК; папиллярная ПКК; хромофобная ПКК; несветлоклеточная ПКК; неклассифицированная ПКК; метастатическая почечно-клеточная карцинома; метастатическая почечная светлоклеточная карцинома; почечная паренхиматозная карцинома; рак желудочно-кишечного тракта, включая колоректальный рак; метастатический колоректальный рак; семейный аденоматозный полипоз (САП); рак прямой кишки; карцинома толстой кишки; колоректальная аденома; колоректальная аденокарцинома; метастазы колоректального рака в печень; наследственный неполипозный колоректальный рак; рак пищевода; рак желудка; запущенный рак желудка; рак желчного пузыря; холангиокарцинома; гепатоцеллюлярная карцинома; рак поджелудочной железы, такой как аденокарцинома поджелудочной железы или (адено)карцинома протоков поджелудочной железы; нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы; рак эндометрия; рак яичников; рак предстательной железы, включая резистентный к кастрации рак предстательной железы; опухоли головного мозга, включая метастазы в головной мозг, злокачественные глиомы, мультиформную глиобластому, медуллобластому, менингиомы, астроцитому; периферические нейроэктодермальные опухоли; олигоастроцитарные опухоли;

олигодендроглиомы; эпендимальные опухоли; анапластическая астроцитома; пилоцитарная астроцитома; краниофарингиома; опухоли спинного мозга; глиома ствола головного мозга; атипичная тератоидная/рабдоидная опухоль центральной нервной системы; медуллобластома; герминогенные опухоли центральной нервной системы; краниофарингиома; эпендимома; нейробластома; рак головы и шеи, такой как эстезионейробластома; рак шейки матки; распространенный рак шейки матки; рак молочной железы, включая нормальноподобный, базальноподобный, клаудино-низкий, HER2-положительный, люминальный-A, люминальный-B и трижды негативный рак молочной железы; рак молочной железы беременных и мужской рак молочной железы; опухоли полости рта; опухоли носоглотки; опухоли сердца; рак грудной клетки; лимфомы, такие как лимфома Ходжкина, неходжкинская лимфома, лимфома Беркитта; первичная внутриглазная B-клеточная лимфома; диффузная крупноклеточная B-клеточная лимфома; первичная медиастинальная крупноклеточная B-клеточная лимфома; лимфома лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистой оболочкой (MALT); желудочная MALT-лимфома; кожная T-клеточная лимфома; первичная лимфома центральной нервной системы; синдром Сезари и макроглобулинемия Вальденстрема; лейкоз, такой как острый лимфобластный лейкоз; острый миелоидный лейкоз; хронический лимфолейкоз; хронический миелогенный лейкоз; волосатоклеточный лейкоз; хронический миелоидный лейкоз; T-клеточный лейкоз взрослых; карциномы; аденокарциномы; карциному щитовидной железы, включая папиллярную карциному щитовидной железы и медуллярную карциному щитовидной железы, хориокарциному; саркомы, включая саркому Юинга; рак костей, такой как остеосаркома; остеосаркома высокой степени злокачественности; рабдомиосаркома; саркома Юинга; злокачественная фиброзная гистиоцитома кости; хордома; саркома мягких тканей; миелома; множественные миеломы; лабиальная карцинома; карцинома гортани; карцинома гортаноглотки; рак языка; рак слюнной железы; карцинома шейки матки; рак тела матки; карцинома эндометрия; карцинома хориона; карцинома яичка; мочевая карцинома; бронхиальная карцинома; базалиома; тератома; ретинобластома; меланома хориоидеи; семинома; хондросаркома; миосаркома; липосаркома; фибросаркома; плазмоцитома; гепатокарцинома; прогрессирующий рак печени; гастроинтестинальные стромальные опухоли; нейроэндокринные опухоли; рак

желчных протоков; рак аппендикса; карциноидная опухоль желудочно-кишечного тракта; карциноидная опухоль; опухоль островковых клеток; рак тонкой кишки; рак желудка; адренокортикальная карцинома; рак паращитовидной железы; параганглиома; феохромоцитома; опухоль гипофиза; рак полового члена; рак почечной лоханки и мочеточника; рак яичек; рак уретры; опухоль Вильмса; экстракраниальная герминогенная опухоль; внегонадная герминогенная опухоль; рак маточной трубы; гестационная трофобластическая опухоль; первичный перитонеальный рак; рак влагалища; рак вульвы; гипофарингеальный рак; рак гортани; папилломатозный рак; рак губы и полости рта; метастатический плоскоклеточный рак шеи; рак ротовой полости; рак носоглотки; рак ротоглотки; рак околоносовых пазух и полости носа и околоносовых пазух; рак паращитовидной железы; рак глотки; рак горла; хроническое миелопролиферативное новообразование; лангергансоклеточный гистиоцитоз; новообразование плазматических клеток; миелодиспластические синдромы; миелопролиферативное новообразование; карцинома срединного тракта; вирусно-индуцированные опухоли; и заболевания, включающие опосредованные CCR6 и/или CCL20 метастазы, хемотаксис, клеточную адгезию, трансэндотелиальную миграцию, клеточную пролиферацию и/или выживаемость.

В особенности, такие заболевания, состояния или расстройства, в которые вовлечены рецепторы CCR6, включают в себя ревматоидный артрит; анкилозирующий спондилоартрит; спондилоартрит; псориаз; псориатический артрит; воспалительные заболевания кожи, например, розацеа; болезнь Крона; язвенный колит; синдром раздраженного кишечника; воспалительное заболевание кишечника; болезнь сухого глаза; рассеянный склероз; системная красная волчанка; болезнь Шегрена; аутоиммунный гепатит; первичный склерозирующий холангит; псориаз, включая бляшечный псориаз, каплевидный псориаз, обратный псориаз, пустулезный псориаз, эритродермический псориаз; аутоиммунный кератит; нитевидный кератит; аутоиммунный увеит; аллергический конъюнктивит; астму; аллергические заболевания желудочно-кишечного тракта; диабет 1 типа (T1D); эндометриоз; дисфункция мейбомиевых желез; болезнь «трансплантат против хозяина»; лимфому, включая Т-клеточную лимфому и первичную медиастинальную В-клеточную лимфому; рак головного мозга, включая глиому и глиобластому; рак молочной железы, включая трижды

негативный рак молочной железы; колоректальный рак; гепатокарциному; карцинома почек; рак легкого, включая немелкоклеточный рак легкого и мелкоклеточный рак легкого; рак желудка; меланому, включая карциному из клеток Меркеля, кожную плоскоклеточную карциному и злокачественную меланому; рак мочевого пузыря; рак головы и шеи, включая плоскоклеточный рак головы и шеи; лимфома Ходжкина; рак шейки матки; рак эндометрия; рак толстой кишки; гастроинтестинальные стромальные опухоли; панкреатический рак; рак предстательной железы; лейкоз, включая острый миелоидный лейкоз; рак яичников; карциномы пищевода; мезотелиома; нейробластома; саркома, например, остеосаркома высокой степени злокачественности; астроцитома; миелома; уротелиальный рак; рак MSI-H или dMMR; рак прямой кишки; рак гортани; слюнная аденокарцинома; множественная миелома; холангиокарцинома; плоскоклеточный рак полости рта; рак щитовидной железы; и рак пищеводно-желудочного перехода.

В особенности, такой заболевания, состояния или расстройства, в которые вовлечены рецепторы CCR6, выбирают из таких как:

- воспалительные/аутоиммунные заболевания, состояния или расстройства такие как псориаз; псориатический артрит; ревматоидный артрит; анкилозирующий спондилоартрит; спондилоартрит; воспалительные заболевания кожи, например, розацеа; болезнь Крона; язвенный колит; синдром раздраженного кишечника; болезнь сухого глаза; рассеянный склероз; системная красная волчанка; болезнь Шегрена; аутоиммунный гепатит; и первичный склерозирующий холангит; в частности, псориаз или псориатический артрит; и/или
- рак, такой как лимфома (например, Т-клеточная лимфома); рак головного мозга (например, глиома или глиобластома); рак молочной железы; колоректальный рак; гепатокарциномы; карцинома почек; рак легких; и рак желудка.

Во избежание каких-либо сомнений, если соединения описаны как полезные для предупреждения или лечения определенных заболеваний, состояний или расстройств, такие соединения также подходят для применения в приготовлении лекарственного средства для предупреждения или лечения указанных заболеваний.

Настоящее изобретение также относится к способу предупреждения или лечения заболеваний, состояний или расстройств, упомянутых выше и/или ниже, включающему введение субъекту фармацевтически активного количества соединения, как описано выше и/или ниже, либо отдельно, либо в комбинации. с другими фармакологически активными соединениями и/или терапевтическими средствами.

Значение термина «предупреждение» можно также понимать как «профилактика».

Получение соединений формулы (I)

Еще одним аспектом изобретения является способ получения соединений формулы (I). Соединения в соответствии с формулой (I) по настоящему изобретению могут быть получены из коммерчески доступных или хорошо известных исходных материалов в соответствии со способами, описанными в экспериментальной части; аналогичными методами; или в соответствии с общей последовательностью реакций, описанной ниже. Оптимальные условия реакции могут варьироваться в зависимости от конкретных используемых реагентов или растворителей, но такие условия могут быть определены специалистом в данной области с помощью обычных процедур оптимизации. На приведенных ниже схемах общие группы A, B, R^1 и R^2 имеют значения, определенные для соединений формулы (I); число атомов углерода «n» равно 1. X представляет собой атом галогена, особенно хлора или брома. Значение общей группы R′ получено из соединений формулы (I) и/или приведенных в качестве примеров вариантов осуществления. Другие аббревиатуры, используемые в настоящей заявке, имеют явное определение или определены в экспериментальной части. В некоторых случаях описанные функциональные группы могут быть несовместимы со сборкой, показанной на схемах, и поэтому потребуется использование защитных групп (ЗГ). Применение защитных групп хорошо известно из уровня техники (см., например «Protective Groups in Organic Synthesis», T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, 1999). Для целей настоящего обсуждения, будет предполагаться, что такие защитные группы при необходимости находятся на своих местах. Полученные соединения также можно превратить в их соли, в особенности, фармацевтически приемлемые соли, с помощью способа, известного *per se*.

Общие пути получения:

Соединения формулы (I) могут быть получены исходя из промежуточного соединения формулы (A1), которое вступает в реакцию с гидрохлоридом N,O-диметилгидроксиламина в стандартных условиях (например, HATU, DIPEA, ДМФА) с получением амидного производного Вайнреба формулы (A2) (Схема A). При взаимодействии с соединением формулы (A3), где X представляет собой йод или бром, в присутствии *н*-бутиллития или *н*-гексиллития в ТГФ при температуре приблизительно -78°C, образуется кетоновое производное формулы (A4), которое может быть далее подвергнуто взаимодействию с соединением формулы (A5), где X представляет собой атом галогена, предпочтительно брома, аналогичным образом с использованием *н*-бутиллития или *н*-гексиллития в ТГФ при температуре приблизительно -78°C, с получением третичного промежуточного спиртового соединения формулы (A6). На этой стадии можно провести хиральное разделение с помощью ВЭЖХ над хиральной стационарной фазой с получением энантиомерно чистых промежуточных соединений формулы (A6). Отщепление защитной группы в стандартных условиях, таких как обработка HCl в диоксане в случае защитной группы Boc или обработка посредством Pd/C (50% воды) в EtOH или ЭА в атмосфере водорода в случае защитной группы Cbz, обеспечивает свободное производное NH формулы (A7). Стадию восстановительного аминирования можно проводить с альдегидом формулы (A8) или кетоном формулы (A9) в стандартных условиях, таких как использование $NaBH(OAc)_3$ или $NaBH_3CN$ в качестве восстановителя, в присутствии основания, такого как DIPEA или TEA, или в присутствии кислоты, такой как уксусная кислота, в растворителе, таком как ДХМ, MeOH, ТГФ или диоксан, или их смеси, и при температуре около КТ с получением соединений формулы (I). В качестве альтернативы, промежуточное соединение формулы (A7) можно сочетать с реагентом формулы (A10), где X представляет собой йод или бром, в присутствии основания, такого как TEA, DIPEA или Cs_2CO_3, в растворителе, таком как MeOH, ТГФ или ДМФА, и перемешивая при температуре от 0°C до 70°C. Кроме того, соединения формулы (I), где R^2 представляет собой циклопропил могут быть получены путем сочетания с (1-этоксициклопропокси)триметилсиланом, с использованием $NaBH(OAc)_3$ в присутствии AcOH в EtOH и при КТ. Для соединений формулы (I), где R^2 представляет собой *трет*-бутил, были использованы конкретные условия, которые полностью описаны в экспериментальной части (Пример 12).

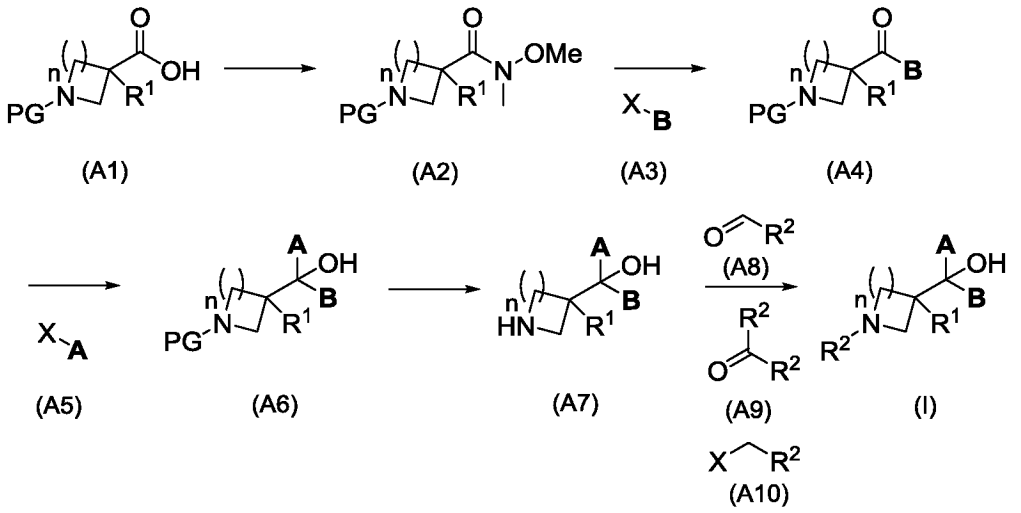


Схема A

В качестве альтернативы соединения формулы (I) могут быть получены по пути, описанному на схеме B. Защитная группа в промежуточном продукте (A4) может быть удалена, а свободный NH полученного промежуточного продукта (B1) может быть подвергнут взаимодействию с альдегидом структуры (A8), кетоном структуры (A9), реагентом формулы (A10) или (1-этоксициклопропокси)триметилсиланом, как описано ранее. Полученное промежуточное соединение формулы (B2) можно подвергнуть взаимодействию с соединением формулы (A5), где X представляет собой атом галогена, предпочтительно брома, в условиях, описанных на схеме A, с получением соединений формулы (I), или с использованием iPrMgCl-LiCl-опосредованного протокола обмена галоген-металл в присутствии LiCl в ТГФ и нагревании примерно при 60°C.

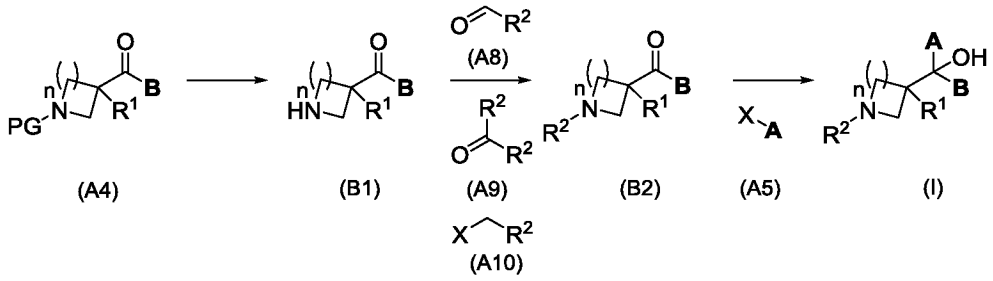


Схема B

В качестве альтернативы соединения формулы (I) могут быть получены с использованием тех же синтетических стратегий, которые описаны на схемах A

и B, с той разницей, что добавление соединения формулы (A5) выполняется перед добавлением соединения формулы (A3) в синтетической последовательности (Схема C) и с использованием тех же условий, о которых сообщалось ранее.

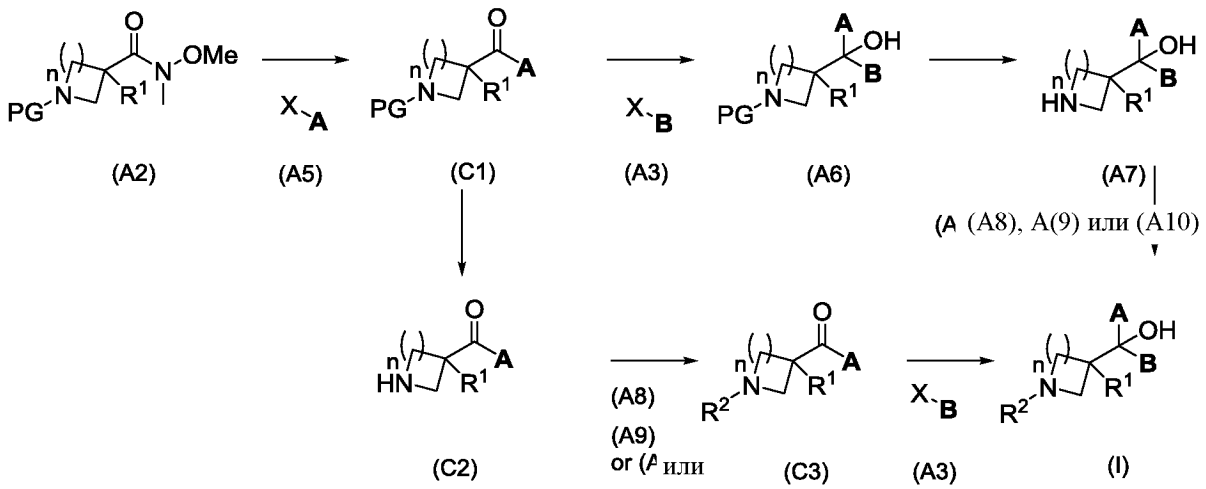


Схема C

Промежуточные соединения формулы (D1) (см. Схему D), где C и/или D представляют собой атом азота и R представляет собой защитную группу, или где C и/или D представляют собой атом азота и R представляет собой R^2, могут быть получены из соответствующего соединения формулы (A5), где **A** содержит циано группу в *мета* положении к атому галогена X, X представляет собой йод или бром, следуя пути, описанному на схеме A для синтеза промежуточных соединений формулы (A6), или формулы (I), соответственно. В качестве альтернативы, промежуточное соединение формулы (D1) может быть получено из соединения формулы (A5), где **A** содержит атом брома в мета положении к атому галогена X, X представляет собой йод или бром, и используя те же условия, что описаны выше. Атом брома может быть далее преобразован в цианогруппу с использованием цианида цинка, в присутствии цинка и $Pd_2(dba)_3$, с использованием лиганда, такого как 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен, в растворителе, таком как ДМФА и нагревая приблизительно при 150°C. Промежуточное соединение формулы (D1) может быть преобразовано в производное гидрокси-амидина формулы (D2) путем взаимодействия с гидрохлоридом гидроксиламина в растворителе, таком как EtOH или ДМСО, в

присутствии основания, такого как TEA или K_2CO_3, и при температуре между 80°C и 100°C. Полученное промежуточное соединение гидрокси-амидина (D2) может дополнительно взаимодействовать с карбоновой кислотой формулы (D3) для образования производного, содержащего оксадиазол формулы (D4), если R представляет собой защитную группу, или соединение формулы (I), если R представляет собой R^2, с применением реагента сочетания, такого как HATU, PyBOP, EDC, в сочетании с HOBt, CDI, в присутствии основания, такого как DIPEA или K_3PO_4, необязательно в присутствии молекулярных сит 3A, в растворителе, таком как диоксан, ДМСО или ДМФА, и нагревании при температуре между 80°C и 100°C. В качестве альтернативы, образование оксадиазольного кольца можно осуществлять за две стадии (i) сочетания с компонентом карбоновой кислоты формулы (D3), как описано ранее при КТ и (ii) нагревания при температуре между 80°C и 100°C в присутствии молекулярных сит 3A. Кроме того, соединение формулы (D2) можно подвергать взаимодействию с триметилортоформиатом, в присутствии трифторида бора и TEA, в растворителе, таком как DMA, и нагревании приблизительно при 50°C с получением соединения формулы (D4), где R' представляет собой водород. Промежуточное соединение формулы (D4) далее можно превратить в соединение формулы (I), следуя двухстадийному протоколу, описанному на Схеме A.

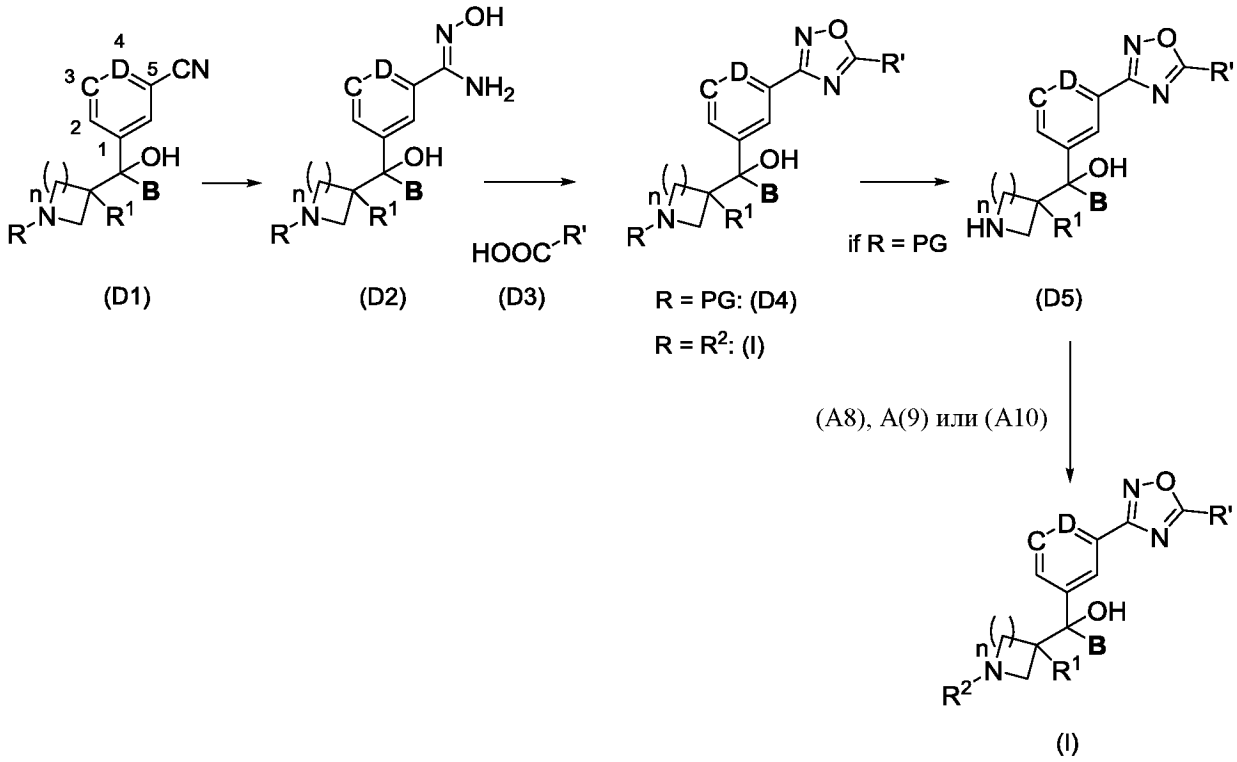


Схема D

Промежуточные соединения формулы (E1) (см. Схему E), где C и/или D представляют собой атом азота и R представляет собой защитную группу, или где C и/или D представляют собой атом азота и R представляет собой R^2, могут быть получены из соответствующего соединения формулы (A5), где **A** содержит защищенную кислотную функцию, такую как фрагмент *трет*-бутилкарбоновой кислоты в мета положении к атому галогена X, следуя пути, описанному на схеме A для синтеза промежуточных соединений формулы (A6), или соединений формулы (I), соответственно. Промежуточное соединение формулы (E1) может быть преобразовано в промежуточное соединение формулы (E3), где R представляет собой защитную группу, или в соединение формулы (I), где R представляет собой R^2, путем взаимодействия с производным гидроксиамидина формулы (E2) с использованием условий, описанных на Схеме (D). Производные гидроксиамидина формулы (E2), если они коммерчески недоступны, могут быть получены с использованием того же протокола, который описан на Схеме (D).

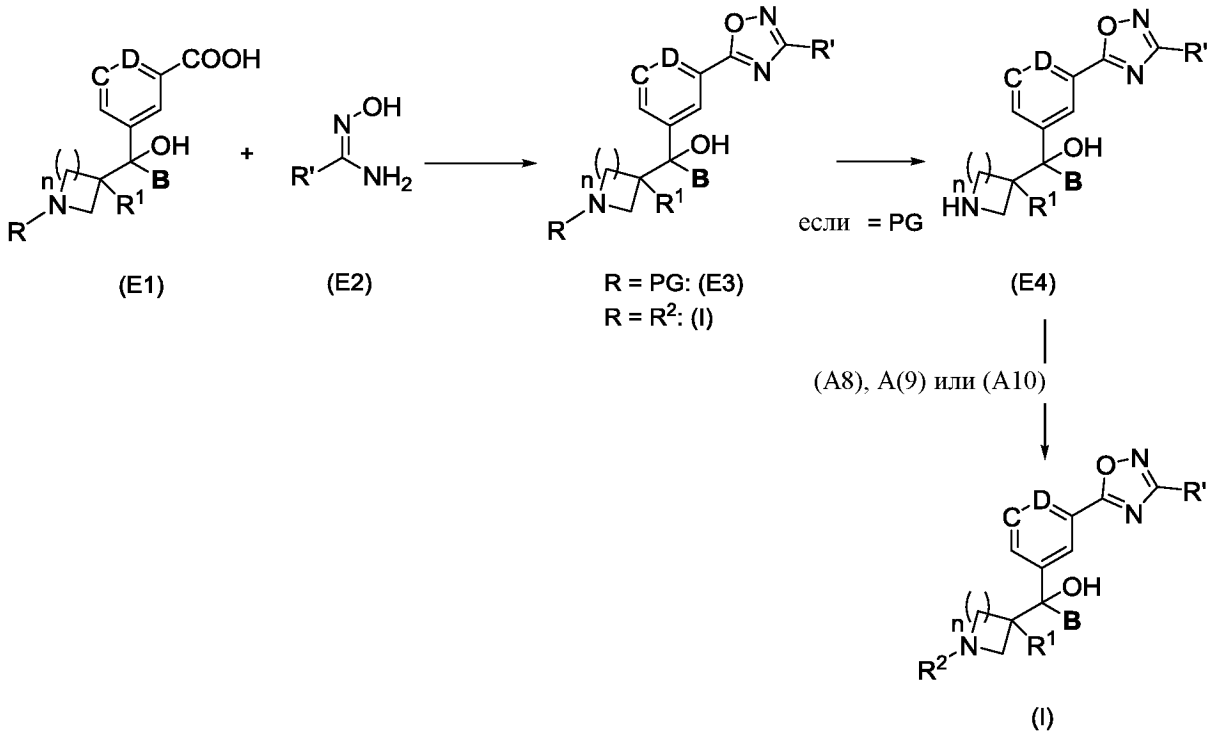


Схема E

Кроме того, промежуточные соединения формулы (D4) и (E3), где R представляет собой R^2, а R' содержит защищенную аминогруппу, могут быть преобразованы в соединения формулы (I) в соответствии с двухстадийным протоколом. Сначала, защищенная аминогруппа может быть отщеплена с использованием стандартных условий, таких как обработка посредством HCl в диоксане в случае защитной группы Boc. Полученное аминосодержащее промежуточное соединение может быть затем вовлечено в реакцию сочетания с хлорангидридным реагентом в присутствии основания, такого как DIPEA, в подходящем растворителе, таком как ТГФ; или с кислотосодержащим реагентом формулы (D3), используя HATU в качестве средства сочетания, в присутствии основания, такого как DBU, в подходящем растворителе, таком как ДМФА; или с сульфонилхлоридным реагентом в присутствии основания, такого как DIPEA, в подходящем растворителе, таком как ДХМ. В случае, если во время реакции сочетания наблюдали диацилирование, то последующая обработка посредством K_2CO_3 в MeOH может обеспечить желаемое соединение формулы (I).

Промежуточные соединения формулы (F1) (см. Схему F), где X представляет собой атом хлора, C представляет собой CH, и D представляет собой азот; или где X представляет собой атом хлора, C и D являются атомами

азота; или где X представляет собой атом брома, C представляет собой атом азота, и D является CH; могут быть получены по пути, описанному на схеме B, используя соответствующее производное формулы (A5).

Соединения формулы (I) могут быть получены путем взаимодействия промежуточного соединения формулы (F1), где X представляет собой атом брома, C представляет собой атом азота, и D представляет собой CH; или где X представляет собой атом хлора, и C и D являются атомами азота; с NH-содержащим реагентом формулы (F2), с применением стандартных условий для реакции типа Бухвальда с использованием палладиевого катализатора, такого как $Pd_2(dba)_3$, в присутствии лиганда, такого как Xantphos, RuPhos или BINAP, в присутствии основания, такого как NaOtBu, в толуоле, и нагревания при температуре приблизительно 100°C. В качестве альтернативы реакция сочетания может быть проведена с использованием медного катализатора, такого как CuI, в присутствии лиганда, такого как L-пролин, в присутствии основания, такого как K_2CO_3, в растворителе, таком как ДМСО и нагревания при температуре приблизительно 100°C.

Кроме того, соединения формулы (I) могут быть получены путем взаимодействия промежуточное соединение формулы (F1), где X представляет собой атом хлора, и C и D являются атомами азота; или где X представляет собой атом хлора, C представляет собой CH, и D представляет собой атом азота; с NH-содержащим реагентом формулы (F2), с применением стандартных условий для реакции типа ароматического нуклеофильного замещения, необязательно в присутствии основания, такого как DIPEA, и нагревания при температуре между 100°C и 150°C в растворителе, таком как *н*-бутанол, NMP, или диоксан.

Промежуточное соединение формулы (F1), где X представляет собой атом брома, C представляет собой атом азота, и D представляет собой CH; или где X представляет собой атом хлора, и C и D являются атомами азота; далее может вступать в реакцию с амидсодержащим реагентом формулы (F3), или с карбаматсодержащим реагентом формулы (F4), с использованием медного катализатора, такого как CuI, в присутствии лиганда, такого как N,N-диметилендиамин, в присутствии основания, такого как K_2CO_3, в растворителе, таком как диоксан, и нагревания при температуре приблизительно 110°C.

К тому же, промежуточное соединение формулы (F1), где X представляет собой атом хлора, C представляет собой CH, и D представляет собой азот; или где X представляет собой атом брома, C представляет собой азот, и D представляет собой CH; или где X представляет собой атом брома, и C и D представляют собой CH, может вступать в реакцию с содержащим алкин реагентом формулы (F5), с применением стандартных условий для реакции типа Соногаширы с использованием палладиевого катализатора, такого как $Pd(PPh_3)_4$, $Pd(OAc)_2$, или $PdCl_2(PPh_3)_2$, необязательно в сочетании с медным катализатором, таким как CuI, необязательно в присутствии лиганда, такого как PPh_3, в присутствии основания, такого как пиперидин, Et_2NH, или K_3PO_4, в растворителе, таком как ТГФ, ДМФА, или смеси ДМСО/толуол, и нагревания при температуре между 60°C и 80°C. Алкиновые (F5) реагенты либо коммерчески доступны, либо доступны посредством многостадийного синтеза, как описано в экспериментальной части.

Полученное алкинсодержащее соединение формулы (I) может быть дополнительно преобразовано гидрированием алкиновой функциональной группы в алкановую цепь с использованием Pd/C (50% воды) в EtOH или MeOH и в атмосфере водорода.

Кроме того, промежуточное соединение формулы (F1), где X представляет собой атом хлора, C представляет собой CH, и D является азотом; или где X представляет собой атом брома, C является азотом, и D представляет собой CH; или где X представляет собой атом брома, и C и D представляют собой CH может вступать в реакцию с бороновой кислотой или реагентом на основе сложного эфира бороновой кислоты формулы (F6) с применением стандартных условий для реакции типа Сузуки с использованием палладиевого катализатора, такого как $Pd(PPh_3)_4$, $Pd(dppf)_2Cl_2$ или $PdCl_2(PPh_3)_2$, в присутствии основания, такого как Na_2CO_3 или K_3PO_4, в растворителе, таком как смесь MeCN/вода, DME/вода или диоксан/вода, и нагревания при температуре приблизительно 80°C.

Промежуточное соединение формулы (F1), где X представляет собой бром может быть преобразован борилированием Мияуры с применением стандартных условий в соответствующую бороновую кислоту или сложный эфир формулы (F10) и последующей обработкой реагентом формулы (F9) в реакции типа Сузуки, как описано ранее.

К тому же, промежуточное соединение формулы (F1), где X представляет собой атом хлора, C представляет собой CH, и D является азотом; или где X представляет собой атом брома, C является азотом, и D представляет собой CH может реагировать с реагентом алкилцинка формулы (F7) с применением стандартных условий для реакции типа Негиши с использованием палладиевого катализатора, такого как $Pd(dppf)_2Cl_2$, в растворителе, таком как толуол, и нагревания при температуре приблизительно 70°C.

Кроме того, соединения формулы (I) могут быть получены путем взаимодействия промежуточного соединения формулы (F1), где X представляет собой атом хлора, C представляет собой CH, и D представляет собой атом азота, со спиртовым реагентом формулы (F8), с применением стандартных условий для реакции типа ароматического нуклеофильного замещения, в присутствии основания, такого как NaH, и нагревания при температуре между 100°C и 110°C, необязательно в растворителе, таком как диоксан.

Специалисту в данной области должно быть понятно, что стадии, описанные на схеме (F), можно проводить с защищенным азетидиновым кольцом (n=1) перед введением группы R^2 и в соответствии с двухстадийным протоколом из промежуточного соединения (A6), описанного на Схеме (A), с получением соединений формулы (I).

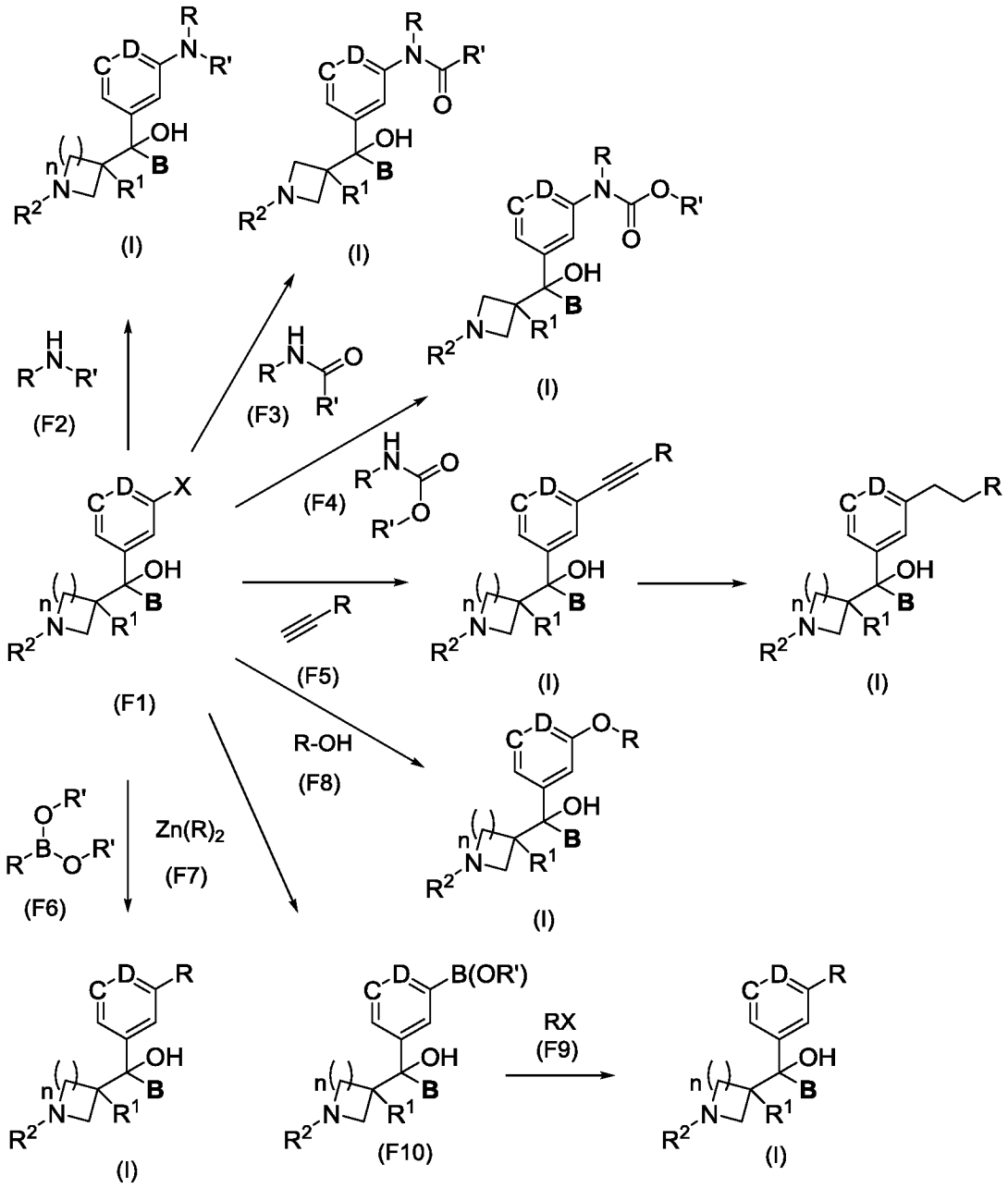


Схема F

Промежуточные соединения формулы (G1) (см. Схему G), где C представляет собой CH, и D представляет собой атом азота; или где C представляет собой атом азота, и D означает CH, могут быть получены согласно пути, описанному на Схеме B с использованием соответствующего производного формулы (A5), которое содержит защищенную фенольную группу в форме бензилокси- или метилокси-функциональной группы. Снятие защиты с использованием Pd/C в EtOH в атмосфере водорода или 2-диэтиламино-

этантиола и KOtBu в ДМФА, соответственно, обеспечивает промежуточные соединения формулы (G1). Такие промежуточные соединения формулы (G1) могут быть преобразованы в соединения формулы (I) путем проведения реакции типа Мицунобу с гидроксисодержащим производным формулы (G2), используя такие условия, как цианометилтрибутилфосфоран в толуоле и нагревание при температуре около 110 °C. Специалисту в данной области должно быть понятно, что реакцию Мицунобу можно проводить с защищенным азетидиновым кольцом (n=1) до введения группы R^2, и следуя последовательности синтеза промежуточного соединения (A6), описанной на схеме (A)) с получением соединений формулы (I).

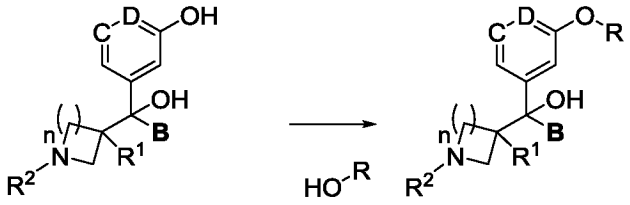


Схема G

Промежуточные соединения формулы (A5) (см. Схему H), где C представляет собой CH, и D представляет собой атом азота; или где C представляет собой атом азота, и D представляет собой CH можно получить с помощью двухстадийной процедуры: (i) обработка соответствующего нитрила формулы (H1) гидрохлоридом гидроксиламина в растворителе, таком как EtOH или ДМСО, в присутствии основания, такого как K_2CO_3 или TEA, и при температуре между 80°C и 100°C и (ii) последующей обработки полученного гидроксиамидинового производного формулы (H2) карбоновой кислотой формулы (D3) с использованием агента сочетания, такого как HATU, PyBOP, EDC в сочетании с HOBt или CDI, в возможном присутствии основания, такого как DIPEA или K_3PO_4, в растворителе, таком как диоксан, ДМФА или ДМСО, и нагревания при температуре между 80°C и 100°C.

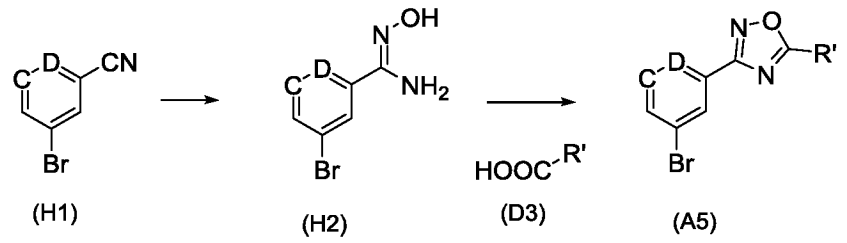


Схема H

Промежуточные соединения формулы (J1) (см. Схему J) могут быть получены по пути, описанному на схеме A с использованием соответствующего производного формулы (A3), которое содержит бром-фенильную группу. Такие промежуточные соединения формулы (J1) могут быть преобразованы в соединения формулы (I), где R представляет собой соответствующую группу C_{1-5}-алкила, C_{1-4}-фторалкила или C_{2-4}-алкенила перекрестным сочетанием Сузуки с соединениями бора формулы (J2), где R представляет собой соответствующую группу C_{1-5}-алкила, C_{1-3}-алкокси-C_{1-4}-алкила, C_{1-4}-фторалкила, C_{2-4}-алкенила и BX представляет собой BF_3K, Bpin или $B(OH)_2$ в присутствии подходящего палладиевого катализатора, такого как cataCXium®A Pd G3 и подходящего основания, такого как Cs_2CO_3 и нагревания в подходящем растворителе, таком как смесь толуола и воды при температурах приблизительно 100°C.

В качестве альтернативы промежуточные соединения формулы (J1) могут быть преобразованы в промежуточное соединение формулы (J3) борилированием Мияуры с применением стандартных условий, таких как обработка бис(пинаколато) дибороном в присутствии подходящего палладиевого катализатора, такого как $Pd(dppf)Cl_2$.ДХМ и походящего основания, такого как KOAc и нагревания в подходящем растворителе, таком как диоксан при температурах приблизительно 80°C.

Такие промежуточные соединения формулы (J3) могут быть преобразованы в соединения формулы (I), где R представляет собой группу трифторметильную группу, путем перфторалкилирования, катализируемого медью, с реагентом трифторметилирования формулы (J4), таким как $(phen)CuCF_3$, в необязательном присутствии подходящего основания, такого как KF и нагревания в подходящем растворителе, таком как ДМФА при температурах приблизительно 50°C.

В качестве альтернативы, промежуточные соединения формулы (J3) могут быть преобразованы в соединения формулы (I), где R представляет собой группу

C_{1-3}-алкокси или C_{3-5}-циклоалкокси посредством двухстадийной процедуры: (i) обработка водн. раствором пероксида водорода в присутствии NaOH в растворителе, таком как ТГФ при температурах от 0°C до КТ и (ii) последующая обработка полученного фенольного промежуточного соединения формулы (J5) с соответствующим C_{1-3}-алкилом или C_{3-5}-циклоалкилгалогенидом формулы (J6) в присутствии подходящего основания, такого как K_2CO_3 и при нагревании в подходящем растворителе, таком как ДМФА при температурах приблизительно 100°C.

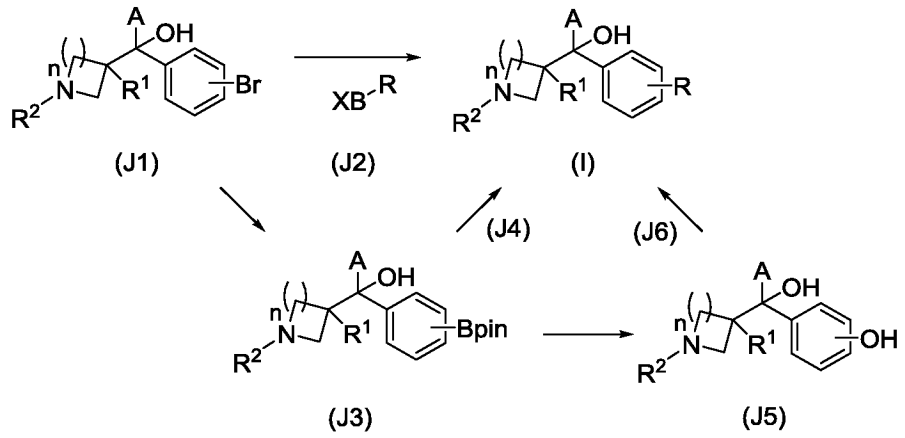


Схема J

Реагенты формулы (A3), (A5), (A8), (A9), (D3), (E2), (F2) - (F9), (G2), (J2), (J4) и (J6) либо коммерчески доступны, либо могут быть синтезированы в соответствии с опубликованными протоколами.

Всякий раз, когда соединения формулы (I) получают в виде смесей энантиомеров, энантиомеры могут быть разделены с использованием способов, известных специалисту в данной области: например, путем образования и разделения диастереомерных солей или с помощью ВЭЖХ над хиральной неподвижной фазой. Разделение энантиомеров можно проводить на стадии промежуточного соединения (A6) или с соединениями формулы (I).

Экспериментальная часть:

Сокращения (используемые здесь и в описании выше):

Ac	ацетил
водн.	водный
BINAP	(2,2′-бис(дифенилфосфино)-1,1′-бинафтил)
Boc	*трет*.-бутилоксикарбонил
BSA	бычий сывороточный альбумин

Рассол насыщенный водный раствор NaCl

Bu бутил

cataCXium®A Pd G3 мезилат[(ди(1-адамантил)-*н*-бутилфосфин)-2-(2′-амино-1,1′-бифенил)]палладий(II)

Cbz бензилоксикарбонил

КХ колоночная хроматография на силикагеле

CDI 1,1'-карбонилдиимидазол

ОК объем колонки

Dba дибензилиденацетон

ДХМ дихлорметан

DBU 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен

DIPEA *N*-этилдиизопропиламин

DMA *N*,*N*-Диметилацетамид

DME 1,2-диметоксиэтан

DMAP 4-диметиламинофенол

DMEM среда Игла, модифицированная по Дульбекко

ДМФА диметилформамид

DMP периодинан Десса-Мартина

ДМСО диметилсульфоксид

Dppf 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен

ЭА этилацетат

EDC 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид

экв. эквивалент

Et этил

FBS фетальная телячья сыворотка

FLIPR флуоресцентный визуализирующий считывающий планшет

Fluo-8-AM ацетилоксиметил 2-[*N*-[2-(ацетилоксиметокси)-2-оксоэтил]-4-[3-(ацетилоксиметокси)-6-оксоксантен-9-ил]-2-[2-[2-[бис[2-(ацетилоксиметокси)-2-оксоэтил]амино]фенокси]этокси]анилино]ацетат

ч. час(ы)

HATU 2-(7-Аза-1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуроний

HEK эмбриональная почка человека

Геп гептан

HOBt гидроксибензотриазол

ВВ	высокий вакуум
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
ЖХ	жидкостная хроматография
LiHMDS	литий-бис(триметилсилил)амид
М	молярность [моль $л^{-1}$]
Me	метил
МС	масс-спектрометрия
мин	минута(ы)
MTBE	метил-*трет*-бутиловый эфир
NMP	N-метил-2-пирролидон
ЯМР	спектроскопия ядерного магнитного резонанса
орг.	органический
Pd/C	палладий на угле
PG	защитная группа
Ph	фенил
phen	фенантролин
pin	пинакол
Преп	препаративная
PyBOP	(бензотриазол-1-илокси)трипирролидинофосфония гексафторфосфат
об./мин.	обороты в минуту
КТ	комнатная температура
RuPhos	2-дициклогексилфосфино-2′,6′-диизопропоксибифенил
нас.	насыщенный
t	*трет*
TBAF	тетрабутиламмония фторид
TEA	триэтиламин
ТФУ	трифторуксусная кислота
ТГФ	тетрагидрофуран
ТСХ	тонкослойная хроматография
Ву	время удерживания
СЭЖХ	сверхэффективная жидкостная хроматография
Xantphos	4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен

I. Химия

Нижеследующие примеры иллюстрируют получение соединений в соответствии с изобретением, но не ограничивают объем его притязаний.

Общие положения: Все температуры указаны в градусах Цельсия (°C). Если специально не указано иное, то реакции осуществляли при КТ в атмосфере аргона в высушенной пламенем круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой.

Используемые методы характеризации:

Значения ЖХ-МС времени удерживания получали, используя следующие условия элюирования:

I) ЖХ-МС (A):

Колонка Zorbax RRHD SB-Водн, 1.8 μм, 2.1x50 мм, термостатированная при 40°C. Два растворителя для элюирования были следующими: растворитель A= вода + 0,04% ТФУ; растворитель B = MeCN. Скорость потока элюента составляла 0,8 мл/мин и характеристики соотношения компонентов элюирующей смеси в функции времени t от начала элюирования были такими, как обобщено в таблице ниже (линейный градиент, используемый между двумя последовательными временными точками):

t (мин)	0	1.2	1.9	2.1
Растворитель A (%)	95	5	5	95
Растворитель B (%)	5	95	95	5

II) ЖХ-МС (B):

Колонка Acquity СЭЖХ CSH C18 1.7 μм, 2.1x50 мм от Waters, термостатированная при 60°C. Два растворителя для элюирования были следующими: растворитель A= вода + 0,05% HCOOH; растворитель B = MeCN + 0,045% HCOOH. Скорость потока элюента составляла 1 мл/мин и характеристики соотношения компонентов элюирующей смеси в функции времени t от начала элюирования были такими, как обобщено в таблице ниже (линейный градиент, используемый между двумя последовательными временными точками):

t (мин)	0	2.0	2.1
Растворитель A (%)	98	2	98
Растворитель B (%)	2	98	2

Хиральную СФХ или ВЭЖХ времени удерживания получали, используя следующие условия элюирования:

I) Хиральная СФХ (A):

Использовали колонку CHIRALCEL OD-H, 5 мкм, 4.6x250 мм, термостатированную при 40°C. Два растворителя для элюирования были следующими: растворитель A= CO_2; растворитель B = MeOH. Скорость потока элюента составляла 4 мл/мин, продолжительность цикла составляла 5 мин, а пропорция изократического растворителя составляла 92% (A) / 8% (B).

II) Хиральная СФХ (B):

Использовали CHIRALCEL OZ-H, 5 μм, 4.6x250 мм колонку, термостатированную при 40°C. Два растворителя для элюирования были следующими: растворитель A= CO_2; растворитель B = MeOH + 0,1% DEA. Скорость потока элюента составляла 4 мл/мин, продолжительность цикла составляла 4 мин., а пропорция изократического растворителя составляла 85% (A) / 15% (B).

III) Хиральная СФХ (C):

Использовали колонку CHIRALPAK AD-H, 5 μм, 4,6x250 мм, термостатированную при 40°C. Два растворителя для элюирования были следующими: растворитель A= CO_2; растворитель B = EtOH. Скорость потока элюента составляла 4 мл/мин, продолжительность цикла составляла 3 мин., а пропорция изократического растворителя составляла 80% (A) / 20% (B).

IV) Хиральная СФХ (D):

Использовали колонку CHIRALPAK IB, 5 μм, 4,6x250 мм, термостатированную при 40°C. Два растворителя для элюирования были следующими: растворитель A= CO_2; растворитель B = EtOH. Скорость потока элюента составляла 4 мл/мин, продолжительность цикла составляла 5 мин., а пропорция изократического растворителя составляла 85% (A) / 15% (B).

V) Хиральная СФХ (E):

Использовали колонку CHIRALPAK IC, 5 μм, 4.6x250 мм, термостатированную при 40°C. Два растворителя для элюирования были следующими: растворитель A= CO_2; растворитель B = MeOH + 0,1% DEA. Скорость потока элюента составляла 4 мл/мин, продолжительность цикла составляла 5 мин., а пропорция изократического растворителя составляла 60% (A) / 40% (B).

VI) Хиральная СФХ (F):

Использовали колонку CHIRALPAK IB, 5 μм, 4.6x250 мм, термостатированную при 40°C. Два растворителя для элюирования были следующими: растворитель A= CO_2; растворитель B = MeOH. Скорость потока элюента составляла 4 мл/мин, продолжительность цикла составляла 4 мин., а пропорция изократического растворителя составляла 90% (A) / 10% (B).

VII) Хиральная СФХ (G):

Использовали колонку CHIRALPAK AD-H, 5 μм, 4.6x250 мм, термостатированную при 40°C. Два растворителя для элюирования были следующими: растворитель A= CO_2; растворитель B = EtOH. Скорость потока элюента составляла 4 мл/мин, продолжительность цикла составляла 4 мин., а пропорция изократического растворителя составляла 75% (A) / 25% (B).

VIII) Хиральная СФХ (H):

Использовали колонку CHIRALCEL OZ-H, 5 μм, 4.6x250 мм, термостатированную при 40°C. Два растворителя для элюирования были следующими: растворитель A= CO_2; растворитель B = MeOH + 0,1% DEA. Скорость потока элюента составляла 4 мл/мин, продолжительность цикла составляла 5 мин., а пропорция изократического растворителя составляла 85% (A) / 15% (B).

IX) Хиральная СФХ (I):

Использовали колонку CHIRALCEL OD-H, 5 μм, 4.6x250 мм, термостатированную при 40°C. Два растворителя для элюирования были следующими: растворитель A= CO_2; растворитель B = MeOH. Скорость потока элюента составляла 4 мл/мин, продолжительность цикла составляла 3,5 мин., а пропорция изократического растворителя составляла 90% (A) / 10% (B).

X) Хиральная СФХ (J):

Использовали колонку CHIRALPAK AD-H, 5 μм, 4.6x250 мм, термостатированную при 40°C. Два растворителя для элюирования были следующими: растворитель A= CO_2; растворитель B = MeCN/EtOH 1/1 + 0,1% DEA. Скорость потока элюента составляла 4 мл/мин, продолжительность цикла составляла 5 мин., а пропорция изократического растворителя составляла 75% (A) / 25% (B).

XI) Хиральная СФХ (K):

Использовали колонку CHIRALPAK AC-H, 5 μм, 4.6x250 мм, термостатированную при 40°C. Два растворителя для элюирования были следующими: растворитель A= CO_2; растворитель B = MeCN/EtOH + 0,1% DEA. Скорость потока элюента составляла 4 мл/мин, продолжительность цикла составляла 3 мин., а пропорция изократического растворителя составляла 70% (A) / 30% (B).

XII) Хиральная СФХ (L):

Использовали колонку CHIRALCEL OD-H, 5 μм, 4.6x250 мм, термостатированную при 40°C. Два растворителя для элюирования были следующими: растворитель A= CO_2; растворитель B = MeOH + 0,1% DEA. Скорость потока элюента составляла 4 мл/мин, продолжительность цикла составляла 5 мин., а пропорция изократического растворителя составляла 85% (A) / 15% (B).

XIII) Хиральная СФХ (M):

Использовали колонку CHIRALPAK AD-H, 5 μм, 4.6x250 мм, термостатированную при 40°C. Два растворителя для элюирования были следующими: растворитель A= CO_2; растворитель B = EtOH + 1% DEA. Скорость потока элюента составляла 4 мл/мин, продолжительность цикла составляла 3 мин., а пропорция изократического растворителя составляла 75% (A) / 25%(B).

XIV) Хиральная СФХ (N):

Использовали REGIS (R,R) Whelk-O1, 5 μм, 4.6x250 мм колонку, термостатированную при 40°C. Два растворителя для элюирования были следующими: растворитель A= CO_2; растворитель B = ДХМ/MeOH 1/1 + 0,1% DEA. Скорость потока элюента составляла 4 мл/мин, продолжительность цикла

составляла 5 мин., а пропорция изократического растворителя составляла 70% (A) / 30% (B).

XV) Хиральная СФХ (O):

Использовали колонку CHIRALPAK ID, 5 μм, 4.6x250 мм, термостатированную при 40°C. Два растворителя для элюирования были следующими: растворитель A= CO_2; растворитель B = MeCN/EtOH 1/1 + 0,1% DEA. Скорость потока элюента составляла 4 мл/мин, продолжительность цикла составляла 5 мин., а пропорция изократического растворителя составляла 65% (A) / 35% (B).

XVI) Хиральная СФХ (P):

Использовали колонку CHIRALPAK IB, 5 μм, 4.6x250 мм, термостатированную при 40°C. Два растворителя для элюирования были следующими: растворитель A= CO_2; растворитель B = MeOH+0,1% DEA. Скорость потока элюента составляла 4 мл/мин, продолжительность цикла составляла 5 мин., а пропорция изократического растворителя составляла 90% (A) / 10% (B).

XVII) Хиральная СФХ (Q):

Использовали колонку CHIRALPAK IB, 5 μм, 4.6x250 мм, термостатированную при 40°C. Два растворителя для элюирования были следующими: растворитель A= CO_2; растворитель B = MeOH. Скорость потока элюента составляла 4 мл/мин, продолжительность цикла составляла 2,50 мин., а пропорция изократического растворителя составляла 80% (A) / 20% (B).

XVIII) Хиральная СФХ (R):

Использовали колонку CHIRALPAK IH, 5 μм, 4.6x250 мм, термостатированную при 40°C. Два растворителя для элюирования были следующими: растворитель A= CO_2; растворитель B = MeCN + EtOH 1/1. Скорость потока элюента составляла 4 мл/мин, продолжительность цикла составляла 5 мин., а пропорция изократического растворителя составляла 85% (A) / 15% (B).

XIX) Хиральная ВЭЖХ (S):

Использовали колонку CHIRALPAK AY-H, 5 μм, 4.6x250 мм, термостатированную при 25°C. Два растворителя для элюирования были следующими: растворитель A= Гепт; растворитель B = 2-Пропанол. Скорость

потока элюента составляла 1 мл/мин, продолжительность цикла составляла 15 мин., а пропорция изократического растворителя составляла 80% (A) / 20% (B).

XX) Хиральная СФХ (T):

Использовали колонку CHIRALPAK IH, 5 μм, 4.6x250 мм, термостатированную при 40°C. Два растворителя для элюирования были следующими: растворитель A= CO_2; растворитель B = Гепт + EtOH 1/1. Скорость потока элюента составляла 4 мл/мин, продолжительность цикла составляла 5 мин., а пропорция изократического растворителя составляла 85% (A) / 15% (B).

XXI) Хиральная СФХ (U):

Использовали колонку CHIRALCEL OD-H, 5 μм, 4.6x250 мм, термостатированную при 40°C. Два растворителя для элюирования были следующими: растворитель A= CO_2; растворитель B = EtOH. Скорость потока элюента составляла 4 мл/мин, продолжительность цикла составляла 2,5 мин., а пропорция изократического растворителя составляла 80% (A) / 20% (B).

XXII) Хиральная СФХ (V):

Использовали колонку CHIRALPAK AD-H, 5 μм, 4.6x250 мм, термостатированную при 40°C. Два растворителя для элюирования были следующими: растворитель A= CO2; растворитель B = EtOH. Скорость потока элюента составляла 4 мл/мин, продолжительность цикла составляла 5 мин., а пропорция изократического растворителя составляла 85% (A) / 15% (B).

XXIII) Хиральная СФХ (W):

Использовали колонку CHIRALPAK AD-H, 5 μм, 4.6x250 мм, термостатированную при 40°C. Два растворителя для элюирования были следующими: растворитель A= CO_2; растворитель B = EtOH. Скорость потока элюента составляла 4 мл/мин, продолжительность цикла составляла 3,5 мин., а пропорция изократического растворителя составляла 90% (A) / 10% (B).

XXIV) Хиральная ВЭЖХ (X):

Использовали колонку CHIRALCEL OD-H, 5 μм, 4.6x250 мм колонку, термостатированную при 25°C. Два растворителя для элюирования были следующими: растворитель A= Гептан; растворитель B = EtOH. Скорость потока элюента составляла 0,8 мл/мин, продолжительность цикла составляла 20 мин., а пропорция изократического растворителя составляла 80% (A) / 20% (B).

XXV) Хиральная ВЭЖХ (Y):

Использовали колонку CHIRALPAK IG, 5 μм, 4.6x250 мм, термостатированную при 25°C. Два растворителя для элюирования были следующими: растворитель A= Гепт + 0.05%DEA; растворитель B = MeOH/EtOH 1/1 + 0.05%DEA. Скорость потока элюента составляла 1 мл/мин, продолжительность цикла составляла 15 мин., а пропорция изократического растворителя составляла 30% (A) / 70% (B).

XXVI) Хиральная СФХ (Z):

Использовали колонку CHIRALCEL OD-H, 5 μм, 4.6x250 мм, термостатированную при 40°C. Два растворителя для элюирования были следующими: растворитель A= CO_2; растворитель B = MeOH. Скорость потока элюента составляла 4 мл/мин, продолжительность цикла составляла 2,5 мин., а пропорция изократического растворителя составляла 75% (A) / 25% (B).

XXVII) Хиральная СФХ (AA):

Использовали колонку (R,R) Whelk-O1, 5 μм, 4.6x250 мм, термостатированную при 40°C. Два растворителя для элюирования были следующими: растворитель A= CO_2; растворитель B = MeCN/iPrOH 1/1. Скорость потока элюента составляла 4 мл/мин, продолжительность цикла составляла 3,5 мин., а пропорция изократического растворителя составляла 80% (A) / 20% (B).

XXVIII) Хиральная СФХ (AB):

Использовали колонку Chiralpak AD-H, 5 μм, 4.6x250 мм, термостатированную при 40°C. Два растворителя для элюирования были следующими: растворитель A= CO_2; растворитель B = MeOH. Скорость потока элюента составляла 4 мл/мин, продолжительность цикла составляла 3,5 мин., а пропорция изократического растворителя составляла 85% (A) / 15% (B).

XXIX) Хиральная СФХ (AC):

Использовали колонку Chiralpak IB, 5 μм, 4.6x250 мм, термостатированную при 40°C. Два растворителя для элюирования были следующими: растворитель A= CO_2; растворитель B = MeCN/EtOH 1/1. Скорость потока элюента составляла 4 мл/мин, продолжительность цикла составляла 5 мин., а пропорция изократического растворителя составляла 70% (A) / 30% (B).

XXX) Хиральная СФХ (AD):

Использовали колонку Chiralpak IG, 5 μм, 4.6x250 мм, термостатированную при 40°C. Два растворителя для элюирования были следующими: растворитель A= CO_2; растворитель B = EtOH. Скорость потока элюента составляла 4 мл/мин, продолжительность цикла составляла 3 мин., а пропорция изократического растворителя составляла 85% (A) / 15% (B).

XXXI) Хиральная СФХ (AE):

Использовали колонку CHIRALCEL OD-H, 5 μм, 4.6x250 мм, термостатированную при 40°C. Два растворителя для элюирования были следующими: растворитель A= CO_2; растворитель B = MeOH. Скорость потока элюента составляла 4 мл/мин, продолжительность цикла составляла 5,0 мин, а пропорция изократического растворителя составляла 90% (A) / 10% (B).

XXXII) Хиральная СФХ (AF):

Использовали колонку CHIRALCEL OD-H, 5 μм, 4.6x250 мм, термостатированную при 40°C. Два растворителя для элюирования были следующими: растворитель A= CO_2; растворитель B = MeOH. Скорость потока элюента составляла 4 мл/мин, продолжительность цикла составляла 5,0 мин, а пропорция изократического растворителя составляла 80% (A) / 20% (B).

XXXIII) Хиральная СФХ (AG):

CHIRALPAK AD-H, 5 μм, 4.6x250 мм колонку, термостатированную при 40°C использовали. Два растворителя для элюирования были следующими: растворитель A= CO_2; растворитель B = EtOH. Скорость потока элюента составляла 5 мл/мин, продолжительность цикла составляла 3,5 мин., а пропорция изократического растворителя составляла 95% (A) / 5% (B).

XXXIV) Хиральная ВЭЖХ (AH):

Использовали колонку CHIRALPAK AY-H, 5 μм, 4.6x250 мм, термостатированную при 25°C. Два растворителя для элюирования были следующими: растворитель A= CO_2; растворитель B = EtOH. Скорость потока элюента составляла 1 мл/мин, продолжительность цикла составляла 5 мин., а пропорция изократического растворителя составляла 90% (A) / 10% (B).

XXXV) Хиральная СФХ (AI):

Использовали колонку CHIRALPAK IC, 5 μм, 4.6x250 мм, термостатированную при 40°C. Два растворителя для элюирования были следующими: растворитель A= CO_2; растворитель B = EtOH. Скорость потока

элюента составляла 4 мл/мин, продолжительность цикла составляла 5 мин., а пропорция изократического растворителя составляла 90% (A) / 10% (B).

XXXVI) Хиральная СФХ (AJ):

Использовали колонку CHIRALPAK IC, 5 μм, 4.6x250 мм, термостатированную при 40°C. Два растворителя для элюирования были следующими: растворитель A= CO_2; растворитель B = ACN/EtOH 1/1. Скорость потока элюента составляла 4 мл/мин, продолжительность цикла составляла 3,5 мин., а пропорция изократического растворителя составляла 90% (A) / 10% (B).

XXXVII) Хиральная ВЭЖХ (AK):

Использовали колонку CHIRALPAK AY-H, 5 μм, 4.6x250 мм, термостатированную при 25°C. Два растворителя для элюирования были следующими: растворитель A= Гепт; растворитель B = EtOH. Скорость потока элюента составляла 0,8 мл/мин, продолжительность цикла составляла 10 мин., а пропорция изократического растворителя составляла 75% (A) / 25% (B).

XXXVIII) Хиральная ВЭЖХ (AL):

Использовали колонку CHIRALPAK IC, 5 мкм, 4.6x250 мм, термостатированную при 25°C. Два растворителя для элюирования были следующими: растворитель A= Гепт; растворитель B = EtOH. Скорость потока элюента составляла 0,8 мл/мин, продолжительность цикла составляла 20 мин., а пропорция изократического растворителя составляла 95% (A) / 5% (B).

(XXXIX) Хиральная СФХ (AM):

Использовали колонку CHIRALCEL OZ-H, 5 μм, 4.6x250 мм, термостатированную при 40°C. Два растворителя для элюирования были следующими: растворитель A= CO_2; растворитель B = MeOH. Скорость потока элюента составляла 4 мл/мин, продолжительность цикла составляла 4 мин., а пропорция изократического растворителя составляла 70% (A) / 30% (B).

(XL) Хиральная СФХ (AN):

Использовали колонку CHIRALPAK AD-H, 5 μм, 4.6x250 мм, термостатированную при 40°C. Два растворителя для элюирования были следующими: растворитель A= CO_2; растворитель B = EtOH + 1%DEA. Скорость потока элюента составляла 4 мл/мин, продолжительность цикла составляла 3 мин., а пропорция изократического растворителя составляла 85% (A) / 15%(B).

(XLI) Хиральная СФХ (AO):

Использовали колонку REGIS (R,R) Whelk O1, 5 μм, 4.6x250 мм, термостатированную при 40°C. Два растворителя для элюирования были следующими: растворитель A= CO_2; растворитель B = MeCN/iPrOH 1/1. Скорость потока элюента составляла 4 мл/мин, продолжительность цикла составляла 5 мин., а пропорция изократического растворителя составляла 80% (A) / 20% (B).

(XLII) Хиральная СФХ (AP):

Использовали колонку CHIRALPAK OD-H, 5 μм, 4.6x250 мм, термостатированную при 40°C. Два растворителя для элюирования были следующими: растворитель A= CO_2; растворитель B = MeOH + 0,1% DEA. Скорость потока элюента составляла 4 мл/мин, продолжительность цикла составляла 5 мин., а пропорция изократического растворителя составляла 90% (A) / 10%(B).

(XLIII) Хиральная СФХ (AQ):

Использовали колонку CHIRALPAK IC, 5 μм, 4.6x250 мм, термостатированную при 40°C. Два растворителя для элюирования были следующими: растворитель A= CO_2; растворитель B = MeOH. Скорость потока элюента составляла 4 мл/мин, продолжительность цикла составляла 3,5 мин., а пропорция изократического растворителя составляла 80% (A) / 20%(B).

(XLIV) Хиральная СФХ (AR):

Использовали колонку CHIRALPAK IB, 5 μм, 4.6x250 мм, термостатированную при 40°C. Два растворителя для элюирования были следующими: растворитель A= CO_2; растворитель B = MeCN/MeOH 1/1. Скорость потока элюента составляла 4 мл/мин, продолжительность цикла составляла 3,5 мин, а пропорция изократического растворителя составляла 80% (A) / 20% (B).

(XLV) Хиральная ВЭЖХ (AC):

Использовали колонку CHIRALPAK IE, 5 μм, 4.6x250 мм, термостатированную при 25°C. Два растворителя для элюирования были следующими: растворитель A= Гепт; растворитель B = EtOH. Скорость потока элюента составляла 0,8 мл/мин, продолжительность цикла составляла 15 мин., а пропорция изократического растворителя составляла 10% (A) / 90%(B).

(XLVI) Хиральная ВЭЖХ (AT):

Использовали колонку CHIRALCEL OZ-H, 5 μм, 4.6x250 мм, термостатированную при 25°C. Два растворителя для элюирования были следующими: растворитель A= Гепт; растворитель B = EtOH. Скорость потока элюента составляла 0,8 мл/мин, продолжительность цикла составляла 20 мин., а пропорция изократического растворителя составляла 10% (A) / 90%(B).

(XLVII) Хиральная ВЭЖХ (AU):

Использовали колонку CHIRALPAK AD-H, 5 μм, 4.6x250 мм, термостатированную при 25°C. Два растворителя для элюирования были следующими: растворитель A= Гепт; растворитель B = EtOH. Скорость потока элюента составляла 0,8 мл/мин, продолжительность цикла составляла 20 мин., а пропорция изократического растворителя составляла 80% (A) / 20%(B).

(XLVIII) Хиральная СФХ (AV):

Использовали колонку CHIRALPAK IB, 5 μм, 4.6x250 мм, термостатированную при 40°C. Два растворителя для элюирования были следующими: растворитель A= CO_2; растворитель B = MeCN/MeOH 1/1. Скорость потока элюента составляла 4 мл/мин, продолжительность цикла составляла 5 мин., а пропорция изократического растворителя составляла 85% (A) / 15% (B).

(XLIX) Хиральная СФХ (AW):

Использовали колонку CHIRALPAK IB, 5 μм, 4.6x250 мм, термостатированную при 40°C. Два растворителя для элюирования были следующими: растворитель A= CO_2; растворитель B = MeCN/MeOH 1/1. Скорость потока элюента составляла 4 мл/мин, продолжительность цикла составляла 5 мин., а пропорция изократического растворителя составляла 75% (A) / 25% (B).

(L) Хиральная СФХ (AX):

Использовали колонку CHIRALPAK IE, 5 μм, 4.6x250 мм колонку, термостатированную при 40°C использовали. Два растворителя для элюирования были следующими: растворитель A= CO_2; растворитель B = EtOH. Скорость потока элюента составляла 4 мл/мин, продолжительность цикла составляла 5 мин., а пропорция изократического растворителя составляла 60% (A) / 40% (B).

(LI) Хиральная СФХ (AY):

Использовали колонку REGIS (R,R) Whelk O1, 5 μм, 4.6x250 мм колонку, термостатированную при 40°C использовали. Два растворителя для элюирования были следующими: растворитель A= CO_2; растворитель B = MeCN/EtOH 1/1. Скорость потока элюента составляла 4 мл/мин, продолжительность цикла составляла 5 мин., а пропорция изократического растворителя составляла 85% (A) / 15% (B).

(LII) Хиральная СФХ (AZ):

Использовали CHIRALPAK IB, 5 μм, 4.6x250 мм колонку, термостатированную при 40°C. Два растворителя для элюирования были следующими: растворитель A= CO_2; растворитель B = EtOH. Скорость потока элюента составляла 4 мл/мин, продолжительность цикла составляла 5 мин., а пропорция изократического растворителя составляла 70% (A) / 30% (B).

Чистоту и идентичность соединения дополнительно подтверждали с помощью спектроскопии ЯМР (Bruker Avance II 400 МГц UltrashieldTM или Bruker AscendTM 500, оснащенный криозондом DCH5 мм), 1H (400 МГц или 500 МГц). Химические сдвиги выражены в частях на миллион (част. на млн.) по отношению к тетраметилсилану (TMS), а кратности указаны как s (синглет), d (дублет), t (триплет), или m (мультиплет).

Используемые методы препаративной ЖХ-МС:

Очистку с помощью препаративной ЖХ-МС проводили с использованием условий, описанных ниже.

I) Преп. ЖХ-МС (I):

Использовали колонку X-Bridge (Waters C18, 10 мкм OBD, 50x150 мм). Два растворителя для элюирования были следующими: растворитель A = MeCN; растворитель B = вода + 0,5% NH_4OH (25%). Скорость потока элюента и характеристики доли элюирующей смеси в зависимости от времени t от начала элюирования приведены в таблицах ниже (линейный градиент, используемый между двумя последовательными временными точками):

t (мин)	0	0.3	0.8	7.5	7.7	9.5	10	11.5	12
Поток (мл/мин)	75	75	150	150	150	150	150	150	75
Растворитель A (%)	40	40	40	67	95	95	40	40	40
Растворитель B (%)	60	60	60	33	5	5	60	60	60

II) Преп. ЖХ-МС (II):

Использовали колонку X-Bridge (Waters C18, 10 мкм OBD, 50x150 мм). Два растворителя для элюирования были следующими: растворитель A = вода + 0,5% NH_4OH (25%); растворитель B = MeCN. Характеристики доли элюирующей смеси в зависимости от времени t от начала элюирования приведены в таблицах ниже (линейный градиент, используемый между двумя последовательными временными точками):

t (мин)	0	0.3	0.8	8	8.1	10.1	10.5	12.0	12.5
Поток (мл/мин)	75	75	150	150	150	150	150	150	75
Растворитель A (%)	50	50	50	15	5	5	50	50	50
Растворитель B (%)	50	50	50	85	95	95	50	50	50

III) Преп. ЖХ-МС (III):

Использовали колонку Zorbax (SB-AQ, 7 мкм OBD, 50x150 мм). Два растворителя для элюирования были следующими: растворитель A = вода + 0,5% муравьиная кислота; растворитель B = MeCN. Характеристики доли элюирующей смеси в зависимости от времени t от начала элюирования приведены в таблицах ниже (линейный градиент, используемый между двумя последовательными временными точками):

t (мин)	0	0.3	0.8	6	6.1	8.1	8.5	10.0	10.5
Поток (мл/мин)	75	75	150	150	150	150	150	150	75
Растворитель A (%)	60	60	60	40	5	5	60	60	60
Растворитель B (%)	40	40	40	60	95	95	40	40	40

IV) Преп. ЖХ-МС (IV):

Использовали колонку X-Bridge (Waters C18, 10 мкм OBD, 50x150 мм). Два растворителя для элюирования были следующими: растворитель A = MeCN; растворитель B = вода + 0,5% NH_4OH (25%). Скорость потока элюента и характеристики доли элюирующей смеси в зависимости от времени t от начала

элюирования приведены в таблицах ниже (линейный градиент, используемый между двумя последовательными временными точками):

t (мин)	0	0.3	0.8	7.0	7.5	10	10.5	12	12.5
Поток (мл/мин)	75	75	150	150	150	150	150	150	75
Растворитель A (%)	40	40	40	85	95	95	40	40	40
Растворитель B (%)	60	60	60	15	5	5	60	60	60

V) Преп. ЖХ-МС (V):

Использовали колонку X-Bridge (Waters C18, 10 мкм OBD, 30x75 мм). Два растворителя для элюирования были следующими: растворитель A = вода + 0,5% NH_4OH (25%); растворитель B = MeCN. Скорость потока элюента составляла 75 мл/мин, а характеристики соотношения элюирующей смеси в зависимости от времени t от начала элюирования приведены в таблицах ниже (линейный градиент, используемый между двумя последовательными временными точками):

t (мин)	0	0.01	4.0	6.0	6.2	6.6
Растворитель A (%)	90	90	5	5	90	90
Растворитель B (%)	10	10	95	95	10	10

VI) Преп. ЖХ-МС (VI):

Использовали колонку X-Bridge (Waters C18, 10 мкм OBD, 30x75 мм). Два растворителя для элюирования были следующими: растворитель A = вода + 0,5% NH_4OH (25%); растворитель B = MeCN. Скорость потока элюента составляла 75 мл/мин, а характеристики соотношения элюирующей смеси в зависимости от времени t от начала элюирования приведены в таблицах ниже (линейный градиент, используемый между двумя последовательными временными точками):

t (мин)	0	0.01	4.0	6.0	6.2	6.6
Растворитель A (%)	80	80	5	5	80	80
Растворитель B (%)	20	20	95	95	20	20

VII) Преп. ЖХ-МС (VII):

Использовали колонку X-Bridge (Waters C18, 10 мкм OBD, 30x75 мм). Два растворителя для элюирования были следующими: растворитель A = вода + 0,5% NH_4OH (25%); растворитель B = MeCN. Скорость потока элюента составляла 75 мл/мин, а характеристики соотношения элюирующей смеси в зависимости от времени t от начала элюирования приведены в таблицах ниже (линейный градиент, используемый между двумя последовательными временными точками):

t (мин)	0	0.01	3.5	6.0	6.2	6.6
Растворитель A (%)	70	70	5	5	70	70
Растворитель B (%)	30	30	95	95	30	30

VIII) Преп. ЖХ-МС (VIII):

Использовали колонку X-Bridge (Waters C18, 10 мкм OBD, 30x75 мм). Два растворителя для элюирования были следующими: растворитель A = вода + 0,5% NH_4OH (25%); растворитель B = MeCN. Скорость потока элюента составляла 75 мл/мин, а характеристики соотношения элюирующей смеси в зависимости от времени t от начала элюирования приведены в таблицах ниже (линейный градиент, используемый между двумя последовательными временными точками):

t (мин)	0	0.01	3.5	6.0	6.2	6.6
Растворитель A (%)	50	50	5	5	50	50
Растворитель B (%)	50	50	95	95	50	50

IX) Преп. ЖХ-МС (IX):

Использовали колонку Agilent (Zorbax SB-Водн, 5 мкм OBD, 30x75 мм). Два растворителя для элюирования были следующими: растворитель A = вода + 0,5% муравьиная кислота; растворитель B = MeCN. Скорость потока элюента составляла 75 мл/мин, а характеристики соотношения элюирующей смеси в зависимости от времени t от начала элюирования приведены в таблицах ниже (линейный градиент, используемый между двумя последовательными временными точками):

t (мин)	0	0.01	3	4.0	6.0	6.2	6.6
Растворитель A (%)	95	95	50	5	5	95	95
Растворитель B (%)	5	5	50	95	95	5	5

X) Преп. ЖХ-МС (X):

Использовали колонку X-Bridge (Waters C18, 10 мкм OBD, 50x150 мм). Два растворителя для элюирования были следующими: растворитель A = MeCN; растворитель B = вода + 0,5% NH_4OH (25%). Скорость потока элюента и характеристики доли элюирующей смеси в зависимости от времени t от начала элюирования приведены в таблицах ниже (линейный градиент, используемый между двумя последовательными временными точками):

t (мин)	0	0.3	0.8	8.0	8.1	10.1	10.5	12	12.5
Поток (мл/мин)	75	75	150	150	150	150	150	150	75
Растворитель A (%)	50	50	50	75	95	95	50	50	50
Растворитель B (%)	50	50	50	25	5	5	50	50	50

XI Преп. ЖХ-МС (XI):

Использовали колонку X-Bridge (Waters C18, 10 мкм OBD, 50x150 мм). Два растворителя для элюирования были следующими: растворитель A = MeCN; растворитель B = вода + 0,5% NH_4OH (25%). Скорость потока элюента и характеристики доли элюирующей смеси в зависимости от времени t от начала элюирования приведены в таблицах ниже (линейный градиент, используемый между двумя последовательными временными точками):

t (мин)	0	0.3	0.8	10.0	15.0	15.5	17	17.5
Поток (мл/мин)	75	75	150	150	150	150	150	75
Растворитель A (%)	30	30	30	95	95	30	30	30
Растворитель B (%)	70	70	70	5	5	70	70	70

XII) Преп. ЖХ-МС (XII):

Использовали колонку Zorbax SB-Водн (Agilent, 5 мкм, 30x75 мм). Два растворителя для элюирования были следующими: растворитель A = вода + 0,5% муравьиная кислота; растворитель B = MeCN. Скорость потока элюента составляла 75 мл/мин, а характеристики соотношения элюирующей смеси в зависимости от времени t от начала элюирования приведены в таблицах ниже (линейный градиент, используемый между двумя последовательными временными точками):

t (мин)	0	0.01	3.5	6.0	6.2	6.6
Растворитель A (%)	70	70	5	5	70	70
Растворитель B (%)	30	30	95	95	30	30

XIII) Преп. ЖХ-МС (XIII):

Использовали колонку X-Bridge (Waters C18, 10 мкм OBD, 30x75 мм). Два растворителя для элюирования были следующими: растворитель A = вода + 0,5% муравьиная кислота; растворитель B = MeCN. Скорость потока элюента составляла 75 мл/мин, а характеристики соотношения элюирующей смеси в зависимости от времени t от начала элюирования приведены в таблицах ниже (линейный градиент, используемый между двумя последовательными временными точками):

t (мин)	0	0.01	3	4.0	6.0	6.2	6.6
Растворитель A (%)	95	95	50	5	5	95	95
Растворитель B (%)	5	5	50	95	95	5	5

XIV) Преп. ЖХ-МС (XIV):

Использовали колонку Agilent (Zorbax SB-Водн, 5 мкм OBD, 30x75 мм). Два растворителя для элюирования были следующими: растворитель A = вода + 0,5% муравьиная кислота; растворитель B = MeCN. Скорость потока элюента составляла 75 мл/мин, а характеристики соотношения элюирующей смеси в зависимости от времени t от начала элюирования приведены в таблицах ниже (линейный градиент, используемый между двумя последовательными временными точками):

t (мин)	0	0.01	4.0	6.0	6.2	6.6
Растворитель A (%)	90	90	5	5	90	90
Растворитель B (%)	10	10	95	95	10	10

XV) Преп. ЖХ-МС (XV):

Использовали колонку X-Bridge (Waters C18, 10 мкм OBD, 30x75 мм). Два растворителя для элюирования были следующими: растворитель A = вода + 0,5% NH_4OH (25%); растворитель B = MeCN. Скорость потока элюента составляла 75 мл/мин, а характеристики соотношения элюирующей смеси в зависимости от времени t от начала элюирования приведены в таблицах ниже (линейный градиент, используемый между двумя последовательными временными точками):

t (мин)	0	0.01	3	4.0	6.0	6.2	6.6
Растворитель A (%)	95	95	50	5	5	95	95
Растворитель B (%)	5	5	50	95	95	5	5

XVI) Преп. ЖХ-МС (XVI):

Использовали колонку X-Bridge (Waters C18, 10 мкм OBD, 50x150 мм). Два растворителя для элюирования были следующими: растворитель A = MeCN; растворитель B = вода + 0,5% NH_4OH (25%). Скорость потока элюента и характеристики доли элюирующей смеси в зависимости от времени t от начала элюирования приведены в таблицах ниже (линейный градиент, используемый между двумя последовательными временными точками):

t (мин)	0	0.3	0.8	7.0	7.2	9.0	9.5	11	11.5
Поток (мл/мин)	75	75	150	150	150	150	150	150	75
Растворитель A (%)	35	35	35	65	95	95	35	35	35
Растворитель B (%)	65	65	65	35	5	5	65	65	65

XVII) Преп. ЖХ-МС (XVII):

Использовали колонку Zorbax (SB-AQ, 7 мкм OBD, 50x150 мм). Два растворителя для элюирования были следующими: растворитель A = вода + 0,5% муравьиная кислота; растворитель B = MeCN. Характеристики доли элюирующей смеси в зависимости от времени t от начала элюирования

приведены в таблицах ниже (линейный градиент, используемый между двумя последовательными временными точками):

t (мин)	0	0.3	0.8	7.5	7.7	9.5	10	11.5	12
Поток (мл/мин)	75	75	150	150	150	150	150	150	75
Растворитель A (%)	60	60	60	33	5	5	60	60	60
Растворитель B (%)	40	40	40	67	95	95	40	40	40

XVIII) Преп. ЖХ-МС (XVIII):

Использовали колонку X-Bridge (Waters C18, 10 мкм OBD, 30x75 мм). Два растворителя для элюирования были следующими: растворитель A = вода + 0,5% муравьиная кислота; растворитель B = MeCN. Скорость потока элюента составляла 75 мл/мин, а характеристики соотношения элюирующей смеси в зависимости от времени t от начала элюирования приведены в таблицах ниже (линейный градиент, используемый между двумя последовательными временными точками):

t (мин)	0	0.01	4.0	6.0	6.2	6.6
Растворитель A (%)	90	90	5	5	90	90
Растворитель B (%)	10	10	95	95	10	10

XIX) Преп. ЖХ-МС (XIX):

Использовали колонку X-Bridge (Waters C18, 10 мкм OBD, 50x150 мм). Два растворителя для элюирования были следующими: растворитель A = MeCN; растворитель B = вода + 0,5% муравьиная кислота. Характеристики доли элюирующей смеси в зависимости от времени t от начала элюирования приведены в таблицах ниже (линейный градиент, используемый между двумя последовательными временными точками):

t (мин)	0	0.3	0.8	9	9.2	11	11.5	13	13.5
Поток (мл/мин)	75	75	150	150	150	150	150	150	75
Растворитель A (%)	40	40	40	72	95	95	40	40	40
Растворитель B (%)	60	60	60	28	5	5	60	60	60

XX) Преп. ЖХ-МС (XX):

Использовали колонку Agilent (Zorbax SB-Водн, 5 мкм OBD, 30x75 мм). Два растворителя для элюирования были следующими: растворитель A = вода + 0,5% муравьиная кислота; растворитель B = MeCN. Скорость потока элюента составляла 75 мл/мин, а характеристики соотношения элюирующей смеси в зависимости от времени t от начала элюирования приведены в таблицах ниже (линейный градиент, используемый между двумя последовательными временными точками):

t (мин)	0	0.01	4.0	6.0	6.2	6.6
Растворитель A (%)	80	80	5	5	80	80
Растворитель B (%)	20	20	95	95	20	20

XXI) Преп. ЖХ-МС (XXI):

Использовали колонку X-Bridge (Waters C18, 10 мкм OBD, 30x75 мм). Два растворителя для элюирования были следующими: растворитель A = вода + 0,5% муравьиная кислота; растворитель B = MeCN. Скорость потока элюента составляла 75 мл/мин, а характеристики соотношения элюирующей смеси в зависимости от времени t от начала элюирования приведены в таблицах ниже (линейный градиент, используемый между двумя последовательными временными точками):

t (мин)	0	1.0	3.5	4.0	6.0	6.2	6.6
Растворитель A (%)	100	100	80	5	5	100	100
Растворитель B (%)	0	0	20	95	95	0	0

XXII) Преп. ЖХ-МС (XXII):

Использовали колонку Agilent (Zorbax SB-Водн, 5 мкм OBD, 30x75 мм). Два растворителя для элюирования были следующими: растворитель A = вода + 0,5% муравьиная кислота; растворитель B = MeCN. Скорость потока элюента составляла 75 мл/мин, а характеристики соотношения элюирующей смеси в зависимости от времени t от начала элюирования приведены в таблицах ниже (линейный градиент, используемый между двумя последовательными временными точками):

t (мин)	0	0.01	3.0	6.0	6.2	6.6
Растворитель A (%)	50	50	5	5	50	50
Растворитель B (%)	50	50	95	95	50	50

XXIII) Преп. ЖХ-МС (XXIII):

Использовали колонку Agilent (Zorbax SB-Водн, 5 мкм OBD, 30x75 мм). Два растворителя для элюирования были следующими: растворитель A = вода + 0,5% муравьиная кислота; растворитель B = MeCN. Скорость потока элюента составляла 75 мл/мин, а характеристики соотношения элюирующей смеси в зависимости от времени t от начала элюирования приведены в таблицах ниже (линейный градиент, используемый между двумя последовательными временными точками):

t (мин)	0	1.0	3.5	4.0	6.0	6.2	6.6
Растворитель A (%)	100	100	80	5	5	100	100
Растворитель B (%)	0	0	20	95	95	0	0

XXIV) Преп. ЖХ-МС (XXIV):

Использовали колонку Zorbax (SB-AQ, 7 мкм OBD, 50x150 мм). Два растворителя для элюирования были следующими: растворитель A = вода + 0,5% муравьиная кислота; растворитель B = MeCN. Характеристики доли элюирующей смеси в зависимости от времени t от начала элюирования приведены в таблицах ниже (линейный градиент, используемый между двумя последовательными временными точками):

t (мин)	0	0.3	0.8	6	6.1	8.1	8.5	10.0	10.5
Поток (мл/мин)	75	75	150	150	150	150	150	150	75
Растворитель A (%)	60	60	60	50	5	5	60	60	60
Растворитель B (%)	40	40	40	50	95	95	40	40	40

XXV) Преп. ЖХ-МС (XXV):

Использовали колонку X-Bridge (Waters C18, 10 мкм OBD, 50x150 мм). Два растворителя для элюирования были следующими: растворитель A = вода + 0,5% NH_4OH (25%); растворитель B = MeCN. Характеристики доли элюирующей

смеси в зависимости от времени t от начала элюирования приведены в таблицах ниже (линейный градиент, используемый между двумя последовательными временными точками):

t (мин)	0	0.3	0.8	8	8.1	10.1	10.5	12.0	12.5
Поток (мл/мин)	75	75	150	150	150	150	150	150	75
Растворитель A (%)	45	45	45	30	5	5	45	45	45
Растворитель B (%)	55	55	55	70	95	95	55	55	55

XXVI) Преп. ЖХ-МС (XXVI):

Использовали колонку Zorbax (SB-AQ, 7 мкм OBD, 50x150 мм). Два растворителя для элюирования были следующими: растворитель A = MeCN; растворитель B = вода + 0,5% муравьиная кислота. Характеристики доли элюирующей смеси в зависимости от времени t от начала элюирования приведены в таблицах ниже (линейный градиент, используемый между двумя последовательными временными точками):

t (мин)	0	0.3	0.8	8	8.1	10.1	10.5	12.0	12.5
Поток (мл/мин)	75	75	150	150	150	150	150	150	75
Растворитель A (%)	40	40	40	65	95	95	40	40	40
Растворитель B (%)	60	60	60	35	5	5	60	60	60

XXVII) Преп. ЖХ-МС (XXVII):

Использовали колонку X-Bridge (Waters C18, 10 мкм OBD, 50x150 мм). Два растворителя для элюирования были следующими: растворитель A = вода + 0,5% NH_4OH (25%); растворитель B = MeCN. Характеристики доли элюирующей смеси в зависимости от времени t от начала элюирования приведены в таблицах ниже (линейный градиент, используемый между двумя последовательными временными точками):

t (мин)	0	0.3	0.8	8	8.1	10.1	10.5	12.0	12.5
Поток (мл/мин)	75	75	150	150	150	150	150	150	75
Растворитель A (%)	60	60	60	25	5	5	60	60	60
Растворитель B (%)	40	40	40	75	95	95	40	40	40

XXVIII) Преп. ЖХ-МС (XXVIII)

Использовали колонку X-Bridge (Waters C18, 10 мкм OBD, 50x150 мм). Два растворителя для элюирования были следующими: растворитель A = вода + 0,5% муравьиная кислота; растворитель B = MeCN. Скорость потока элюента и характеристики доли элюирующей смеси в зависимости от времени t от начала элюирования приведены в таблицах ниже (линейный градиент, используемый между двумя последовательными временными точками):

t (мин)	0	0.3	0.8	7.0	7.5	10.0	10.5	12.0	12.5
Поток (мл/мин)	75	75	150	150	150	150	150	150	75
Растворитель A (%)	70	70	70	20	5	5	70	70	70
Растворитель B (%)	30	30	30	80	95	95	30	30	30

XXIX) Преп. ЖХ-МС (XXIX):

Использовали колонку X-Bridge (Waters C18, 10 мкм OBD, 30x75 мм). Два растворителя для элюирования были следующими: растворитель A = вода + 0,5% муравьиная кислота; растворитель B = MeCN. Скорость потока элюента составляла 75 мл/мин, а характеристики соотношения элюирующей смеси в зависимости от времени t от начала элюирования приведены в таблицах ниже (линейный градиент, используемый между двумя последовательными временными точками):

t (мин)	0	0.01	4.0	6.0	6.2	6.6
Растворитель A (%)	80	80	5	5	80	80
Растворитель B (%)	20	20	95	95	20	20

XXX) Преп. ЖХ-МС (XXX):

Использовали колонку X-Bridge (Waters C18, 10 мкм OBD, 30x75 мм). Два растворителя для элюирования были следующими: растворитель A = вода + 0,5% муравьиная кислота; растворитель B = MeCN. Скорость потока элюента составляла 75 мл/мин, а характеристики соотношения элюирующей смеси в зависимости от времени t от начала элюирования приведены в таблицах ниже (линейный градиент, используемый между двумя последовательными временными точками):

t (мин)	0	0.01	4.0	6.0	6.2	6.6
Растворитель A (%)	70	70	5	5	70	70
Растворитель B (%)	30	30	95	95	30	30

XXXI) Преп. ЖХ-МС (XXXI)

Использовали колонку X-Bridge (Waters C18, 10 мкм OBD, 50x150 мм). Два растворителя для элюирования были следующими: растворитель A = вода + 0,5% NH_4OH (25%); растворитель B = MeCN. Характеристики доли элюирующей смеси в зависимости от времени t от начала элюирования приведены в таблицах ниже (линейный градиент, используемый между двумя последовательными временными точками):

t (мин)	0	0.3	0.8	11.0	15.0	15.5	17.0	17.5
Поток (мл/мин)	75	75	150	150	150	150	150	75
Растворитель A (%)	80	80	80	5	5	80	80	80
Растворитель B (%)	20	20	20	95	95	20	20	20

XXXII) Преп. ЖХ-МС (XXXII):

Использовали колонку X-Bridge (Waters C18, 10 мкм OBD, 30x75 мм). Два растворителя для элюирования были следующими: растворитель A = вода + 0,5% NH_4OH (25%); растворитель B = MeCN. Скорость потока элюента составляла 75 мл/мин, а характеристики соотношения элюирующей смеси в зависимости от времени t от начала элюирования приведены в таблицах ниже (линейный градиент, используемый между двумя последовательными временными точками):

t (мин)	0	1.0	3.5	4.0	6.0	6.2	6.6
Растворитель A (%)	100	100	80	5	5	100	100
Растворитель B (%)	0	0	20	95	95	0	0

XXXIII) Преп. ЖХ-МС (XXXIII):

Кислотный крупный масштаб (Zorbax 50x150 мм, 7 мкм), 90% вода 150 мл до 75%_8 мин_By_0,49

Использовали колонку Zorbax (SB-AQ, 7 мкм OBD, 50x150 мм). Два растворителя для элюирования были следующими: растворитель A = MeCN; растворитель B = вода + 0,5% муравьиная кислота. Характеристики доли элюирующей смеси в зависимости от времени t от начала элюирования приведены в таблицах ниже (линейный градиент, используемый между двумя последовательными временными точками):

t (мин)	0	0.3	0.8	8	8.1	10.1	10.5	12.0	12.5
Поток (мл/мин)	75	75	150	150	150	150	150	150	75
Растворитель A (%)	10	10	10	25	95	95	10	10	10
Растворитель B (%)	90	90	90	75	5	5	90	90	90

XXXIV) Преп. ЖХ-МС (XXXIV):

Использовали колонку Zorbax (SB-AQ, 7 мкм OBD, 50x150 мм). Два растворителя для элюирования были следующими: растворитель A = MeCN; растворитель B = вода + 0,5% муравьиная кислота. Характеристики доли элюирующей смеси в зависимости от времени t от начала элюирования приведены в таблицах ниже (линейный градиент, используемый между двумя последовательными временными точками):

t (мин)	0	0.3	0.8	8	8.1	10.1	10.5	12.0	12.5
Поток (мл/мин)	75	75	150	150	150	150	150	150	75
Растворитель A (%)	20	20	20	35	95	95	20	20	20
Растворитель B (%)	80	80	80	65	5	5	80	80	80

XXXV) Преп. ЖХ-МС (XXXV):

Использовали колонку Zorbax (SB-AQ, 7 мкм OBD, 50x150 мм). Два растворителя для элюирования были следующими: растворитель A = вода + 0,5% муравьиная кислота (25%); растворитель B = MeCN. Характеристики доли элюирующей смеси в зависимости от времени t от начала элюирования приведены в таблицах ниже (линейный градиент, используемый между двумя последовательными временными точками):

t (мин)	0	0.3	0.8	8	8.1	10.1	10.5	12.0	12.5
Поток (мл/мин)	75	75	150	150	150	150	150	150	75
Растворитель A (%)	60	60	60	25	5	5	60	60	60
Растворитель B (%)	40	40	40	75	95	95	40	40	40

XXXVI) Преп. ЖХ-МС (XXXVI):

Использовали колонку Zorbax (SB-AQ, 7 мкм OBD, 50x150 мм). Два растворителя для элюирования были следующими: растворитель A = вода + 0,5% муравьиная кислота (25%); растворитель B = MeCN. Характеристики доли элюирующей смеси в зависимости от времени t от начала элюирования приведены в таблицах ниже (линейный градиент, используемый между двумя последовательными временными точками):

t (мин)	0	0.3	0.8	8	8.1	10.1	10.5	12.0	12.5
Поток (мл/мин)	75	75	150	150	150	150	150	150	75
Растворитель A (%)	80	80	80	50	5	5	80	80	80
Растворитель B (%)	20	20	20	50	95	95	20	20	20

XXXVII) Преп. ЖХ-МС (XXXVII):

Использовали колонку X-Bridge (Waters C18, 10 мкм OBD, 50x150 мм). Два растворителя для элюирования были следующими: растворитель A = вода + 0,5% NH_4OH (25%); растворитель B = MeCN. Характеристики доли элюирующей смеси в зависимости от времени t от начала элюирования приведены в таблицах ниже (линейный градиент, используемый между двумя последовательными временными точками):

t (мин)	0	0.3	0.8	6	6.1	8.1	8.5	10.0	10.5
Поток (мл/мин)	75	75	150	150	150	150	150	150	75
Растворитель A (%)	60	60	60	50	5	5	60	60	60
Растворитель B (%)	40	40	40	50	95	95	40	40	40

Используемые методы препаративной хиральной ВЭЖХ и СФХ:

Очистку с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ или СФХ проводили с использованием условий, описанных ниже.

I) Преп. хиральная СФХ (I):

Использовали колонку ChiralCel OD-H (5 мкм, 30x250 мм), термостатированную при 40°C. Элюирующим растворителем был CO_2/MeOH 92/8, цикл длился в течение 6,50 мин. и при скорости потока 160 мл/мин.

II) Преп. хиральная СФХ (II):

Использовали колонку ChiralCel OZ-H (5 мкм, 30x250 мм), термостатированную при 40°C. Элюирующим растворителем был CO_2/MeOH+0,1% DEA 85/15, цикл длился в течение 5.50 мин. и при скорости потока 160 мл/мин.

III) Преп. хиральная СФХ (III):

Использовали колонку ChiralPak AD-H (5 мкм, 30x250 мм), термостатированную при 40°C. Элюирующим растворителем был CO_2/EtOH 80/20, цикл длился в течение 5 мин. и при скорости потока 160 мл/мин.

IV) Преп. хиральная СФХ (IV):

Использовали колонку ChiralPak IB (5 мкм, 30x250 мм), термостатированную при 40°C. Элюирующим растворителем был CO_2/EtOH 85/15, цикл в течение 3,90 мин. и при скорости потока 160 мл/мин.

V) Преп. хиральная СФХ (V):

Использовали колонку ChiralPak IC (5 мкм, 30x250 мм), термостатированную при 40°C. Элюирующим растворителем был CO_2/MeOH+0,1% DEA 60/40, поток в течение 5 мин. и при скорости потока 160 мл/мин.

VI) Преп. хиральная СФХ (VI):

Использовали колонку ChiralPak IB (5 мкм, 30x250 мм), термостатированную при 40°C. Элюирующим растворителем был CO_2/MeOH 90/10, цикл в течение 4 мин. и при скорости потока 160 мл/мин.

VII) Преп. хиральная СФХ (VII):

Использовали колонку ChiralPak AD-H (5 мкм, 30x250 мм), термостатированную при 40°C. Элюирующим растворителем был CO_2/EtOH 75/25, цикл в течение 5 мин. и при скорости потока 160 мл/мин.

VIII) Преп. хиральная СФХ (VIII):

Использовали колонку ChiralCel OD-H (5 мкм, 30x250 мм), термостатированную при 40°C. Элюирующим растворителем был CO_2/MeOH 90/10, цикл в течение 6 мин. и при скорости потока 160 мл/мин.

IX) Преп. хиральная СФХ (IX):

Использовали колонку ChiralPak AD-H (5 мкм, 30x250 мм), термостатированную при 40°C. Элюирующим растворителем был CO_2/50% MeCN-50% EtOH-0,1% DEA 75/25, цикл в течение 5,5 мин. и при скорости потока 160 мл/мин.

X) Преп. хиральная СФХ (X):

Использовали колонку ChiralPak AS-H (5 мкм, 30x250 мм), термостатированную при 40°C. Элюирующим растворителем был CO_2/50% MeCN-50% EtOH-0,1% DEA 72/28, цикл в течение 4,5 мин. и при скорости потока 160 мл/мин.

XI) Преп. хиральная СФХ (XI):

Использовали колонку ChiralPak AS-H (5 мкм, 30x250 мм), термостатированную при 40°C. Элюирующим растворителем был CO_2/50%MeCN-50%EtOH-0,1% DEA 70/30, цикл в течение 4 мин. и при скорости потока 160 мл/мин.

XII) Преп. хиральная СФХ (XII):

Использовали колонку ChiralPak OD-H (5 мкм, 30x250 мм), термостатированную при 40°C. Элюирующим растворителем был CO_2/MeOH+0,1% DEA 85/15, цикл в течение 9,30 мин. и при скорости потока 160 мл/мин.

XIII) Преп. хиральная СФХ (XIII):

Использовали колонку ChiralPak AD-H (5 мкм, 30x250 мм), термостатированную при 40°C. Элюирующим растворителем был

CO_2/EtOH+0,1% DEA 75/25, цикл в течение 4 мин. и при скорости потока 160 мл/мин.

XIV) Преп. хиральная СФХ (XIV):

Использовали колонку (R,R) Whelk (5 мкм, 30x250 мм), термостатированную при 40°C. Элюирующим растворителем был CO_2/50% ДХМ-50% MeOH-0,1% DEA 70/30, цикл в течение 7,9 мин. и при скорости потока 160 мл/мин.

XV) Преп. хиральная СФХ (XV):

Использовали колонку ChiralPak ID (5 мкм, 30x250 мм), термостатированную при 40°C. Элюирующим растворителем был CO_2/50% MeCN-50% EtOH-0,1% DEA 65/35, цикл в течение 4,75 мин и при скорости потока 160 мл/мин.

XVI) Преп. хиральная СФХ (XVI):

Использовали колонку ChiralPak IB (5 мкм, 30x250 мм), термостатированную при 40°C. Элюирующим растворителем был CO_2/MeOH+0,1% DEA 90/10, цикл в течение 4,50 мин и при скорости потока 160 мл/мин.

XVII) Преп. хиральная СФХ (XVII):

Использовали колонку ChiralPak IB (5 мкм, 30x250 мм), термостатированную при 40°C. Элюирующим растворителем был CO_2/MeOH 80/20, цикл в течение 4 мин. и при скорости потока 160 мл/мин.

XVIII) Преп. хиральная СФХ (XVIII):

Использовали колонку ChiralPak IH (5 мкм, 30x250 мм), термостатированную при 40°C. Элюирующим растворителем был CO_2/50%MeCN-50%EtOH 85/15, цикл в течение 6 мин. и при скорости потока 160 мл/мин.

XIX) Преп. хиральная СФХ (XIX):

Использовали колонку ChiralPak AD-H (5 мкм, 30x250 мм), термостатированную при 40°C. Элюирующим растворителем был CO_2/EtOH 85/15, цикл в течение 5 мин. и при скорости потока 160 мл/мин.

XX) Преп. хиральная СФХ (XX):

Использовали колонку ChiralPak AD-H (5 мкм, 30x250 мм), термостатированную при 40°C. Элюирующим растворителем был CO_2/EtOH 90/10, цикл в течение 4,8 мин. и при скорости потока 160 мл/мин.

XXI) Преп. хиральная ВЭЖХ (XXI):

Использовали колонку ChiralPak AY-H (5 мкм, 30x250 мм), термостатированную при 25°C. Элюирующим растворителем был Гепт/2-Пропанол 80/20, цикл в течение 12 мин. и при скорости потока 38 мл/мин.

XXII) Преп. хиральная СФХ (XXII):

Использовали колонку ChiralPak IH (5 мкм, 30x250 мм), термостатированную при 40°C. Элюирующим растворителем был CO_2/50% Гепт-50% EtOH 85/15, цикл в течение 3,5 мин. и при скорости потока 160 мл/мин.

XXIII) Преп. хиральная СФХ (XXIII):

Использовали колонку ChiralCel OD-H (5 мкм, 30x250 мм), термостатированную при 40°C. Элюирующим растворителем был CO_2/EtOH 80/20, цикл длился в течение 3,50 мин. и при скорости потока 160 мл/мин.

XXIV) Преп. хиральная СФХ (XXIV):

Использовали колонку ChiralCel OD-H (5 мкм, 30x250 мм), термостатированную при 40°C. Элюирующим растворителем был CO_2/MeOH 85/15, цикл в течение 6 мин. и при скорости потока 160 мл/мин.

XXV) Преп. хиральная СФХ (XXV)

Использовали колонку Chiralpak AD-H (5 мкм, 30x250 мм), термостатированную при 40°C. Элюирующим растворителем был CO_2/EtOH 95/5, цикл в течение 5,5 мин. и при скорости потока 160 мл/мин.

XXVI) Преп. хиральная ВЭЖХ (XXVI):

Использовали колонку ChiralPak IG (5 мкм, 20x250 мм), термостатированную при 25°C. Элюирующим растворителем был Гепт/50%MeOH-50%EtOH-0,1% DEA 30/70, цикл в течение 14 мин. и при скорости потока 20 мл/мин.

XXVII) Преп. хиральная СФХ (XXVII):

Использовали колонку ChiralCel OD-H (5 мкм, 30x250 мм), термостатированную при 40°C. Элюирующим растворителем был CO_2/MeOH 75/25, цикл в течение 4 мин. и при скорости потока 160 мл/мин.

XXVIII) Преп. хиральная СФХ (XXVIII):

Использовали колонку (R,R) Whelk-O1 (5 мкм, 30x250 мм), термостатированную при 40°C. Элюирующим растворителем был CO_2/50%iPrOH-50%MeCN 80/20, цикл в течение 4 мин. и при скорости потока 160 мл/мин.

XXIX) Преп. хиральная СФХ (XXIX):

Использовали колонку Chiralpak AD-H (5 мкм, 30x250 мм), термостатированную при 40°C. Элюирующим растворителем был CO_2/MeOH 85/15, цикл в течение 4 мин. и при скорости потока 160 мл/мин.

XXX) Преп. хиральная СФХ (XXX):

Использовали колонку Chiralpak IB (5 мкм, 30x250 мм), термостатированную при 40°C. Элюирующим растворителем был CO_2/MeOH 70/30, цикл в течение 6 мин. и при скорости потока 160 мл/мин.

XXXI) Преп. хиральная СФХ (XXXI):

Использовали колонку ChiralPak IB (5 мкм, 30x250 мм), термостатированную при 40°C. Элюирующим растворителем был CO_2/MeOH 90/10, цикл в течение 3,5 мин. и при скорости потока 160 мл/мин.

XXXII) Преп. хиральная СФХ (XXXII):

Использовали колонку ChiralPak ID (5 мкм, 30x250 мм), термостатированную при 40°C. Элюирующим растворителем был CO_2/EtOH-0,1% DEA 60/40, цикл в течение 6 мин. и при скорости потока 160 мл/мин.

XXXIII) Преп. хиральная СФХ (XXXIII):

Использовали колонку ChiralPak IC (5 мкм, 30x250 мм), термостатированную при 40°C. Элюирующим растворителем был CO_2EtOH-0,1% DEA 60/40, цикл в течение 6 мин. и при скорости потока 160 мл/мин.

XXXIV) Преп. хиральная СФХ (XXXIV):

Использовали колонку ChiralPak IH (5 мкм, 30x250 мм), термостатированную при 40°C. Элюирующим растворителем был CO_2/EtOH 55/45, цикл в течение 3,5 мин. и при скорости потока 160 мл/мин.

XXXV) Преп. хиральная СФХ (XXXV):

Использовали колонку ChiralPak IG (5 мкм, 30x250 мм), термостатированную при 40°C. Элюирующим растворителем был CO_2/EtOH 85/15, цикл в течение 6 мин. и при скорости потока 160 мл/мин.

XXXVI) Преп. хиральная СФХ (XXXVI):

Использовали колонку ChiralPak IC (5 мкм, 30x250 мм), термостатированную при 40°C. Элюирующим растворителем был CO_2/EtOH 75/25, цикл в течение 3,5 мин. и при скорости потока 160 мл/мин.

XXXVII) Преп. хиральная СФХ (XXXVII):

Использовали колонку Chiralpak AY-H (5 мкм, 30x250 мм), термостатированную при 40°C. Элюирующим растворителем был CO_2/EtOH 90/10, цикл в течение 3,4 мин. и при скорости потока 160 мл/мин.

XXXVIII) Преп. хиральная СФХ (XXXVIII):

Использовали колонку ChiralPak IC (5 мкм, 30x250 мм), термостатированную при 40°C. Элюирующим растворителем был CO_2/EtOH 90/10, цикл в течение 2,5 мин. и при скорости потока 160 мл/мин.

XXXIX) Преп. хиральная СФХ (XXXIX):

Использовали колонку ChiralPak IC (5 мкм, 30x250 мм), термостатированную при 40°C. Элюирующим растворителем был CO_2/ACN:EtOH 1:1 90/10, цикл в течение 4,4 мин. и при скорости потока 160 мл/мин.

XL) Преп. хиральная ВЭЖХ (XL):

Использовали колонку ChiralPak AY-H (5 мкм, 30x250 мм), термостатированную при 40°C. Элюирующим растворителем был Геп/EtOH 75/25, цикл в течение 11 мин. и при скорости потока 38 мл/мин.

XLI) Преп. хиральная ВЭЖХ (XLI):

Использовали колонку ChiralPak IC (5 мкм, 20x250 мм), термостатированную при 40°C. Элюирующим растворителем был гептан/EtOH 95/5, цикл в течение 11,6 мин. и при скорости потока 16 мл/мин.

XLII) Преп. хиральная СФХ (XLII):

A ChiralPak AD-H (5 мкм, 30x250 мм) колонку, термостатированную при 40°C использовали. Элюирующим растворителем был CO_2/EtOH 90/10, цикл в течение 5,0 мин. и при скорости потока 160 мл/мин.

XLIII) Преп. хиральная ВЭЖХ (XLIII):

Использовали колонку ChiralCel OJ-H (5 мкм, 20x250 мм), термостатированную при 40°C. Элюирующим растворителем был Гепт/EtOH 80/20, цикл длился в течение 10,5 мин. и при скорости потока 16 мл/мин.

XLIV) Преп. хиральная СФХ (XLIV):

Использовали колонку ChiralCel OJ-H (5 мкм, 30x250 мм), термостатированную при 40°C. Элюирующим растворителем был CO_2/MeOH 90/10, цикл длился в течение 4 мин. и при скорости потока 16 мл/мин.

XLV) Преп. хиральная СФХ (XLV):

Использовали колонку ChiralCel OZ-H (5 мкм, 30x250 мм), термостатированную при 40°C. Элюирующим растворителем был CO_2/MeOH 70/30, цикл длился в течение 4 мин. и при скорости потока 160 мл/мин.

XLVI) Преп. хиральная СФХ (XLVI):

Использовали колонку ChiralPak AD-H (5 мкм, 30x250 мм), термостатированную при 40°C. Элюирующим растворителем был CO_2/EtOH-0,1% DEA 85/15, цикл в течение 5,0 мин, и при скорости потока 160 мл/мин.

XLVII) Преп. хиральная СФХ (XLVII):

Использовали колонку Chiralpak IB (5 мкм, 30x250 мм), термостатированную при 40°C. Элюирующим растворителем был CO_2/(MeCN:EtOH 1:1) 70/30, цикл в течение 6 мин. и при скорости потока 160 мл/мин.

XLVIII) Преп. хиральная СФХ (XLVIII):

Использовали колонку Regis (R,R)-Whelk O1 (5 мкм, 30x250 мм), термостатированную при 40°C. Элюирующим растворителем был CO_2/(MeCN:iPrOH 1:1) 80/20, цикл в течение 5 мин. и при скорости потока 160 мл/мин.

XLIX) Преп. хиральная СФХ (XLIX):

Использовали колонку ChiralPak OD-H (5 мкм, 30x250 мм), термостатированную при 40°C. Элюирующим растворителем был CO_2/MeOH-0,1% DEA 90/10, цикл в течение 9,0 мин. и при скорости потока 160 мл/мин.

L) Преп. хиральная СФХ (L):

Использовали колонку ChiralPak IC (5 мкм, 30x250 мм), термостатированную при 40°C. Элюирующим растворителем был CO_2/MeOH 80/20, цикл в течение 4 мин. и при скорости потока 160 мл/мин.

LI) Преп. хиральная СФХ (LI):

Использовали колонку Chiralpak IB (5 мкм, 30x250 мм), термостатированную при 40°C. Элюирующим растворителем был CO_2/(MeCN:MeOH 1:1) 80/20, цикл в течение 6 мин. и при скорости потока 160 мл/мин.

LII) Преп. хиральная ВЭЖХ (LII):

Использовали колонку ChiralPak IE (5 мкм, 30x250 мм), термостатированную при 25°C. Элюирующим растворителем был Гепт/EtOH 10/90, цикл в течение 12,0 мин. и при скорости потока 34 мл/мин.

LIII) Преп. хиральная ВЭЖХ (LIII):

Использовали колонку Chiralcel OZ-H (5 мкм, 30x250 мм), термостатированную при 25°C. Элюирующим растворителем был Гепт/EtOH 10/90, цикл в течение 14,0 мин. и при скорости потока 34 мл/мин.

LIV) Преп. хиральная ВЭЖХ (LIV):

Использовали колонку Chiralpak AD-H (5 мкм, 30x250 мм), термостатированную при 25°C. Элюирующим растворителем был Гепт/EtOH 80/20, цикл в течение 10,0 мин. и при скорости потока 34 мл/мин.

LV) Преп. хиральная СФХ (LV):

Использовали колонку Chiralpak IB (5 мкм, 30x250 мм), термостатированную при 40°C. Элюирующим растворителем был CO_2/(MeCN:MeOH 1:1) 85/15, цикл в течение 6 мин. и при скорости потока 160 мл/мин.

LVI) Преп. хиральная СФХ (LVI):

Использовали колонку Chiralpak IB (5 мкм, 30x250 мм) колонку, термостатированную при 40°C использовали. Элюирующим растворителем был CO_2/(MeCN:MeOH 1:1) 75/25, цикл в течение 7 мин. и при скорости потока 160 мл/мин.

LVII) Преп. хиральная СФХ (LVII):

Использовали колонку Chiralpak IE (5 мкм, 30x250 мм) колонку, термостатированную при 40°C использовали. Элюирующим растворителем был CO_2/EtOH 60/40, цикл в течение 5 мин. и при скорости потока 160 мл/мин.

LVIII) Преп. хиральная СФХ (LVIII):

Использовали колонку Regis (R,R)-Whelk O1 (5 мкм, 30x250 мм), термостатированную при 40°C. Элюирующим растворителем был CO_2/(MeCN:EtOH 1:1) 85/15, цикл в течение 8 мин. и при скорости потока 160 мл/мин.

LIX) Преп. хиральная СФХ (LIX):

Использовали колонку Chiralpak IB (5 мкм, 30x250 мм), термостатированную при 40°C. Элюирующим растворителем был CO_2/EtOH 70/30, цикл в течение 6 мин. и при скорости потока 160 мл/мин.

Получение промежуточных соединений формулы (A3), (A4), (A5), (A6), (A7), (B2), (C1), (C3), (D1), (D2), (D3), (D4), (D5), (E1), (E2), (F1), (F3), (F4), (F5), (G1), (J3) и (J5)

Пример A3.1: 5-Бром-1,3-дифтор-2-изопропилбензол

A3.1.1: 2-(4-Бром-2,6-дифтор-фенил)-пропан-2-ол

К раствору метилового эфира 4-бром-2,6-дифторбенойной кислоты (1 экв.) в ТГФ (6,4 мл/ммоль) добавляли при 0°C, 3M раствор бромида метилмагния в Et_2O (3 экв.). Ледяную баню удаляли, и реакционную смесь перемешивали в течение 1,5 ч. при КТ. Ее гасили посредством полунас. раствора NH_4Cl и экстрагировали посредством ЭА. Объединенные орг. фазы сушили над $MgSO_4$ и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью КХ с использованием предварительно упакованных картриджей Sfär от Biotage и элюируя с Гепт/ЭА, чтобы получить указанное в заголовке соединение в виде бесцветной жидкости. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ: 7.34 (m, 2 H), 5.32 (s, 1 H), 1.56 (t, J = 2.0 Гц, 6 H).

A3.1.2: 5-Бром-1,3-дифтор-2-изопропилбензол

К раствору 2-(4-бром-2,6-дифтор-фенил)-пропан-2-ол (1 экв.) и триэтилсилан (1.1 экв.) в ДХМ (7.8 мл/ммоль) добавляли при 0°C, ТФУ (11 экв.). Ледяную баню удаляли, и реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. при КТ. Ее гасили посредством полунас. раствора $NaHCO_3$ и экстрагировали посредством ДХМ. Объединенные орг. фазы сушили над $MgSO_4$ и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью КХ с использованием предварительно упакованных картриджей Sfär от Biotage и элюируя с пентан/ЭА, чтобы получить указанное в заголовке соединение в виде бесцветной жидкости. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ: 7.40 (m, 2 H), 3.22-3.31 (m, 1 H), 1.27 (d, J = 7.1 Гц, 6 H).

Пример A4.1: *трет*-Бутиловый эфир 3-метил-3-(4-трифторметокси-бензоил)-азетидин-1-карбоновой кислоты

A4.1.1. трет-Бутиловый эфир 3-(метокси-метил-карбамоил)-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты

К бледно-желтому раствору 1-Boc-3-метилазетидин-3-карбоновой кислоты (20 г) в ДХМ (500 мл) добавляли гидрохлорид N,O-диметилгидроксиламина (8,97 г) и DIPEA (54 мл). Смесь затем охлаждали при 0°C и медленно добавляли раствор пропилфосфонового ангидрида в ЭА (50 мас./мас.%, 68 мл).

Полученный бледно-желтый раствор перемешивали 18 ч. при КТ и гасили посредством водн. нас. раствора $NaHCO_3$. Орг. слой промывали посредством лимонной кислоты (10%) и воды. Объединенные орг. слои сушили ($MgSO_4$), отфильтровывали и выпаривали досуха с получением 24,1 г указанного в заголовке соединения в виде желтоватой смолы, которую использовали без дополнительной очистки. ЖХ-МС (А): By = 0,78 мин; $[M+H]^+$: 259.32.

А4.1.2. трет-Бутиловый эфир 3-метил-3-(4-трифторметокси-бензоил)-азетидин-1-карбоновой кислоты

К раствору 1-бром-4-(трифторметокси)бензола (12.2 мл) в безводном ТГФ (150 мл) под аргоном, охлажденном до -78°С добавляли *н*-BuLi (2,5 М в гексане, 29,7 мл) по каплям в течение 45 мин. так, чтобы внутренняя температура не поднималась выше -70°С. Полученную смесь перемешивали при -78°С в течение 20 мин. Раствор соединения Примера А4.1.1 (16 г) в безводном ТГФ (50 мл) добавляли по каплям, поддерживая внутреннюю температуру ниже-70°С. Полученный темно-желтый раствор оставляли нагреться до КТ и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь гасили посредством воды и экстрагировали посредством ДХМ. Орг. слои промывали посредством рассола, сушили ($MgSO_4$), отфильтровывали и выпаривали досуха. Полученное сырое вещество очищали с помощью КХ (Biotage, SNAP 340 г, растворитель А: Геп; растворитель В: ЭА; градиент в % В: 10 на 2CV, от 10 до 30 на 3CV, 30 на 2CV) с получением 18 г указанного в заголовке соединения в виде желтой пены. ЖХ-МС (А): By = 1,07 мин; $[M-Me+H]^+$: 345.11.

Пример А4.2 - Пример А4.11 синтезировали, исходя из соответствующего амида Вайнреба формулы (А2) и производного брома формулы (А3) и следуя процедуре, описанной в Примере А4.1. Данные ЖХ-МС Примера А4.2 - Примера А4.11 перечислены в таблице ниже. Используемые условия ЖХ-МС представляли собой ЖХ-МС (А).

№ примера	Название	By	$[M+H]^+$
А4.2	*трет*-Бутиловый эфир 3-(4-изопропил-бензоил)-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты	1.09	318.26
А4.3	*трет*-Бутиловый эфир 3-(4-*трет*-бутил-бензоил)-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты	1.12	332.28
А4.4	*трет*-Бутиловый эфир 3-(4-этил-бензоил)-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты	1.03	418.04

№ примера	Название	By	$[M+H]^+$
			$[M-Me+H^+]$
A4.5	*трет*-Бутиловый эфир 3-метил-3-(4-трифторметил-бензоил)-азетидин-1-карбоновой кислоты	1.07	344.16
A4.6	*трет*-Бутиловый эфир 3-метил-3-[4-(1-метил-циклопропил)-бензоил]-азетидин-1-карбоновой кислоты	1.1	330.28
A4.7	*трет*-Бутиловый эфир 3-метил-3-[4-(1-трифторметил-циклопропил)-бензоил]-азетидин-1-карбоновой кислоты	1.1	384.28
A4.8	*трет*-Бутиловый эфир 3-(4-бром-бензоил)-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты	1.04	353.9
A4.9	*трет*-Бутиловый эфир 3-метил-3-(4-пропил-бензоил)-азетидин-1-карбоновой кислоты	1.08	318.24
A4.10	*трет*-Бутиловый эфир 3-(4-циклопропил-бензоил)-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты	1.06	316.18
A4.11	*трет*-Бутиловый эфир 3-фтор-3-(4-трифторметокси-бензоил)-азетидин-1-карбоновой кислоты	1.09	363.94

Пример A4.12: *трет*-Бутиловый эфир 3-циано-3-(4-трифторметокси-бензоил)-азетидин-1-карбоновой кислоты

К раствору *трет*-бутилового эфира 3-циано-3-(метокси-метил-карбамоил)-азетидин-1-карбоновой кислоты (1.4 г) в безводном ТГФ (40 мл) под аргоном охлажденном до 0°C добавляли по каплям бромид 4-(трифторметокси)фенилмагния (0,5 М в ТГФ, 20,8 мл). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин., оставляли нагреться до КТ и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь гасили посредством нас. водн. NH_4Cl, перемешивали в течение 15 мин. и экстрагировали посредством ЭА/вода. Водн. слой снова экстрагировали дважды посредством ЭА. Орг. слои сушили ($MgSO_4$), отфильтровывали и выпаривали досуха. Полученное сырое вещество очищали с помощью КХ (Biotage, SNAP 100 г, растворитель А: Геп; растворитель В: ЭА; градиент в % В: 0 на 3CV, от 0 до 10 за 5CV, 10 за 10CV) с получением 1,2 г указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (А): By = 1,06 мин; $[M+H]^+$: 371.15.

Пример A4.13: *трет*-Бутиловый эфир 3-фтор-3-(4-изопропил-бензоил)-азетидин-1-карбоновой кислоты

К раствору 1-[(*трет*-бутокси)карбонил]-3-фторазетидин-3-карбоновой кислоты (500 мг) в ДХМ (16 мл) добавляли гидрохлорид N,O-диметилгидроксиламина (221 мг), DIPEA (1.36 мл) и раствор пропилфосфонового ангидрида в ДХМ (50% мас./мас., 1,64 мл). Полученную смесь перемешивали 40 мин. при КТ. Затем ее разбавляли с ДХМ и промывали один раз посредством водн. нас. раствора $NaHCO_3$. Орг. слой промывали посредством лимонной кислоты (10%) и рассола. Водн. слои снова экстрагировали два раза посредством ДХМ. Объединенные орг. слои сушили ($MgSO_4$), отфильтровывали, выпаривали и сушили в ВВ с получением 630 мг указанного в заголовке соединения в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (А): By = 0,62 мин; $[M+H]^+$: 263.13.

Пример А4.14 - А4.18, А4.20, А4.22 - А.4.33 были синтезированы исходя из соответствующего амида Вайнреба формулы (А2) и соответствующего производного брома формулы (А3) и следуя процедуре, описанной в Примере А4.1. Данные ЖХ-МС Примера А4.14 - А4.18, А4.20 и А4.22 - А4.33 перечислены в таблице ниже. Используемые условия ЖХ-МС представляли собой ЖХ-МС (А).

№ примера	Название	By	$[M+H]^+$
А4.14	*трет*-Бутиловый эфир 3-метил-3-(нафталин-2-карбонил)-азетидин-1-карбоновой кислоты	1.08	311.04
А4.15	*трет*-Бутиловый эфир 3-метил-3-[4-(1-трифторметил-циклопропил)-бензоил]-азетидин-1-карбоновой кислоты	1.12	383.97
А4.16	*трет*-Бутиловый эфир 3-метил-3-[4-(2,2,2-трифтор-1,1-диметил-этил)-бензоил]-азетидин-1-карбоновой кислоты	1.13	385.87
А4.17	*трет*-Бутиловый эфир 3-(4-изопропокси-бензоил)-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты	1.06	334.15
А4.18	*трет*-Бутиловый эфир 3-метил-3-[4-(1,2,2,2-тетрафтор-1-трифторметил-этил)-бензоил]-азетидин-1-карбоновой кислоты	1.16	443.90
А4.20	*трет*-Бутиловый эфир 3-(3-Фтор-4-изопропил-бензоил)-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты	1.13	336.13
А4.22	*трет*-Бутиловый эфир 3-метил-3-(4-пентафторэтил-бензоил)-азетидин-1-карбоновой кислоты	1.14	394.04
А4.23	*трет*-Бутиловый эфир 3-(4-изопропил-3-метил-бензоил)-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты	1.13	332.10
А4.24	*трет*-бутиловый эфир 3-[4-(1-фтор-1-метил-этил)-бензоил]-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты	1.08	336.10

№ примера	Название	By	$[M+H]^+$
A4.25	*трет*-Бутиловый эфир 3-[4-(1,1-дифтор-этил)-бензоил]-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты	1.06	340.05
A4.26	*трет*-Бутиловый эфир 3-(4-бицикло[1.1.1]пент-1-ил-бензоил)-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты	1.15	342.09
A4.27	*трет*-Бутиловый эфир 3-[4-(1,1-диметил-пропил)-бензоил]-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты	1.18	346.16
A4.28	*трет*-Бутиловый эфир 3-(3-хлор-4-изопропил-бензоил)-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты	1.15	352.08
A4.29	*трет*-Бутиловый эфир 3-(4-циклобутил-бензоил)-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты	1.13	330.12
A4.30	*трет*-Бутиловый эфир 3-(3,5-дифтор-4-изопропил-бензоил)-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты	1.14	353.79
A4.31	*трет*-Бутиловый эфир 3-(4-циклобутокси-бензоил)-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты	1.09	346.12
A4.32	*трет*-Бутиловый эфир 3-[4-(1-этил-пропил)-бензоил]-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты	1.16	331.13
A4.33	*трет*-Бутиловый эфир 3-[4-(2,2-диметил-пропил)-бензоил]-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты	1.17	346.16

Пример A4.19: *трет*-Бутиловый эфир 3-метил-3-(4-(пентафтор-l6-сульфанил)бензоил)азетидин-1-карбоновой кислоты

A4.19.1: *трет*-Бутиловый эфир 3-формил-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты

К раствору соединения Примера A4.1.1 (1 экв.) в ТГФ (6,7 мл/ммоль) добавляли по каплям при -78°C, 1 M раствор гидрида диизобутилалюминия в ДХМ (1,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при -78°C, гасили посредством MeOH и распределяли между нас. раствором тетрагидрата тартрата калия-натрия и ДХМ. Орг. фазу сушили над $MgSO_4$ и концентрировали в вакууме с получением сырого соединения, указанного в заголовке в виде желтоватого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ: 9.69 (s, 1 H), 4.04 (d, J = 8.1 Гц, 2 H), 3.59 (d, J = 8.2 Гц, 2 H), 1.39 (s, 9 H), 1.35 (s, 3 H)

A4.19.2: *трет*-Бутиловый эфир 3-(гидрокси(4-(пентафтор-l6-сульфанил)фенил)метил)-3-метилазетидин-1-карбоновой кислоты

К раствору пентафторида 4-бромфенилсеры (1.5 экв.) в безводном Et_2O (7.5 мл/ммоль) под аргоном и охлажденном до -78°C, добавляли по каплям 1,6 M раствор tBuLi (1,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин. и добавляли по каплям раствор *трет*-бутилового эфира 3-формил-3-метил-

азетидин-1-карбоновой кислоты (1 экв.) в безводном ТГФ (2 мл/ммоль). Полученный темно-желтый раствор перемешивали в течение 45 мин при -78°C, баню с сухим льдом удаляли, и реакционную смесь дополнительно перемешивали в течение 45 мин. Ее гасили посредством воды и экстрагировали посредством ЭА. Орг. фазу промывали посредством рассола, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью КХ с использованием предварительно упакованных картриджей Sfär от Biotage и элюируя с гепт/ЭА, чтобы получить указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (A): By = 1,03 мин; $[M+H]^+$: 403.91

A4.19.3: *трет*-Бутиловый эфир 3-метил-3-(4-(пентафтор-l6-сульфанил)бензоил)азетидин-1-карбоновой кислоты

К раствору *трет*-бутилового эфира 3-(гидрокси(4-(пентафтор-l6-сульфанил)фенил)метил)-3-метилазетидин-1-карбоновой кислоты (1 экв.) в ДХМ (3.5 мл/ммоль) добавляли при КТ, DMP (1,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин при КТ, разбавляли с ДХМ, гасили посредством воды и фильтровали. Фильтрат промывали посредством нас. раствора $NaHCO_3$ и орг. фазу сушили над $MgSO_4$ и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью КХ с использованием предварительно упакованных картриджей Sfär от Biotage и элюируя с Гепт/ЭА, чтобы получить указанное в заголовке соединение в виде бесцветного липкого масла. ЖХ-МС (A): By = 1,12 мин; $[M+H]^+$: 401.73

Пример A4.21: *трет*-Бутиловый эфир 3-(бензо[b]тиофен-5-карбонил)-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты

Указанное в заголовке соединение синтезировали, исходя из соответствующего амида Вайнреба формулы (A2) и соответствующего производного брома формулы (A3) и следуя процедуре, описанной в Примере A4.1. Его выделяли из полученной смеси *трет*-бутилового эфира 3-(бензо[b]тиофен-2-карбонил)-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты и *трет*-бутилового эфира 3-(бензо[b]тиофен-5-карбонил)-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты с помощью преп. хиральной СФХ (III). ЖХ-МС (A): By = 1,07 мин; $[M+H]^+$: 332.04.

Пример A4.34 *трет*-Бутиловый эфир 3-этил-3-(4-трифторметокси-бензоил)-азетидин-1-карбоновой кислоты

A4.34.1 3-Этил-азетидин-1,3-дикарбоновой кислоты 1-трет-бутиловый эфир 3-этиловый эфир

К раствору этил-1-Boc-азетидин-3-карбоксилата (993 мг) и йодэтана (0,338 мл) в ТГФ (10 мл) добавляли бис(триметилсилил)амид калия (1,55 мл) в качестве раствора в толуоле (10 мл) при -78°C. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи и давали медленно нагреться до КТ. Реакцию гасили добавлением водного водн. нас. NH_4Cl (20 мл) и разбавляли водой (20 мл) и ЭА (20 мл). Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали посредством ЭА (3x, 30 мл). Объединенные органические фазы промывали посредством рассол, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали в вакууме. Получали 677 мг продукта в виде желтого масла. ЖХ-МС (A) By = 0,88 мин; $[M+H]^+$: 257.16

A4.34.2 моно-трет-Бутиловый эфир 3-этил-азетидин-1,3-дикарбоновой кислоты

К раствору A4.34.1 (676 мг) в воде (3.72 мл) и диоксана (3.72 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (780 мг) и смесь нагревали до 70°C (температура баны) в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (прибл. 20 мл) и ЭА (прибл. 20 мл) и подкисляли (прибл. pH = 4) водной HCl (2 M). Фазы разделяли, водную фазу экстрагировали посредством ЭА (3x, 15 мл), объединенные органические фазы промывали посредством рассол, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали в вакууме с получением чистого продукта в виде 555 мг желтоватого твердого вещества. ЖХ-МС (A) By = 0,65 мин, $[M+H]^+$: 229.13

A4.34.3 3-Этил-3-(метокси-метил-карбамоил)-азетидин-1-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир

К суспензии A4.34.2 (550 мг) добавляли N,O-диметилгидроксиламин гидрохлорид (468 мг) и DMAP (2,93 мг) в ДХМ (9 мл) гидрохлорид N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида (929 мг) и триэтиламин (1.35 мл). Смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и ЭА (10 мл) и pH устанавливали до 1. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали посредством ЭА (3x, 10 мл). Объединенные органические фазы промывали посредством рассол, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали в вакууме с получением продукта в виде 570 мг желтоватого масла. ЖХ-МС (A) By = 0,77 мин; $[M+H]^+$: 272.17

A4.34.4 трет-Бутиловый эфир 3-этил-3-(4-трифторметокси-бензоил)-азетидин-1-карбоновой кислоты

Указанное в заголовке соединение синтезировали из Примера A4.34.3 и следуя процедуре, описанной в Примере A4.1 стадия A4.1.2 . ЖХ-МС (A): By = 0,99 мин; $[M+H]^+$: 373.15.

Пример A4.35 *трет*-Бутиловый эфир 3-метил-3-[4-(2,2,2-трифтор-этил)-бензоил]-азетидин-1-карбоновой кислоты

В колбу загружали A4.8 (647 мг), $CsCO_3$ (1803 мг), H_2O (782 мкл) и толуол (9,13 мл). Суспензию дегазировали аргоном в ультразвуковой ванне в течение 5 мин., затем в атмосфере аргона добавляли 4,4,5,5-Тетраметил-2-(2,2,2-трифторэтил)-1,3,2-диоксаборолан (486 мкл) и cataCXium A Pd G3 (140 мг). Колбу трижды вакуумировали и снова заполняли аргоном. Полученную суспензию перемешивали при 100°C под аргоном в течение ночи. Реакционной смеси давали остыть, фильтровали, фильтр промывали посредством ЭА, фильтрат выпаривали досуха и очищали с помощью КХ (Biotage, 25 г sphere duo, A: Гепт, B: ЭА, градиент (в % B): 10 на 3CV, от 10 до 30 на 1CV, 30 на 3CV, от 30 до 50 на 2CV, 50 на 1CV) с получением 569 мг коричневого твердого вещества. ЖХ-МС (A) By = 1,06 мин; $[M+H]^+$: 358.06

Пример A5.1: 2-[3-(5-Бром-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-пропан-2-ол

H2.1: 5-Бром-N-гидрокси-никотинамидин

К раствору 5-бромникотинонитрила (2 г) в ДМФА (10 мл) были последовательно добавлены гидрохлорид гидроксиламина (1.14 г) и TEA (3.05 мл). Реакционную смесь нагревали до 85°C в течение 1 ч., охлаждали до КТ и гасили посредством воды (20 мл). Полученный осадок отфильтровывали и сушили при 65°C в вакууме с получением 2,1 г указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (A): By = 0,36 мин; $[M+H]^+$: 215.98.

A5.1: 2-[3-(5-Бром-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-пропан-2-ол

К раствору CDI (11.6 г) в ДМФА (35 мл) под аргоном, добавляли по каплям при КТ раствор 2-гидроксиизомасляной кислоты (7.23 г) в ДМФА (15 мл). После перемешивания в течение 30 мин., суспензию промежуточного соединения **H2.1** (10 г) в ДМФА (50 мл) добавляли медленно при КТ. Смесь нагревали до 90°C, перемешивали в течение 18 ч. и охлаждали до КТ. Ее гасили посредством добавления по каплям воды (100 мл) при 0°C и выдерживали в течение 30 мин. при 0°C. Полученный осадок фильтровали и сушили при 65°C в вакууме с

получением 9,1 г указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (А): By = 0,77 мин; $[M+H]^+$: 283.98.

Пример А5.2: 1-{4-[3-(5-Бром-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-пиперидин-1-ил}-этанон

Указанное в заголовке соединение синтезировали, следуя процедуре, описанной в Примере А5.1, за исключением того, что 2-гидроксиизомасляную кислоту заменяли на 1-ацетил-4-пиперидинекарбоновую кислоту на второй стадии. ЖХ-МС (А): By = 0,84 мин; $[M+H]^+$: 350.91.

Примеры А6.1 - А6.25

Промежуточное соединение **А6.1.1 - А6.30.1** были синтезированы, исходя из соответствующего предшественника формулы (А4) и соответствующего производного брома формулы (А5) и следуя процедуре, описанной в Примере А7.1 стадия А7.1.1 за исключением того, что nBuLi был заменен на HexLi. Условия преп. ЖХ-МС и данные ЖХ-МС перечислены в таблице ниже. Используемые условия ЖХ-МС представляли собой ЖХ-МС (А).

№ примера	Название	By	$[M+H]^+$	Преп. ЖХ-МС	Предшественник А4	Предшественник А5
А6.1.1	*трет*-Бутиловый эфир 3-(гидрокси-{5-[5-(1-гидрокси-1-метил-этил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-нафталин-2-ил-метил)-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты	1.01	531.08	XXXI	А4.14	А5.1
А6.2.1	*трет*-Бутиловый эфир 3-{гидрокси-{5-[5-(1-гидрокси-1-метил-этил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-[4-(1-трифторметил-циклопропил)-фенил]-метил}-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты	1.05	589.08	VI	А4.15	А5.1
А6.3.1	*трет*-Бутиловый эфир 3-{гидрокси-{5-[5-(1-гидрокси-1-метил-этил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-[4-(2,2,2-трифтор-1,1-диметил-этил)-фенил]-метил}-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты	1.05	590.97	VII	А4.16	А5.1
А6.4.1	*трет*-Бутиловый эфир 3-[гидрокси-{5-[5-(1-гидрокси-1-метил-этил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-(4-изопропокси-фенил)-метил]-3-метил-азетидин-	0.98	539.15	VI	А4.17	А5.1

№ примера	Название	By	$[M+H]^+$	Преп. ЖХ-МС	Предшественник A4	Предшественник A5
	1-карбоновой кислоты					
A6.5.1	*трет*-Бутиловый эфир 3-((3-фтор-4-изопропил-фенил)-гидрокси-{5-[5-(1-гидрокси-1-метил-этил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-метил)-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты	1.05	541.05	XXXI	A4.20	A5.1
A6.6.1	*трет*-Бутиловый эфир 3-((4-*трет*-бутил-фенил)-гидрокси-{5-[5-(1-гидрокси-1-метил-этил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-метил)-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты	1.05	537.00	VII	A4.3	A5.1
A6.7.1	*трет*-Бутиловый эфир 3-(бензо[b]тиофен-5-ил-гидрокси-{5-[5-(1-гидрокси-1-метил-этил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-метил)-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты	0.99	537.04	VI	A4.21	A5.1
A6.8.1	*трет*-Бутиловый эфир 3-[гидрокси-{5-[5-(1-гидрокси-1-метил-этил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-(4-пентафторэтил-фенил)-метил]-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты	1.06	599.07	XX	A4.22	A5.1
A6.9.1	*трет*-Бутиловый эфир 3-{гидрокси-{5-[5-(1-гидрокси-1-метил-этил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-[4-(1-метил-циклопропил)-фенил]-метил}-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты	1.04	535.10	VII	A4.6	A5.1
A6.10.1	*трет*-Бутиловый эфир 3-[гидрокси-{5-[5-(1-гидрокси-1-метил-этил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-(4-изопропил-3-метил-фенил)-метил]-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты	1.06	537.13	VII	A4.23	A5.1
A6.11.1	*трет*-Бутиловый эфир 3-[гидрокси-{5-[5-(1-гидрокси-1-метил-этил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-(4-трифторметокси-фенил)-метил]-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты	1.02	565.09	VI + XXIX	A4.1	A5.1

№ примера	Название	By	$[M+H]^+$	Преп. ЖХ-МС	Предшественник A4	Предшественник A5
A6.12.1	*трет*-Бутиловый эфир 3-([4-(1-фтор-1-метил-этил)-фенил]-гидрокси-{5-[5-(1-гидрокси-1-метил-этил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-метил)-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты	1.00	541.13	VI	A4.24	A5.1
A6.13.1	*трет*-Бутиловый эфир 3-([4-(1,1-дифтор-этил)-фенил]-гидрокси-{5-[5-(1-гидрокси-1-метил-этил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-метил)-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты	0.99	545.96	VI	A4.25	A5.1
A6.14.1	*трет*-Бутиловый эфир 3-((4-бицикло[1.1.1]пент-1-ил-фенил)-гидрокси-{5-[5-(1-гидрокси-1-метил-этил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-метил)-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты	1.08	547.19	VII	A4.26	A5.1
A6.15.1	*трет*-Бутиловый эфир 3-([4-(1,1-диметил-пропил)-фенил]-гидрокси-{5-[5-(1-гидрокси-1-метил-этил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-метил)-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты	1.10	551.23	VII	A4.27	A5.1
A6.16.1	*трет*-Бутиловый эфир 3-[{5-[5-(1-ацетил-пиперидин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-(3-фтор-4-изопропил-фенил)-гидрокси-метил]-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты	1.09	608.10	VI	A4.20	A5.2
A6.17.1	*трет*-Бутиловый эфир 3-{{5-[5-(1-ацетил-пиперидин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-гидрокси-[4-(1-трифторметил-циклопропил)-фенил]-метил}-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты	1.09	656.23	VI	A4.15	A5.2
A6.18.1	*трет*-Бутиловый эфир 3-[{5-[5-(1-ацетил-пиперидин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-гидрокси-(4-трифторметокси-фенил)-метил]-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты	1.06	632.20	VI	A4.1	A5.2
A6.19.1	*трет*-Бутиловый эфир 3-[{5-[5-(1-ацетил-пиперидин-4-ил)-	1.03	606.25	VI	A4.17	A5.2

№ примера	Название	By	$[M+H]^+$	Преп. ЖХ-МС	Предшественник A4	Предшественник A5
	[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-гидрокси-(4-изопропокси-фенил)-метил]-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты					
A6.20.1	*трет*-Бутиловый эфир 3-((3-хлор-4-изопропил-фенил)-гидрокси-{5-[5-(1-гидрокси-1-метил-этил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-метил)-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты	1.07	557.15	VII	A4.28	A5.1
A6.21.1	*трет*-Бутиловый эфир 3-((4-циклобутил-фенил)-гидрокси-{5-[5-(1-гидрокси-1-метил-этил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-метил)-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты	1.05	535.11	VII	A4.29	A5.1
A6.22.1	*трет*-Бутиловый эфир 3-[{5-[5-(1-ацетил-пиперидин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-(4-циклобутил-фенил)-гидрокси-метил]-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты	1.10	602.16	VI	A4.29	A5.2
A6.23.1	*трет*-Бутиловый эфир 3-[{5-[5-(1-ацетил-пиперидин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-(3,5-дифтор-4-изопропил-фенил)-гидрокси-метил]-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты	1.11	626.11	VI	A4.30	A5.2
A6.24.1	*трет*-Бутиловый эфир 3-((3,5-дифтор-4-изопропил-фенил)-гидрокси-{5-[5-(1-гидрокси-1-метил-этил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-метил)-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты	1.06	559.09	VII	A4.30	A5.1
A6.25.1	*трет*-Бутиловый эфир 3-[{5-[5-(1-ацетил-пиперидин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-(4-циклобутокси-фенил)-гидрокси-метил]-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты	1.05	618.39	VI	A4.31	A5.2
A6.26.1	*трет*-Бутиловый эфир 3-([4-(1-этил-пропил)-фенил]-гидрокси-{5-[5-(1-гидрокси-1-метил-этил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-	1.10	551.15	VII	A4.32	A5.1

№ примера	Название	By	$[M+H]^+$	Преп. ЖХ-МС	Предшественник A4	Предшественник A5
	пиридин-3-ил}-метил)-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты					
A6.27.1	*трет*-Бутиловый эфир 3-{{5-[5-(1-ацетил-пиперидин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-[4-(1-этил-пропил)-фенил]-гидрокси-метил}-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты	1.16	618.30	VII	A4.32	A5.2
A6.28.1	*трет*-Бутиловый эфир 3-([4-(2,2-диметил-пропил)-фенил]-гидрокси-{5-[5-(1-гидрокси-1-метил-этил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-метил)-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты	1.10	551.12	VII	A4.33	A5.1
A6.29.1	*трет*-Бутиловый эфир 3-{{5-[5-(1-ацетил-пиперидин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-[4-(2,2-диметил-пропил)-фенил]-гидрокси-метил}-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты	1.15	618.23	VII	A4.33	A5.2
A6.30.1	*трет*-Бутиловый эфир 3-{{5-[5-(1-ацетил-пиперидин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-гидрокси-[4-(1-метил-циклопропил)-фенил]-метил}-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты	1.08	602.18	VI	A4.6	A5.2

Пример **A6.1.1** - **A6.25.1** очищали с помощью преп. хиральной СФХ или ВЭЖХ, чтобы получить указанное в заголовке соединение формулы (A6) в виде чистого энантиомера. Условия преп. хиральной СФХ или ВЭЖХ и данные хиральной СФХ или ВЭЖХ перечислены в таблице ниже

№ примера	Название	Хиральная ВЭЖХ/СФХ	By	Преп. хиральная СФХ или ВЭЖХ	Предшественник
A6.1	*трет*-Бутиловый эфир 3-((R)-гидрокси-{5-[5-(1-гидрокси-1-метил-этил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-нафталин-2-ил-метил)-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты	AC	2.076	XLVII	A6.1.1
A6.2	*трет*-Бутиловый эфир 3-{(R)-гидрокси-{5-[5-(1-	I	3.088	VIII	A6.2.1

№ примера	Название	Хиральная ВЭЖХ/СФХ	By	Преп. хиральная СФХ или ВЭЖХ	Предшественник
	гидрокси-1-метил-этил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-[4-(1-трифторметил-циклопропил)-фенил]-метил}-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты				
A6.3	*трет*-Бутиловый эфир 3-{(R)-гидрокси-{5-[5-(1-гидрокси-1-метил-этил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-[4-(2,2,2-трифтор-1,1-диметил-этил)-фенил]-метил}-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты	F	2.55	VI	A6.3.1
A6.4	*трет*-Бутиловый эфир 3-[(R)-гидрокси-{5-[5-(1-гидрокси-1-метил-этил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-(4-изопропокси-фенил)-метил]-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты	AM	2.00	XLV	A6.4.1
A6.5	*трет*-Бутиловый эфир 3-((R)-(3-фтор-4-изопропил-фенил)-гидрокси-{5-[5-(1-гидрокси-1-метил-этил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-метил)-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты	AN	1.884	XLVI	A6.5.1
A6.6	*трет*-Бутиловый эфир 3-((R)-(4-*трет*-бутил-фенил)-гидрокси-{5-[5-(1-гидрокси-1-метил-этил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-метил)-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты	C	1.47	III	A6.6.1
A6.7	*трет*-Бутиловый эфир 3-((R)-бензо[b]тиофен-5-ил-гидрокси-{5-[5-(1-гидрокси-1-метил-этил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-метил)-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты	AC	2.33	XLVII	A6.7.1
A6.8	*трет*-Бутиловый эфир 3-[(R)-гидрокси-{5-[5-(1-гидрокси-1-метил-этил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-(4-пентафторэтил-фенил)-метил]-3-метил-азетидин-1-карбоновой	AO	2.02	XLVIII	A6.8.1

№ примера	Название	Хиральная ВЭЖХ/СФХ	By	Преп. хиральная СФХ или ВЭЖХ	Предшественник
	кислоты				
A6.9	*трет*-Бутиловый эфир 3-{(R)-гидрокси-{5-[5-(1-гидрокси-1-метил-этил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-[4-(1-метил-циклопропил)-фенил]-метил}-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты	AV	3.05	LV	A6.9.1
A6.10	*трет*-Бутиловый эфир 3-[(R)-гидрокси-{5-[5-(1-гидрокси-1-метил-этил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-(4-изопропил-3-метил-фенил)-метил]-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты	AP	3.40	XLIX	A6.10.1
A6.11	*трет*-Бутиловый эфир 3-[(R)-гидрокси-{5-[5-(1-гидрокси-1-метил-этил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-(4-трифторметокси-фенил)-метил]-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты	V	1.36	XIX	A6.11.1
A6.12	*трет*-Бутиловый эфир 3-((R)-[4-(1-фтор-1-метил-этил)-фенил]-гидрокси-{5-[5-(1-гидрокси-1-метил-этил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-метил)-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты	C	1.39	III	A6.12.1
A6.13	*трет*-Бутиловый эфир 3-((R)-[4-(1,1-дифтор-этил)-фенил]-гидрокси-{5-[5-(1-гидрокси-1-метил-этил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-метил)-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты	AQ	2.25	L	A6.13.1
A6.14	*трет*-Бутиловый эфир 3-((R)-(4-бицикло[1.1.1]пент-1-ил-фенил)-гидрокси-{5-[5-(1-гидрокси-1-метил-этил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-метил)-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты	AR	1.959	LI	A6.14.1
A6.15	*трет*-Бутиловый эфир 3-((R)-[4-(1,1-диметил-пропил)-фенил]-гидрокси-{5-[5-(1-	AV	2.45	LV	A6.15.1

№ примера	Название	Хиральная ВЭЖХ/СФХ	By	Преп. хиральная СФХ или ВЭЖХ	Предшественник
	гидрокси-1-метил-этил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-метил)-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты				
A6.16	*трет*-Бутиловый эфир 3-[(R)-{5-[5-(1-ацетил-пиперидин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-(3-фтор-4-изопропил-фенил)-гидрокси-метил]-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты	AC	9.894	LII	A6.16.1
A6.17	*трет*-Бутиловый эфир 3-{(R)-{5-[5-(1-ацетил-пиперидин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-гидрокси-[4-(1-трифторметил-циклопропил)-фенил]-метил}-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты	AC	9.387	LII	A6.17.1
A6.18	*трет*-Бутиловый эфир 3-[(R)-{5-[5-(1-ацетил-пиперидин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-гидрокси-(4-трифторметокси-фенил)-метил]-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты	AC	8.907	LII	A6.18.1
A6.19	*трет*-Бутиловый эфир 3-[(R)-{5-[5-(1-ацетил-пиперидин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-гидрокси-(4-изопропокси-фенил)-метил]-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты	AT	7.62	LIII	A6.19.1
A6.20	*трет*-Бутиловый эфир 3-((R)-(3-хлор-4-изопропил-фенил)-гидрокси-{5-[5-(1-гидрокси-1-метил-этил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-метил)-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты	AU	4.807	LIV	A6.20.1
A6.21	*трет*-Бутиловый эфир 3-((R)-(4-циклобутил-фенил)-гидрокси-{5-[5-(1-гидрокси-1-метил-этил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-метил)-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты	AV	3.68	LV	A6.21.1

№ примера	Название	Хиральная ВЭЖХ/СФХ	By	Преп. хиральная СФХ или ВЭЖХ	Предшественник
A6.22	*трет*-Бутиловый эфир 3-[(R)-{5-[5-(1-ацетил-пиперидин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-(4-циклобутил-фенил)-гидрокси-метил]-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты	AW	3.06	LVI	A6.22.1
A6.23	*трет*-Бутиловый эфир 3-[(R)-{5-[5-(1-ацетил-пиперидин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-(3,5-дифтор-4-изопропил-фенил)-гидрокси-метил]-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты	AX	2.94	LVII	A6.23.1
A6.24	*трет*-Бутиловый эфир 3-((R)-(3,5-дифтор-4-изопропил-фенил)-гидрокси-{5-[5-(1-гидрокси-1-метил-этил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-метил)-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты	AY	3.15	LVIII	A6.24.1
A6.25	*трет*-Бутиловый эфир 3-[(R)-{5-[5-(1-ацетил-пиперидин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-(4-циклобутокси-фенил)-гидрокси-метил]-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты	AZ	2.785	LIX	A6.25.1

Пример A6.26 - **Пример A6.28** синтезировали, следуя процедуре, описанной в Примере A7.1 стадия A7.1.1. с использованием предшественника кетона и 3,5-дибромпиридина. Предшественник кетона, данные ЖХ-МС (A), метод преп. ЖХ-МС, данные хиральной препаративной и аналитической СФХ перечислены в таблице ниже.

№ примера	Название	Предшественник кетона	By	$[M+H]^+$	Преп. ЖХ-МС	Хиральная преп. СФХ	Хиральная аналитическая ЖХ-МС
A6.26	*трет*-Бутиловый эфир 3-[(R)-(5-бром-пиридин-3-ил)-гидрокси-(4-трифторметокси-фенил)-метил]-3-этил-азетидин-1-карбоновой кислоты	A4.34	1.12	530.92	(VII)	(XLIV)	1.77 (AE)
A6.27	*трет*-Бутиловый	A4.35	1.07	515.02	(VII)	(XIX)	1.70 (V)

№ примера	Название	Предшественник кетона	By	$[M+H]^+$	Преп. ЖХ-МС	Хиральная преп. СФХ	Хиральная аналитическая ЖХ-МС
	эфир 3-{(R)-(5-бром-пиридин-3-ил)-гидрокси-[4-(2,2,2-трифтор-этил)-фенил]-метил}-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты						
A6.28	*трет*-Бутиловый эфир 3-[(S)-(5-бром-пиридин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-3-фтор-азетидин-1-карбоновой кислоты	A4.13	1.14	478.96	(VII) затем (XII)	(XXIII)	1.60 (AF)

Пример A6.29 *трет*-Бутиловый эфир 3-[(R)-(5-бром-пиридин-3-ил)-гидрокси-(4-трифторметил-фенил)-метил]-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты синтезировали, следуя процедуре, описанной в Примере A7.1 стадия A7.1.1 с использованием A4.5 и 3,5-дибромпиридин, очищали с помощью преп. ЖХ-МС (XXV) и условий хирального разделения (XLII). ЖХ-МС (A) By = 1,07 мин; $[M+H]^+$: 501.13; хиральная СФХ (W) By = 1,792 мин.

Пример A7.1: (R)-(3-Метил-азетидин-3-ил)-(5-пирролидин-1-ил-пиридин-3-ил)-(4-трифторметокси-фенил)-метанол, гидрохлоридная соль

A7.1.1. трет-Бутиловый эфир 3-[гидрокси-(5-пирролидин-1-ил-пиридин-3-ил)-(4-трифторметокси-фенил)-метил]-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты

К раствору соединения Примера A4.1 (15 г) и 3-бром-5-пирролидинопиридина (12.6 г) в безводном ТГФ (150 мл) под аргоном, охлажденному до -78°C, добавляли *н*-BuLi (2.5 M в гексане, 20.04 мл) по каплям в течение 20 мин., так что внутренняя температура не поднималась выше -65°C. Полученный темно-желтый раствор перемешивали при -78°C в течение 1 ч. 30 мин. и оставляли нагреться до КТ. Реакционную смесь гасили посредством воды и экстрагировали посредством ДХМ. Орг. слои сушили ($MgSO_4$), отфильтровывали и выпаривали досуха. Полученное сырое вещество ресуспендировали в MeCN/MeOH (9/1 об./об.) и отфильтровывали. Раствор очищали с помощью преп. ЖХ-МС (IV) с получением 6,67 г указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (A): By = 0,9 мин; $[M+H]^+$: 508.31.

A7.1.2 трет-Бутиловый эфир 3-[(R)-гидрокси-(5-пирролидин-1-ил-пиридин-3-ил)-(4-трифторметокси-фенил)-метил]-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты

Пример A7.1.1 (6.67 г) очищали с помощью преп. хиральной СФХ (II), чтобы получить указанное в заголовке соединение в виде чистого энантиомера (3.35 г) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (A): By = 0,89 мин; $[M+H]^+$: 508.31. Хиральная СФХ (A): By = 2,8 мин. Абсолютную конфигурацию соединения Примера A7.1.2 определяли как (R)- путем получения подходящего кристалла одного из двух разделенных энантиомеров (растворитель: метилциклогексан) и осуществляя эксперимент по дифракции рентгеновских лучей на монокристалле.

A7.1.3. (R)-(3-Метил-азетидин-3-ил)-(5-пирролидин-1-ил-пиридин-3-ил)-(4-трифторметокси-фенил)-метанол, гидрохлоридная соль

Бледно-желтый раствор соединения Примера A7.1.2 (3.25 г) в HCl в диоксане (4M, 15 мл) перемешивали 1 ч. при КТ. Сырой продукт выпаривали досуха с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (A): By = 0,60 мин; $[M+H]^+$: 408.33.

Пример A7.2 и **Пример A7.3** были синтезированы, исходя из соответствующего примера формулы (A4) и следуя процедуре, описанной в Примере A7.1, но пропуская стадию хирального разделения A7.1.2. Данные ЖХ-МС Примера A7.2 и Примера A7.3 перечислены в таблице ниже. Используемые условия ЖХ-МС представляли собой ЖХ-МС (A).

№ примера	Название	By	$[M+H]^+$
A7.2	3-[Гидрокси-(5-пирролидин-1-ил-пиридин-3-ил)-(4-трифторметокси-фенил)-метил]-азетидин-3-карбонитрил, гидрохлоридная соль	0.62	419.27
A7.3	(3-Фтор-азетидин-3-ил)-(5-пирролидин-1-ил-пиридин-3-ил)-(4-трифторметокси-фенил)-метанол, гидрохлоридная соль	0.61	412.20

Пример A7.4 - Пример A7.33 были синтезированы, исходя из соответствующего предшественника формулы (A6) и следуя процедуре, описанной в Примере A7.1 стадия A7.1.3, за исключением того, что реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч. при КТ. Данные ЖХ-МС

Примера A7.4 - Примера A7.33 перечислены в таблице ниже. Используемые условия ЖХ-МС представляли собой ЖХ-МС (A).

№ примера	Название	By	$[M+H]^+$	Предшественник A6
A7.4	2-(3-{5-[(R)-Гидрокси-(3-метил-азетидин-3-ил)-нафталин-2-ил-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пропан-2-ол, гидрохлоридная соль	0.65	431.08	A6.1
A7.5	2-[3-(5-{(R)-Гидрокси-(3-метил-азетидин-3-ил)-[4-(1-трифторметил-циклопропил)-фенил]-метил}-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-пропан-2-ол, гидрохлоридная соль	0.71	489.03	A6.2
A7.6	2-[3-(5-{(R)-Гидрокси-(3-метил-азетидин-3-ил)-[4-(2,2,2-трифтор-1,1-диметил-этил)-фенил]-метил}-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-пропан-2-ол, гидрохлоридная соль	0.70	490.95	A6.3
A7.7	2-(3-{5-[(R)-Гидрокси-(4-изопропокси-фенил)-(3-метил-азетидин-3-ил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пропан-2-ол, гидрохлоридная соль	0.66	439.19	A6.4
A7.8	2-(3-{5-[(R)-(3-Фтор-4-изопропил-фенил)-гидрокси-(3-метил-азетидин-3-ил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пропан-2-ол, гидрохлоридная соль	0.68	441.11	A6.5
A7.9	2-(3-{5-[(R)-(4-*трет*-Бутил-фенил)-гидрокси-(3-метил-азетидин-3-ил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пропан-2-ол, гидрохлоридная соль	0.71	437.04	A6.6
A7.10	2-(3-{5-[(R)-Бензо[b]тиофен-5-ил-гидрокси-(3-метил-азетидин-3-ил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пропан-2-ол, гидрохлоридная соль	0.63	437.08	A6.7
A7.11	2-(3-{5-[(R)-Гидрокси-(3-метил-азетидин-3-ил)-(4-пентафторэтил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пропан-2-ол, гидрохлоридная соль	0.70	499.03	A6.8
A7.12	2-[3-(5-{(R)-Гидрокси-(3-метил-азетидин-3-ил)-[4-(1-метил-циклопропил)-фенил]-метил}-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-пропан-2-ол, гидрохлоридная соль	0.68	435.17	A6.9
A7.13	2-(3-{5-[(R)-Гидрокси-(4-изопропил-3-метил-фенил)-(3-метил-азетидин-3-ил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пропан-2-ол, гидрохлоридная соль	0.69	437.13	A6.10
A7.14	2-(3-{5-[(R)-Гидрокси-(3-метил-азетидин-3-ил)-(4-трифторметокси-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пропан-2-ол, гидрохлоридная соль	0.66	464.97	A6.11
A7.15	2-(3-{5-[(R)-[4-(1-Фтор-1-метил-этил)-фенил]-гидрокси-(3-метил-азетидин-3-ил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пропан-2-ол, гидрохлоридная соль	0.64	441.15	A6.12
A7.16	2-(3-{5-[(R)-[4-(1,1-Дифтор-этил)-фенил]-гидрокси-(3-метил-азетидин-3-ил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пропан-	0.64	445.15	A6.13

	2-ол, гидрохлоридная соль			
A7.17	2-(3-{5-[(R)-(4-Бицикло[1.1.1]пент-1-ил-фенил)-гидрокси-(3-метил-азетидин-3-ил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пропан-2-ол, гидрохлоридная соль	0.72	447.18	A6.14
A7.18	2-(3-{5-[(R)-[4-(1,1-Диметил-пропил)-фенил]-гидрокси-(3-метил-азетидин-3-ил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пропан-2-ол, гидрохлоридная соль	0.76	451.22	A6.15
A7.19	1-[4-(3-{5-[(R)-(3-Фтор-4-изопропил-фенил)-гидрокси-(3-метил-азетидин-3-ил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-этанон, гидрохлоридная соль	0.73	508.08	A6.16
A7.20	1-{4-[3-(5-{(R)-Гидрокси-(3-метил-азетидин-3-ил)-[4-(1-трифторметил-циклопропил)-фенил]-метил}-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-пиперидин-1-ил}-этанон, гидрохлоридная соль	0.74	556.07	A6.17
A7.21	1-[4-(3-{5-[(R)-Гидрокси-(3-метил-азетидин-3-ил)-(4-трифторметокси-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-этанон, гидрохлоридная соль	0.71	532.03	A6.18
A7.22	1-[4-(3-{5-[(R)-Гидрокси-(4-изопропокси-фенил)-(3-метил-азетидин-3-ил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-этанон, гидрохлоридная соль	0.69	506.12	A6.19
A7.23	2-(3-{5-[(R)-(3-Хлор-4-изопропил-фенил)-гидрокси-(3-метил-азетидин-3-ил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пропан-2-ол, гидрохлоридная соль	0.73	457.15	A6.20
A7.24	2-(3-{5-[(R)-(4-Циклобутил-фенил)-гидрокси-(3-метил-азетидин-3-ил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пропан-2-ол, гидрохлоридная соль	0.71	435.10	A6.21
A7.25	1-[4-(3-{5-[(R)-(4-Циклобутил-фенил)-гидрокси-(3-метил-азетидин-3-ил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-этанон, гидрохлоридная соль	0.74	502.21	A6.22
A7.26	1-[4-(3-{5-[(R)-(3,5-Дифтор-4-изопропил-фенил)-гидрокси-(3-метил-азетидин-3-ил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-этанон, гидрохлоридная соль	0.74	526.08	A6.23
A7.27	2-(3-{5-[(R)-(3,5-Дифтор-4-изопропил-фенил)-гидрокси-(3-метил-азетидин-3-ил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пропан-2-ол, гидрохлоридная соль	0.72	459.17	A6.24
A7.28	1-[4-(3-{5-[(R)-(4-Циклобутокси-фенил)-гидрокси-(3-метил-азетидин-3-ил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-этанон, гидрохлоридная соль	0.72	518.17	A6.25
A7.29	2-(3-{5-[[4-(1-Этил-пропил)-фенил]-гидрокси-(3-метил-азетидин-3-ил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пропан-2-ол, гидрохлоридная соль	0.77	451.25	A6.26.1
A7.30	1-[4-(3-{5-[[4-(1-Этил-пропил)-фенил]-гидрокси-(3-метил-азетидин-3-ил)-метил]-	0.80	518.23	A6.27.1

	пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-этанон, гидрохлоридная соль			
A7.31	2-(3-{5-[[4-(2,2-Диметил-пропил)-фенил]-гидрокси-(3-метил-азетидин-3-ил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пропан-2-ол, гидрохлоридная соль	0.76	451.25	A6.28.1
A7.32	1-[4-(3-{5-[[4-(2,2-Диметил-пропил)-фенил]-гидрокси-(3-метил-азетидин-3-ил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-этанон, гидрохлоридная соль	0.77	518.13	A6.29.1
A7.33	1-{4-[3-(5-{Гидрокси-(3-метил-азетидин-3-ил)-[4-(1-метил-циклопропил)-фенил]-метил}-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-пиперидин-1-ил}-этанон, гидрохлоридная соль	0.72	502.13	A6.30.1

Пример A7.34 (RS)-4-{5-[(R)-Гидрокси-(4-изопропил-фенил)-(3-метил-азетидин-3-ил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(6-метил-пиридин-2-ил)-бут-3-ин-2-ол

A7.34.1-[(R)-Гидрокси-{5-[(RS)-3-гидрокси-3-(6-метил-пиридин-2-ил)-бут-1-инил]-пиридин-3-ил}-(4-изопропил-фенил)-метил]-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир

Указанное в заголовке соединение синтезировали, исходя из F1.11 с использованием Примера F5.27, и следуя процедуре, описанной в Примере 15, количество $Pd(PPh_3)_4$ устанавливали до 0,1 экв. и основание было изменено на пирролидин (3,5 экв.). Очищали методом преп. ЖХ-МС (V). ЖХ-МС (A) By = 0,89; $[M1H]^+$: 556.24

A7.34.2 (RS)-4-{5-[(R)-Гидрокси-(4-изопропил-фенил)-(3-метил-азетидин-3-ил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(6-метил-пиридин-2-ил)-бут-3-ин-2-ол

К раствору A7.34.1 (250 мг) в диоксане (2 мл) добавляли HCl 4M в диоксане (473 мкл) по каплям при КТ. Полученную суспензию перемешивали в течение 23 ч. перед нейтрализацией щелочью до pH=10 путем добавления по каплям NaOH 1 M, разбавляли водой и ДХМ, экстрагировали с помощью фазового сепаратора и повторно экстрагировали 2x посредством ДХМ. Орг. слой концентрировали в вакууме и сушили в ВВ с получением 191 мг желтоватого твердого вещества. ЖХ-МС (A) By = 0,61 мин; $[M+H]^+$: 465.22

Пример A7.35 - **Пример A7.37** были синтезированы из защищенного амина, указанного в таблице ниже, в соответствии с процедурой в Примере 309, стадия 309.2. Данные ЖХ-МС можно найти в таблице ниже. Использовали метод ЖХ-МС (A).

№ примера	Название	By	$[M+H]^+$	Предшественник
A7.35	(S)-(5-бромпиридин-3-ил)(3-этилазетидин-3-ил)(4-(трифторметокси)фенил)метанол, гидрохлоридная соль	0.75	431.01	A6.26
A7.36	(R)-(5-бромпиридин-3-ил)(3-метилазетидин-3-ил)(4-(2,2,2-трифторэтил)фенил)метанол, гидрохлоридная соль	0.71	415.01	A6.27
A7.37	(S)-(5-бромпиридин-3-ил)(3-фторазетидин-3-ил)(4-изопропилфенил)метанол, гидрохлоридная соль	0.72	380.95	A6.28

Пример A7.38: (R)-(5-Бром-пиридин-3-ил)-(3-метил-азетидин-3-ил)-(4-трифторметил-фенил)-метанол

Указанное в заголовке соединение синтезировали, следуя процедуре, описанной в Примере 309 стадия 309.2 с использованием Примера A6.29. Вместо выпаривания реакционную смесь охлаждали посредством ледяной бани и медленно подщелачивали до pH=8 с водн. нас. $NaHCO_3$ и экстрагировали посредством 3x ДХМ. Объединенные орг. слои сушили над $MgSO_4$, отфильтровывали, выпаривали и сушили в ВВ с получением 1,59 г светло-желтой пены. ЖХ-МС (A) By = 0,71 мин; $[M+H]^+$: 403.17

Пример B2.1: (1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-трифторметокси-фенил)-метанон

B2.1.1. (3-Метил-азетидин-3-ил)-(4-трифторметокси-фенил)-метанон; в виде гидрохлоридной соли

Бледно-желтый раствор соединения Примера A4.1.2 (2 г) в HCl в диоксане (4M, 10 мл) перемешивали в течение 3 мин. при КТ. Сырой продукт выпаривали досуха и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (A): By = 0,66 мин; $[M+H]^+$: 260.29.

B2.1.2. (1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-трифторметокси-фенил)-метанон

К светло-желтому раствору соединения Примера B2.1.1 (1,5 г) в MeOH (35 мл) добавляли AcOH (3,5 мл), затем последовательно формальдегид (37% в воде, 2,27 мл) и $NaBH(OAc)_3$ (2,22 г). Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин. при КТ и выпаривали в вакууме. Остаток разбавляли водой и полученную смесь подщелачивали посредством водн. нас. $NaHCO_3$ раствор, и экстрагировали

посредством ДХМ. Орг. слои сушили ($MgSO_4$), отфильтровывали и выпаривали досуха. Полученное сырое вещество очищали с помощью КХ (Biotage, SNAP 50 г, растворитель А: ДХМ; растворитель В: МеОН; градиент в % В: 0 на 3CV, от 0 до 3 на 5CV, 3 на 5CV) с получением 950 мг указанного в заголовке соединения в виде желтого липкого клея. ЖХ-МС (А): By = 0,67 мин; $[M+H]^+$: 274.02

Пример B2.2 и **Пример B2.3** синтезировали, следуя процедуре, описанной в Примере B2.1, но используя ТГФ вместо МеОН в качестве растворителя в стадии восстановительного аминирования для синтеза Примера B2.3. Данные ЖХ-МС Примера B2.2 и Примера B2.3 перечислены в таблице ниже. Используемые условия ЖХ-МС представляли собой ЖХ-МС (А).

№ примера	Название	By	$[M+H]^+$
B2.2	(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-метанон	0.67	232.33
B2.3	(4-*трет*-Бутил-фенил)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-метанон	0.72	246.38

Пример C1.1: *трет*-Бутиловый эфир 3-метил-3-(5-пирролидин-1-ил-пиридин-3-карбонил)-азетидин-1-карбоновой кислоты

Указанное в заголовке соединение синтезировали, исходя из 3-бром-5-пирролидинопиридина и Пример A4.1.1, следуя процедуре синтеза, описанной в Примере A7.1 стадия A7.1.1, и очищали с помощью преп. ЖХ-МС (I). ЖХ-МС (А): By = 0,79 мин; $[M+H]^+$: 346.24

Пример C1.2: *трет*-Бутиловый эфир 3-(5-этокси-пиридин-3-карбонил)-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты

Указанное в заголовке соединение синтезировали, исходя из 3-бром-5-этоксипиридин и Пример A4.1.1, следуя процедуре синтеза, описанной в Примере A7.1 стадия A7.1.1, и очищали с помощью КХ (Biotage, SNAP 50 г, растворитель А: Геп; растворитель В: ЭА; градиент в % В: 0 на 2CV, от 0 до 30 на 3CV, 30 на 5CV). ЖХ-МС (А): By = 0,94 мин; $[M+H]^+$: 321.19.

Пример C3.1: (1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(5-пирролидин-1-ил-пиридин-3-ил)-метанон

C3.1.1. (3-Метил-азетидин-3-ил)-(5-пирролидин-1-ил-тиридин-3-ил)-метанон, гидрохлоридная соль

Желтоватый раствор соединения Примера C1.1 (1,45 г) в HCl в диоксане (4M, 10 мл) перемешивали при КТ в течение 45 мин. и выпаривали в вакууме, чтобы получить указанное в заголовке соединение (1.2 г) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (A): By = 0,44 мин; $[M+H]^+$: 246.34.

C3.1.2. (1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(5-пирролидин-1-ил-пиридин-3-ил)-метанон

Указанное в заголовке соединение (170 мг, желтая смола) получали, исходя из примера C3.1.1 (1.12 г), и следуя процедуре, описанной в Примере B2.1 стадия B2.1.2. Сырое вещество очищали с помощью преп. ЖХ-МС (XXIII). ЖХ-МС (A): By = 1,09 мин; $[M+H]^+$: 422.40.

Пример D1.1: 5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-никотинонитрил

D1.1.1. трет-Бутиловый эфир 3-[(5-бром-пиридин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты

Указанное в заголовке соединение синтезировали, исходя из Примера A4.2 и 3,5-дибромпиридин, следуя процедуре синтеза, описанной в Примере A7.1 стадия A7.1.1, и очищали с помощью КХ (Biotage, SNAP 100 г, растворитель A: Геп; растворитель B: ЭА; градиент в % B: 0 на 3CV, от 0 до 60 на 15CV). ЖХ-МС (A): By = 1,12 мин; $[M+H]^+$: 475.22.

D1.1.2. трет-Бутиловый эфир 3-[(5-циано-пиридин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты

К раствору соединения Примера D1.1.1 (11 г) в безводном ДМФА (113 мл) в атмосфере аргона последовательно добавляли цинк (порошок, 268 мг), цианид цинка (4.44 г), $Pd_2(dba)_3$ (1.48 г) и 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен (7.37 г). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 20 ч., охлаждали до КТ, гасили посредством воды и экстрагировали посредством ЭА. Объединенные орг. слои сушили над Na_2SO_4, отфильтровывали и выпаривали досуха. Сырой продукт очищали с помощью КХ (Biotage, SNAP 100 г, растворитель A: Геп; растворитель B: ЭА; градиент в % B: 10 на 4,4CV, 10 - 22 на 2CV, 22 на 4CV, от 22 до 40 на 1CV, 40 на 5,3CV) и с помощью преп. ЖХ-МС (XIX) с получением указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества белого цвета (5.8 г). ЖХ-МС (A): By = 1,09 мин; $[M+H]^+$: 422.40.

D1.1.3. трет-Бутиловый эфир 3-[(R)-(5-циано-пиридин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты

Пример D1.1.2 (4,5 г) очищали с помощью преп. хиральной СФХ (VIII), чтобы получить указанное в заголовке соединение в виде чистого энантиомера (1,85 г). Хиральная СФХ (I): By = 2,53 мин.

D1.1.4. 5-[(R)-Гидрокси-(4-изопропил-фенил)-(3-метил-азетидин-3-ил)-метил]-никотинонитрил, гидрохлоридная соль

Пример D1.1.3 (1,5 г) растворяли в ЭА (15 мл) и HCl в диоксане (4M, 8,9 мл) добавляли. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при КТ, концентрировали в вакууме и сушили в ВВ. Остаток сразу использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (A): By = 0,69 мин; $[M+H]^+$: 321.99.

D1.1.5. 5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-никотинонитрил

К раствору соединения Примера D1.1.4 (1.27 г) в диоксане (26 мл) добавляли TEA (1.49 мл) и формальдегид (37% в воде, 0.93 мл), затем $NaBH(OAc)_3$ (1,17 г). Реакционную смесь перемешивали при КТ до завершения реакции, отфильтровывали, и фильтрат очищали с помощью преп. ЖХ-МС (XVI) с получением указанного в заголовке продукта в виде порошка белого цвета (970 мг). ЖХ-МС (A): By = 0,70 мин; $[M+H]^+$: 336.13.

Пример D1.2: *трет*-Бутиловый эфир 3-{(R)-(5-циано-пиридин-3-ил)-гидрокси-[4-(2,2,2-трифтор-этил)-фенил]-метил}-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты

Указанное в заголовке соединение синтезировали, исходя из Примера D1.3 и 4,4,5,5-тетраметил-2-(2,2,2-трифторэтил)-1,3,2-диоксаборолана, следуя процедуре синтеза, описанной в Примере 572, и очищали с помощью преп. ЖХ-МС (XXIX). ЖХ-МС (A): By = 1,03 мин; $[M+H]^+$: 462.15.

Пример D1.3: *трет*-Бутиловый эфир 3-[(R)-(4-бром-фенил)-(5-циано-пиридин-3-ил)-гидрокси-метил]-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты

D1.3.1: *трет*-Бутиловый эфир 3-[(4-бром-фенил)-(5-циано-пиридин-3-ил)-гидрокси-метил]-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты

Указанное в заголовке соединение синтезировали, исходя из Примера A4.8 и 5-бромникотинонитрил, следуя процедуре синтеза, описанной в Примере A7.1 стадия A7.1.1, за исключением того, что nBuLi был заменен на HexLi, и очищали с помощью преп. ЖХ-МС (XXVIII). ЖХ-МС (A): By = 1,02 мин; $[M+H]^+$: 459.87.

D1.3.2: *трет*-Бутиловый эфир 3-[(R)-(4-бром-фенил)-(5-циано-пиридин-3-ил)-гидрокси-метил]-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты

Пример D1.3.1 очищали с помощью преп. хиральной СФХ (XXVII), чтобы получить указанное в заголовке соединение в виде чистого энантиомера. Хиральная СФХ (Z): By = 1,72 мин.

Пример D1.4: *трет*-Бутиловый эфир 3-{(5-циано-пиридин-3-ил)-гидрокси-[4-(1,2,2,2-тетрафтор-1-трифторметил-этил)-фенил]-метил}-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты

Указанное в заголовке соединение синтезировали, исходя из Примера A4.18 и 5-бромникотинонитрила, следуя процедуре синтеза, описанной в Примере A7.1 стадия A7.1.1 за исключением того, что nBuLi был заменен на HexLi, и очищали с помощью КХ (Biotage, SNAP, растворитель A: Геп; растворитель B: ЭА; градиент в % B: 10 на 3CV, от 10 до 50 на 13CV). ЖХ-МС (A): By = 1,11 мин; $[M+H]^+$: 547.88.

Пример D1.5: *трет*-бутиловый эфир 3-((5-цианопиридин-3-ил)(гидрокси)(4-(пентафтор-l6-сульфанил)фенил)метил)-3-метилазетидин-1-карбоновой кислоты

Указанное в заголовке соединение синтезировали, исходя из Примера A4.19 и 5-бромникотинонитрила, следуя процедуре синтеза, описанной в Примере A7.1 стадия A7.1.1 за исключением того, что nBuLi был заменен на HexLi, и очищали с помощью КХ (Biotage, Sfär, растворитель A: Геп; растворитель B: ЭА; градиент в % B: 12 на 1CV, от 12 до 100 на 10CV). ЖХ-МС (A): By = 1,05 мин; $[M+H]^+$: 505.86.

Пример D2.1: 5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-N-гидрокси-никотинамидин

К раствору соединения Примера D1.1 (970 мг) в EtOH (19 мл) были последовательно добавлены K_2CO_3 (1.60 г) и гидрохлорид гидроксиламина (609 мг). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 45 мин., охлаждали до КТ, и отфильтровывали. Полученный раствор выпаривали в вакууме с получением 1,12 г указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХ-МС (A): By = 0,53 мин; $[M+H]^+$: 369.25.

Пример D2.2: *трет*-Бутиловый эфир 3-[(R)-гидрокси-[5-(N-гидроксикарбамимидоил)-пиридин-3-ил]-(4-изопропил-фенил)-метил]-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты

Указанное в заголовке соединение получали, исходя из Примера D1.1.3 и следуя процедуре, описанной в Примере D2.1, но перемешивая реакционную смесь при КТ. ЖХ-МС (A): By = 0,81 мин; $[M+H]^+$: 455.03.

Пример D2.3: *трет*-Бутиловый эфир 3-{(R)-(4-бром-фенил)-гидрокси-[5-(N-гидроксикарбамимидоил)-пиридин-3-ил]-метил}-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты

Указанное в заголовке соединение получали, исходя из Примера D1.3 и следуя процедуре, описанной в Примере D2.1. ЖХ-МС (A): By = 0,74 мин; $[M+H]^+$: 492.95.

Пример D2.4: *трет*-Бутиловый эфир 3-{гидрокси-[5-(N-гидроксикарбамимидоил)-пиридин-3-ил]-[4-(1,2,2,2-тетрафтор-1-трифторметил-этил)-фенил]-метил}-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты

Указанное в заголовке соединение получали, исходя из Примера D1.4 и следуя процедуре, описанной в Примере D2.1. ЖХ-МС (A): By = 0,87 мин; $[M+H]^+$: 580.89.

Пример D2.5: *трет*-Бутиловый эфир 3-(гидрокси(5-(N'-гидроксикарбамимидоил)пиридин-3-ил)(4-(пентафтор-l6-сульфанил)фенил)метил)-3-метилазетидин-1-карбоновой кислоты

Указанное в заголовке соединение получали, исходя из Примера D1.5 и следуя процедуре, описанной в Примере D2.1. ЖХ-МС (A): By = 0,81 мин; $[M+H]^+$: 538.93.

Пример D2.6: *трет*-Бутиловый эфир 3-{(R)-гидрокси-[5-(N-гидроксикарбамимидоил)-пиридин-3-ил]-[4-(2,2,2-трифтор-этил)-фенил]-метил}-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты

Указанное в заголовке соединение получали, исходя из Примера D1.2 и следуя процедуре, описанной в Примере D2.1. ЖХ-МС (A): By = 0,79 мин; $[M+H]^+$: 495.03.

Пример D3.1: 1-(Ацетамидо-2,2,2-d3)циклопропан-1-карбоновая кислота

D3.1.1 бензиловый эфир 1-трет-бутоксикарбониламино-циклопропанкарбоновой кислоты

К раствору Boc-1-аминоциклопропан-1-карбоновой кислоты (100 мг) в ДХМ (2 мл) добавляли DCC (155 мг) и DMAP (31 мг), затем бензиловый спирт (51,5 мкл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при КТ. Полученную смесь фильтровали, затем подщелачивали посредством водн. нас.

раствора $NaHCO_3$ и экстрагировали посредством ДХМ. Орг. слои сушили ($MgSO_4$), отфильтровывали и выпаривали досуха. ЖХ-МС (A): By = 0,94 мин; $[M+H]^+$: 291.93.

D3.1.2 Бензиловый эфир 1-амино-циклопропанкарбоновой кислоты, гидрохлоридная соль

Раствор соединения Примера D3.1.1 (145 мг) в HCl в диоксане (4M, 2 мл) перемешивали 3 мин. при КТ. Сырой продукт выпаривали досуха и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (A): By = 0,51 мин; $[M+H]^+$: 192.25.

D3.1.3 Бензил 1-(ацетамидо-2,2,2-d3)циклопропан-1-карбоксилат

К раствору соединения Примера D3.1.2 (113 мг) в ДХМ (2 мл) добавляли DIPEA (257 мкл), HOBt (81.1 мг) и EDC.HCl (115 мг), а затем уксусную кислоту-2,2,2-d3 (43 мкл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при КТ. Сырой продукт подщелачивали посредством водн. нас. раствора $NaHCO_3$ и экстрагировали посредством ДХМ над фазовым сепаратором. Полученный раствор выпаривали досуха. ЖХ-МС (A): By = 0,66 мин; $[M+H]^+$: 237.1.

D3.1.4 1-(ацетамидо-2,2,2-d3)циклопропан-1-карбоновая кислота

К раствору соединения Примера D3.1.3 (117 мг) в ЭА (2 мл) добавляли Pd/C (10% мас./мас., 50% воды, 41.3 мг). Полученный раствор перемешивали в атмосфере H_2 при КТ в течение 5 ч, фильтровали через фильтр из стекловолокна и фильтрат концентрировали в вакууме и сушили в ВВ. ЖХ-МС (A): By = 0,41 мин.

Пример D3.2: 1-(N-метилацетамидо-2,2,2-d3)циклопропан-1-карбоновая кислота

D3.2.1 Бензиловый эфир 1-(трет-бутоксикарбонил-метил-амино)-циклопропанкарбоновой кислоты

К раствору 1-((*трет*-Бутоксикарбонил)(метил)амино)циклопропанкарбоновой кислоты (100 мг) в ДМФА (1 мл) добавляли K_2CO_3 (62.3 мг), а затем бензилбромид (54,6 мкл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при КТ. Полученную смесь экстрагировали посредством воды и ДХМ. Орг. слои сушили ($MgSO_4$), отфильтровывали и выпаривали досуха. ЖХ-МС (A): By = 1,02 мин; $[M+H]^+$: 305.93.

D3.2.2 1-(N-метилацетамидо-2,2,2-d3)циклопропан-1-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение синтезировали, исходя из Примера D3.2.1, следуя трехстадийной процедуре, описанной в Примере D3.1 стадии D3.1.2 - D3.1.4. ЖХ-МС (A): By = 0,4 мин; $[M+H]^+$: 161.15.

Пример D3.3 - **Пример D3.8** и **Пример D3.12** были синтезированы исходя из соответствующих коммерческих аминовых и кислотных реагентов в соответствии с процедурой, описанной в Примере D3.2. Данные ЖХ-МС Примера D3.3 - Пример D3.8 и Примера D3.12 перечислены в таблице ниже. Используемые условия ЖХ-МС представляли собой ЖХ-МС (A).

№ примера	Название	By	$[M+H]^+$
D3.3	N-(Ацетил-d3)-N-метилглицин	0.27	135.42
D3.4	(2-Гидрокси-ацетиламино)-уксусная кислота	Нет следа УФ	-
D3.5	(Ацетил-d3)глицин	Нет следа УФ	-
D3.6	1-(Ацетил-d3)азетидин-3-карбоновая кислота	0.31	146.94
D3.7	1-(Ацетил-d3)-3-метилазетидин-3-карбоновой кислота	0.38	161.16
D3.8	1-(Ацетил-d3)-3-фторазетидин-3-карбоновая кислота	0.23	164.84
D3.12	1-(Ацетил-метил-амино)-циклопропанкарбоновая кислота	0.4	158.16

Пример D3.9: (S)-1-Ацетил-пирролидин-3-карбоновая кислота

D3.9.1 1-трет-Бутиловый эфир (S)-пирролидин-1,3-дикарбоновой кислоты 3-бензиловый эфир

Указанное в заголовке соединение (275 мг) синтезировали, исходя из (S)-1-N-Boc-бета-пролина (200 мг) следуя процедуре, описанной в Примере D3.2 стадии D3.2.1. ЖХ-МС (A): By = 0,99 мин; $[M+H]^+$: 305.84.

D3.9.2 Бензиловый эфир (S)-пирролидин-3-карбоновой кислоты

Раствор соединения Примера *D3.9.1* (275 мг) в HCl в диоксане (4M, 3 мл) перемешивали 2 ч. при КТ. Сырой продукт выпаривали досуха и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (A): By = 0,52 мин; $[M+H]^+$: 206.19.

D3.9.3 Бензиловый эфир (S)-1-ацетил-пирролидин-3-карбоновой кислоты

К раствору соединения Примера D3.9.2 (185 мг) в ТГФ (3 мл) добавляли DIPEA (308 мкл) и ацетилхлорид (64,7 мкл), смесь перемешивали 2 ч. при КТ. Сырой продукт выпаривали досуха и помещали в ВВ. ЖХ-МС (A): By = 0,76 мин; $[M+H]^+$: 248.13.

D3.9.4 (S)-1-Ацетил-пирролидин-3-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение (141.6 мг) синтезировали, исходя из Примера D3.9.3 (223 мг) следуя процедуре, описанной в Примере D3.1 стадия D3.1.4. ЖХ-МС (A): By = 0,36 мин; $[M+H]^+$: 158.17.

Пример D3.10 и **Пример D3.11** были синтезированы исходя из подходящей коммерчески доступной кислоты следуя процедуре, описанной в Примере D3.9. Данные ЖХ-МС Примера D3.10 и Пример D3.11 перечислены в таблице ниже. Используемые условия ЖХ-МС представляли собой ЖХ-МС (A).

№ примера	Название	By	$[M+H]^+$
D3.10	(R)-1-Ацетил-пирролидин-3-карбоновая кислота	0.35	158.15
D3.11	2-Ацетиламино-2-метил-пропионовая кислота	0.31	146.23

Пример D3.13: 1-Ацетил-4-гидрокси-пиперидин-4-карбоновая кислота

D3.13.1 *4-Гидрокси-пиперидин-4-карбоновая кислота, гидрохлоридная соль*

N-Boc-4-гидрокси-4-пиперидинекарбоновую кислоту (124 мг) обрабатывали раствором HCl в диоксане (4 M, 1.25 мл) и перемешивали при КТ в течение 2,5 ч. Смесь концентрировали и сушили в ВВ с получением целевого продукта в виде твердого белого вещества (87 мг). ЖХ-МС (A): By = 0,17 мин; $[M+H]^+$: 146.09.

D3.13.2 *1-Ацетил-4-гидрокси-пиперидин-4-карбоновая кислота*

К смеси Примера D3.13.1 (87 мг) и 4-диметиламинопиридина (59 мг) в ТГФ (0.5 мл) добавляли уксусный ангидрид (55 мг) и NEt_3 (0.20 мл). Смесь нагревали при 60 °C в течение 90 мин. После охлаждения до КТ, реакцию обрабатывали посредством водн. HCl (1 M) и экстрагировали с помощью ЭА/MeOH (9:1) пять раз. Объединенные органические слои сушили над $MgSO_4$, фильтровали, концентрировали и сушили в ВВ с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого белого вещества (87 мг). ЖХ-МС (A): By = 0,47 мин; $[M+MeCN+H]^+$: 230.19.

Пример D3.14: 1-Ацетил-3-метокси-пиперидин-4-карбоновой кислоты

D3.14.1 3-Метокси-пиперидин-4-карбоновая кислота

1-[(*трет*-бутокси)карбонил]-3-метоксипиперидин-4-карбоновую кислоту (200 мг) обрабатывали раствором HCl в диоксане (4 М, 2 мл) и перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением целевого продукта в виде слегка желтого твердого вещества (193 мг). ЖХ-МС (А): By = 0,19 мин; $[M+H]^+$: 160.12.

D3.14.2 1-Ацетил-3-метокси-пиперидин-4-карбоновая кислота

К смеси Примера D3.14.1 (193 мг) и Et_3N (0.16 мл) в ДХМ (2,5 мл) добавляли уксусный ангидрид (0.11 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч., затем концентрировали в вакууме. Сырой продукт перекристаллизовывали из горячего EtOH с получением указанного в заголовке соединения в виде белых кристаллов (61 мг). ЖХ-МС (А): By = 0,38 мин; $[M+H]^+$: 202.32.

Пример D3.15: (R)- или (S)-1-Метил-5-оксо-пирролидин-3-карбоновая кислота

D3.15.1 Этиловый эфир (R)- или (S)-1-метил-5-оксо-пирролидин-3-карбоновой кислоты

Смесь рац-1-метил-5-оксопирролидин-3-карбоновой кислоты (500 мг), H_2SO_4 (0,5 мл) в EtOH (5 мл) перемешивали при КТ в течение 1 ч. Растворитель выпаривали и остаток очищали с помощью преп. ЖХ-МС (XXXIII) с получением рацемической смеси. Для получения энантиомерно чистого соединения рацемат подвергали преп. хиральной СФХ (XXXV). Второй элюирующий продукт был выделен с получением указанного в заголовке соединение. ЖХ-МС (А): By = 0,50 мин; $[M+H]^+$: 172.06. Хиральная СФХ (AD): By = 2,23 мин.

D3.15.2 *(R)- или (S)-1-Метил-5-оксо-пирролидин-3-карбоновая кислота*

К раствору соединения Примера D3.15.1 (34 мг) в ТГФ (1 мл) добавляли раствор LiOH в H_2O (0,8 мл). Смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч, экстрагировали посредством ДХМ и ЭА. Объединенные органические слои концентрировали и остаток использовали в следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС (А): By = 0,32 мин; $[M+H]^+$: 144.12.

Пример D3.16: рац-1-Этил-5-оксо-пирролидин-3-карбоновая кислота

Пример D3.16 синтезировали из метилового эфира рац-1-Этил-5-оксо-пирролидин-3-карбоновой кислоты путем омыления, описанного для примера D3.15, без хирального разделения. ЖХ-МС (А): By = 0,38 мин; $[M+H]^+$: 158.10.

Пример D3.17: (S)- или (R)-1-Изопропил-5-оксо-пирролидин-3-карбоновая кислота

Пример D3.17 синтезировали из рац-5-оксо-1-(пропан-2-ил)пирролидин-3-карбоновой кислоты, аналогично 2-стадийной процедуре, описанной для примера D3.15. Рацемический сложный эфир в стадии 1 очищали с помощью преп. ЖХ-МС (XV + XXXIV), энантиомеры были разделены с помощью преп. хиральной СФХ (XXXVI). Сложный эфир указанного в заголовке соединения был первым элюирующимся энантиомером. ЖХ-МС (A): By = 0,44 мин; $[M+H]^+$: 171.99.

Пример D3.18: (R)- или (S)-1-Изопропил-5-оксо-пирролидин-3-карбоновая кислота

Пример D3.18 синтезировали из рац-5-оксо-1-(пропан-2-ил)пирролидин-3-карбоновой кислоты, аналогично 2-стадийной процедуре, описанной для D3.15. Рацемический сложный эфир в стадии 1 очищали с помощью преп. ЖХ-МС (XV + XXXIV), энантиомеры были разделены с помощью преп. хиральной СФХ (XXXVI). Сложный эфир указанного в заголовке соединения был вторым элюирующимся энантиомером. ЖХ-МС (A): By = 0,44 мин; $[M+H]^+$: 172.00.

Пример D3.19: ((S)-1-Ацетил-пирролидин-3-ил)-уксусная кислота

D3.19.1 (S)-Пирролидин-3-ил-уксусная кислота, гидрохлоридная соль

(S)-(1-Boc-пирролидин-3-ил)-уксусная кислота (325 мг) обрабатывали раствором HCl в диоксане (4 M, 3.5 мл) и перемешивали при КТ в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли с ЭА и перемешивали в течение 30 мин. Суспензию фильтровали и промывали посредством ЭА с получением целевого соединения в виде твердого белого вещества (182 мг). ЖХ-МС (A): By = 0,22 мин; $[M+H]^+$: 130.07.

D3.19.2 ((S)-1-Ацетил-пирролидин-3-ил)-уксусная кислота

К суспензии соединения Примера D3.19.1 (60 мг) в ТГФ (2 мл) добавляли ацетилхлорид (30 мг) и NEt_3 (0,10 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин. Реакционную смесь фильтровали, остаток промывали посредством ЭА/диоксан (3:1) и объединенные фильтраты очищали с помощью преп. ЖХ-МС (IX) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого белого вещества (27 мг). ЖХ-МС (A): By = 0,42 мин; $[M+H]^+$: 172.02.

Пример D4.1: *трет*-Бутиловый эфир 3-((R)-(4-бром-фенил)-гидрокси-{5-[5-(1-гидрокси-1-метил-этил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-метил)-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты

Указанное в заголовке соединение синтезировали, исходя из Примера D2.3 и 2-гидроксиизомасляной кислоты, следуя процедуре, описанной в Примере 134, и очищали с помощью КХ (Biotage, Sfär, растворитель A: Гепт; растворитель B: ЭА; градиент в % B: 18 на 1CV, от 18 до 100 на 6CV). ЖХ-МС (A): By = 0,99 мин; $[M+H]^+$: 558.98.

Пример D4.2: *трет*-Бутиловый эфир 3-{(R)-гидрокси-{5-[5-(1-гидрокси-1-метил-этил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-[4-(1,2,2,2-тетрафтор-1-трифторметил-этил)-фенил]-метил}-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты

D4.2.1 трет-Бутиловый эфир 3-{гидрокси-{5-[5-(1-гидрокси-1-метил-этил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-[4-(1,2,2,2-тетрафтор-1-трифторметил-этил)-фенил]-метил}-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты

Указанное в заголовке соединение синтезировали, исходя из Примера D2.4 и 2-гидроксиизомасляной кислоты, следуя процедуре, описанной в Примере 134, и очищали с помощью с помощью преп. ЖХ-МС (XI). ЖХ-МС (A): By = 1,09 мин; $[M+H]^+$: 649.04.

D4.2.2 трет-Бутиловый эфир 3-{(R)-гидрокси-{5-[5-(1-гидрокси-1-метил-этил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-[4-(1,2,2,2-тетрафтор-1-трифторметил-этил)-фенил]-метил}-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты

Пример D4.2.1 очищали с помощью преп. хиральной СФХ (XXVIII), чтобы получить указанное в заголовке соединение в виде чистого энантиомера. Хиральная СФХ (AA): By = 1,79 мин.

Пример D4.3: *трет*-Бутиловый эфир (R)-3-(гидрокси(5-(5-(2-гидроксипропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)пиридин-3-ил)(4-(пентафтор-l6-сульфанил)фенил)метил)-3-метилазетидин-1-карбоновой кислоты

D4.3.1 трет-Бутиловый эфир 3-(гидрокси(5-(5-(2-гидроксипропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)пиридин-3-ил)(4-(пентафтор-l6-сульфанил)фенил метил)-3-метилазетидин-1-карбоновой кислоты

Указанное в заголовке соединение синтезировали, исходя из Примера D2.5 и 2-гидроксиизомасляной кислоты, следуя процедуре, описанной в Примере 134, и очищали с помощью с помощью преп. ЖХ-МС (VI). ЖХ-МС (A): By = 1,03 мин; $[M+H]^+$: 607.04.

D4.3.2 трет-Бутиловый эфир (R)-3-(гидрокси(5-(5-(2-гидроксипропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)пиридин-3-ил)(4-(пентафтор-l6-сульфанил) фенил)метил)-3-метилазетидин-1-карбоновой кислоты

Пример D4.3.1 очищали с помощью преп. хиральной СФХ (XXIX), чтобы получить указанное в заголовке соединение в виде чистого энантиомера. Хиральная СФХ (AB): By = 1,14 мин.

Пример D4.4: *трет*-Бутиловый эфир 3-[(R)-{5-[5-(1-ацетил-пиперидин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-(4-бром-фенил)-гидрокси-метил]-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты

Указанное в заголовке соединение синтезировали, исходя из Примера D2.3 и 1-ацетил-4-пиперидинекарбоновой кислоты, следуя процедуре, описанной в Примере 134, и очищали с помощью КХ (Biotage, SNAP, растворитель A: ДХМ; растворитель B: MeOH; градиент в % B: 1 на 1CV, от 1 до 5 на 10CV5 на 3CV). ЖХ-МС (A): By = 1,03 мин; $[M+H]^+$: 627.99.

Пример D4.5: *трет*-Бутиловый эфир 3-{(R)-гидрокси-{5-[5-(тетрагидро-пиран-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-[4-(2,2,2-трифтор-этил)-фенил]-метил}-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты

Указанное в заголовке соединение синтезировали, исходя из Примера D2.6 и тетрагидропиран-4-карбоновой кислоты, следуя процедуре, описанной в Примере 134, и очищали с помощью с помощью преп. ЖХ-МС (XXX). ЖХ-МС (A): By = 1,07 мин; $[M+H]^+$: 589.18.

Пример D5.1: 2-(3-{5-[(R)-(4-Бром-фенил)-гидрокси-(3-метил-азетидин-3-ил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пропан-2-ол, гидрохлоридная соль

Указанное в заголовке соединение получали, исходя из Примера D4.1 и следуя процедуре, описанной в Примере A7.1, стадия A7.1.3, за исключением того, что реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч. при КТ. ЖХ-МС (A): By = 0,62 мин; $[M+H]^+$: 458.95.

Пример D5.2: 2-[3-(5-{(R)-Гидрокси-(3-метил-азетидин-3-ил)-[4-(1,2,2,2-тетрафтор-1-трифторметил-этил)-фенил]-метил}-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-пропан-2-ол, гидрохлоридная соль

Указанное в заголовке соединение получали, исходя из Примера D4.2 и следуя процедуре, описанной в Примере A7.1, стадия A7.1.3, за исключением

того, что реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч. при КТ. ЖХ-МС (A): By = 0,74 мин.; $[M+H]^+$: 548.97.

Пример D5.3: (R)-2-(3-(5-(гидрокси(3-метилазетидин-3-ил)(4-(пентафтор-l6-сульфанил)фенил)метил)пиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропан-2-ол, гидрохлоридная соль

Указанное в заголовке соединение получали, исходя из Примера D4.3 и следуя процедуре, описанной в Примере A7.1, стадия A7.1.3, за исключением того, что реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч. при КТ. ЖХ-МС (A): By = 0,69 мин; $[M+H]^+$: 506.93.

Пример D5.4: 1-[4-(3-{5-[(R)-(4-Бром-фенил)-гидрокси-(3-метил-азетидин-3-ил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4] оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-этанон, гидрохлоридная соль

Указанное в заголовке соединение получали, исходя из Примера D4.4 и следуя процедуре, описанной в Примере A7.1, стадия A7.1.3, за исключением того, что реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч. при КТ. ЖХ-МС (A): By = 0,66 мин; $[M+H]^+$: 525.84.

Пример D5.5: (R)-(3-Метил-азетидин-3-ил)-{5-[5-(тетрагидро-пиран-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-[4-(2,2,2-трифтор-этил)-фенил]-метанол, гидрохлоридная соль

Указанное в заголовке соединение получали, исходя из Примера D4.5 и следуя процедуре, описанной в Примере A7.1, стадия A7.1.3, за исключением того, что реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч. при КТ. ЖХ-МС (A): By = 0,70 мин; $[M+H]^+$: 489.12.

Пример E1.1: 5-[(R)-(1-*трет*-Бутоксикарбонил-3-метил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-никотиновая кислота

E1.1.1. трет-Бутиловый эфир 5-[(1-трет-бутоксикарбонил-3-метил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-никотиновая кислота

Указанное в заголовке соединение синтезировали, исходя из Примера A4.2 и *трет*-бутил 5-бромникотинат, следуя процедуре синтеза, описанной в Примере A4.1 стадия A4.1.2, и очищали дважды с помощью КХ (Biotage, SNAP 330г, растворитель A: Геп; растворитель B: ЭА; градиент в % B: 0 за 2 мин, от 0 до 10 за 3 мин, 10 за 5 мин, от 10 до 100 за 25 мин, 100 за 5 мин), затем с помощью преп. ЖХ-МС (II). ЖХ-МС (A): By = 1,14 мин; $[M+H]^+$: 497.26.

E1.1.2. трет-Бутиловый эфир 5-[(R)-(1-трет-бутоксикарбонил-3-метил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-никотиновая кислота

Пример E1.1.1 (14.8 г) очищали с помощью преп. хиральной СФХ (I), чтобы получить указанное в заголовке соединение в виде чистого энантиомера (5,97 г) в виде бежевого твердого вещества. ЖХ-МС (A): By = 1,14 мин; $[M+H]^+$: 497.26. Хиральная СФХ (A): By = 2,795 мин.

E1.1.3. (R)-5-(гидрокси(4-изопропилфенил)(3-метилазетидин-3-ил)метил)никотиновая кислота, гидрохлоридная соль

Раствор соединения Примера E1.1.2 (5.97 г) в HCl в диоксане (4M, 120 мл) перемешивали при КТ до завершения реакции. Смесь концентрировали досуха и сушили в ВВ. Полученное белое твердое вещество (5 г) непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (A): By = 0,58 мин; $[M+H]^+$: 341.17.

E1.1.4. 5-[(R)-(1-трет-Бутоксикарбонил-3-метил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-никотиновая кислота

К суспензии соединения Примера E1.1.3 (5 г) и ди-*трет*-бутилдикарбоната (3,23 г) в ТГФ (60 мл) добавляли по каплям ТЕА (3.4 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью преп. ЖХ-МС (III) с получением целевого соединения в виде твердого вещества белого цвета (4 г). ЖХ-МС (A): By = 0,92 мин; $[M+H]^+$: 441.2.

Пример E1.2 - **Пример E1.3** были синтезированы исходя из соответствующего соединения формулы (A4) и следуя четырехстадийной процедуре, описанной в Примере E1.1. Данные ЖХ-МС Примера E1.2 - Пример E1.3 перечислены в таблице ниже. Используемые условия ЖХ-МС представляли собой ЖХ-МС (A). Методы препаративной и хиральной СФХ, используемые во второй стадии, и препаративные методы ЖХ-МС, применяемые на последней стадии, указаны в таблице ниже.

№ примера	Название	By	$[M+H]^+$	Преп. хиральная СФХ	By (Хиральная СФХ)	Преп. ЖХ-МС
E1.2	5-[(R)-(1-*трет*-Бутоксикарбонил-3-метил-азетидин-3-ил)-(4-циклопропил-фенил)-гидрокси-метил]-никотиновая	0.88	439.25	(IV)	2.01 (D)	(XIV)

№ примера	Название	By	$[M+H]^+$	Преп. хиральная СФХ	By (Хиральная СФХ)	Преп. ЖХ-МС
	кислота					
E1.3	5-[(R)-(1-*трет*-Бутоксикарбонил-3-метил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-пропил-фенил)-метил]-никотиновая кислота	0.92	441.26	(VI)	1.80 (F)	(III)

Пример E2.1: N-Гидрокси-тетрагидро-пиран-4-карбоксамидин

К раствору 4-цианотетрагидро-4H-пирана (389 мг) в EtOH (9 мл) и воды (2 мл) были последовательно добавлены K_2CO_3 (726 мг) и гидроксиламин гидрохлорид (730 мг). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 20 ч., охлажденном до КТ, и отфильтровывали. Твердое вещество дополнительно промывали посредством EtOH, и полученный раствор концентрировали в вакууме. ЭА добавляли к остатку и полученную смесь концентрировали и сушили в ВВ, чтобы получить указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества желтого цвета (494 мг). ЖХ-МС (A): By = 0,21 мин; [M+H]+: 145.27.

Пример E2.2 - Пример E2.13 были синтезированы исходя из соответствующего цианопроизводного и следуя процедуре, описанной в Примере E2.1. Данные ЖХ-МС Примера E2.2 - Примера E2.13 перечислены в таблице ниже. Используемые условия ЖХ-МС представляли собой ЖХ-МС (A).

№ примера	Название	By	$[M+H]^+$
E2.2	N-Гидрокси-3-метокси-2,2-диметил-пропионамидин	0.30	147.25
E2.3	N-Гидрокси-4-метокси-тетрагидро-пиран-4-карбоксамидин	0.25	175.39
E2.4	N-Гидрокси-3-гидроксиметил-бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамидин	0.22	157.15
E2.5	N-Гидрокси-2-морфолин-4-ил-ацетамидин	0.20	160.22
E2.6	2-(2,6-Диметил-морфолин-4-ил)-N-гидрокси-ацетамидин	0.26	188.40
E2.7	N-Гидрокси-4-метил-тетрагидро-пиран-4-карбоксамидин	0.24	159.26
E2.8	(1S,2S,4R)-N-Гидрокси-7-окса-бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамидин	0.26	157.24

№ примера	Название	By	$[M+H]^+$
E2.9	3,N-Дигидрокси-2,2-диметил-пропионамидин	0.20	133.23
E2.10	2,N-Дигидрокси-2-метил-пропионамидин	0.19	119.25
E2.11	N-Гидрокси-2-метокси-2-метил-пропионамидин	0.21	133.23
E2.12	N-Гидрокси-1-метокси-циклобутанекарбоксамидин	0.26	145.15
E2.13	3,N-Дигидрокси-3-метил-бутирамидин	0.20	133.26

Пример E2.14: Бензиловый эфир 4-(N-гидроксикарбамимидоил)-пиперидин-1-карбоновой кислоты

К раствору 1-N-Cbz-4-цианопиперидина (100 мг) в EtOH (4 мл) добавляли гидрохлорида гидроксиламин (42.2 мг) и DIPEA (110 мкл), смесь перемешивали 41 ч. при 80°C. Реакционную смесь выпаривали досуха, полученный сырой продукт экстрагировали посредством ЭА и воды, органическую фазу промывали посредством рассола. Объединенные орг. слои сушили ($MgSO_4$), отфильтровывали, выпаривали и сушили в ВВ с получением 104 мг указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтой смолы. ЖХ-МС (A): By = 0,59 мин; $[M+H]^+$: 278.17.

Пример E2.15: (E)-1-ацетил-N'-гидроксипиперидин-4-карбоксимидамид

К раствору 1-ацетилпиперидин-4-карбонитрил (955 мг) в ДМСО (5 мл) добавляли гидрохлорид гидроксиламина (621 мг) и Et3N (1.66 мл), полученную смесь перемешивали 10 ч. при 90°C и фильтровали. Фильтрат лиофилизировали, полученное масло отгоняли в MeCN, полученный осадок фильтровали и промывали посредством MeCN. Указанное в заголовке соединение получали в виде 620 мг не совсем белого твердого вещества. ЖХ-МС (A): By = 0,24 мин; $[M+H]^+$: 186.28.

Пример E2.16: 4,N-Дигидрокси-тетрагидро-пиран-4-карбоксамидин

К раствору 4-гидрокси-4-карбонитрила (200 мг) в EtOH (8 мл) добавляли гидрохлорида гидроксиламин (315 мг) и K_2CO_3 (826 мг). Смесь перемешивали при 80 °C в течение 40 ч., охлаждали КТ, фильтровали, концентрировали и сушили в ВВ с получением указанного в заголовке соединения в виде бледного липкого твердого вещества (231 мг). ЖХ-МС (A): By = 0,19 мин; $[M+H]^+$: 161.07.

Пример E2.17 - **Пример E2.20** были синтезированы по методике, описанной для примера E2.16 из соответствующих нитрилов. При необходимости, очистку проводили с преп. ЖХ-МС. Время удерживания и наблюдаемые массы продуктов, а также методы очистки (если применимо) приведены в таблице ниже.

№ примера	Название	By	[M+H]+	Метод преп. ЖХ-МС
E2.17	2-*трет*-Бутокси-N-гидрокси-ацетамидин	0.33	147.20	-
E2.18	4-Ацетил-N-гидрокси-пиперазин-1-карбоксамидин	0.21	187.35	(XXXII)
E2.19	4-(N-Гидроксикарбамимидоил)-пиперидин-1-карбоновой кислоты *трет*-бутиловый эфир	0.51	244.28	-
E2.20	N-Гидрокси-2-(4-гидрокси-тетрагидро-пиран-4-ил)-ацетамидин	0.20	175.34	-

Пример E2.21: 1-[2-(*трет*-Бутил-дифенил-силанилокси)-ацетил]-N-гидрокси-пиперидин-4-карбоксамидин

E2.21.1 Пиперидин-4-карбонитрил, гидрохлоридная соль

N-Boc-пиперидин-4-карбонитрил (600 мг) обрабатывали раствором HCl в диоксане (4 M, 7,2 мл) и перемешивали при КТ в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали и сушили в ВВ с получением целевого продукта в виде бледного твердого вещества (455 мг). ЖХ-МС (A): By = 0,20 мин; $[M+H]^+$: 111.17.

E2.21.2 (трет-Бутил-дифенил-силанилокси)-уксусная кислота

К раствору гликолевой кислоты (2.00 г), N,N-диметил-4-аминопиридина (318 мг) и NEt_3 (10,9 мл) в ТГФ (100 мл) добавляли *трет*-бутил(хлор)дифенилсилан (7,6 мл) по каплям при 0 °C. Смеси давали нагреться до КТ и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь подкисляли водн. HCl (1M) до достижения pH 1. Раствор экстрагировали посредством Et_2O (3 раза) и объединенные органические слои сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением бесцветного масла, которое очищали с помощью КХ (CombiFlash, RediSep 330 г, градиент *н*-гептан/ЭА от 100:0 до 70:30 за 25 мин при 200 мл/мин) с получением целевого продукта в виде бесцветного масла (7,05 г). ЖХ-МС (A): By = 1,05 мин; массы продукта не

наблюдали; ^{1}H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6): δ = 12.56 (br s, 1 H), 7.67-7.63 (m, 4 H), 7.51-7.41 (m, 6 H), 4.19 (s, 2 H), 1.02 (s, 9 H) част. на млн.

E2.21.3 1-[2-(трет-Бутил-дифенил-силанилокси)-ацетил]-пиперидин-4-карбонитрил

К суспензии соединения Примера E2.21.1 (455 мг), Пример E2.21.2 (1,27 г) и HATU (1,89 г) в ТГФ (8.5 мл) добавляли DIPEA (1.59 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 4 ч. Затем ее разбавляли с ЭА, промывали посредством водн. HCl (1 M), нас. водн. $NaHCO_3$, воды и рассола, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью КХ (CombiFlash, RediSep 220 г, градиент *н*-гептан/ЭА от 100:0 до 0:100 за 30 мин. при 150 мл/мин) с получением целевого продукта в виде бесцветного масла (968 мг). ЖХ-МС (A): By = 1,09 мин; $[M+H]^+$: 407.27.

E2.21.4 1-[2-(трет-Бутил-дифенил-силанилокси)-ацетил]-N-гидрокси-пиперидин-4-карбоксамидин

К раствору соединения Примера E2.21.3 (968 мг) в EtOH (8 мл) добавляли гидрохлорид гидроксиламина (501 мг) и K_2CO_3 (1,32 г). Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением желтого масла, которое очищали с помощью преп. ЖХ-МС (XIV) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого белого вещества (79 мг). ЖХ-МС (A): By = 0,83 мин.; $[M+H]^+$: 440.32.

Пример E2.22: 2-(1-Ацетил-азетидин-3-ил)-N-гидрокси-ацетамидин

E2.22.1 Азетидин-3-ил-ацетонитрил, гидрохлоридная соль

трет-Бутиловый эфир 3-цианометил-азетидин-1-карбоновой кислоты (500 мг) обрабатывали раствором HCl в диоксане (4 M, 6,1 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч., концентрировали и сушили в ВВ с получением целевого продукта в виде желтого вязкого масла (474 мг). ^{1}H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6): δ = 9.18 (br s, 2 H) 4.06-3.98 (m, 2 H), 3.75-3.67 (m, 2 H), 3.10 (гепт, J = 7.6 Гц, 1 H), 2.93 (d, J = 7.0 Гц, 2 H) част. на млн.

E2.22.2 (1-Ацетил-азетидин-3-ил)-ацетонитрил

Смесь Примера E2.22.1 (231 мг) и K_2CO_3 в ТГФ (5 мл) охлаждали до 0 °C прежде, чем добавляли по каплям ацетилхлорид (138 мг). Реакционной смеси давали нагреться до КТ и перемешивали в течение 1 ч. Смесь фильтровали, остаток промывали посредством ТГФ, суспендировали в MeOH, обрабатывали ультразвуком и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с

получением целевого продукта в виде липкого оранжевого твердого вещества (226 мг). Его использовали в следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС (A): By = 0,36 мин; $[M+H]^+$: 139.14.

E2.22.3 2-(1-Ацетил-азетидин-3-ил)-N-гидрокси-ацетамидин

Указанное в заголовке соединение синтезировали из Примера E2.22.2 в соответствии с процедурой, описанной для примера E2.16. Было получено желтое липкое твердое вещество. ЖХ-МС (A): By = 0,21 мин; $[M+H]^+$: 171.87.

Пример F1.1: (5-Бром-пиридин-3-ил)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-метанол

F1.1.1. (5-Бром-пиридин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-(3-метил-азетидин-3-ил)-метанол

Бледно-желтый раствор соединения Примера D1.1.1 (2.15 г) в HCl в диоксане (4M, 10 мл) перемешивали в течение 2 ч. при КТ. Реакционную смесь охлаждали при 0°C, медленно подщелачивали посредством водн. нас. раствора $NaHCO_3$ и экстрагировали посредством ДХМ. Орг. фазы сушили ($MgSO_4$), отфильтровывали и выпаривали досуха с получением указанного в заголовке соединения (1,76 г). ЖХ-МС (A): By = 0,74 мин; $[M+H]^+$: 375.19.

F1.1.2. (5-Бром-пиридин-3-ил)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-метанол

К светло-желтому раствору соединения Примера F1.1.1 (1,75 г) в ТГФ (40 мл), AcOH (0,4 мл) добавляли при КТ, затем последовательно формальдегид (37% в воде, 0,695 мл) и $NaBH(OAc)_3$ (1.53 г). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. 10 мин. при КТ, подщелачивали посредством водн. нас. раствора $NaHCO_3$, разбавляли водой, и экстрагировали посредством ЭА. Орг. слои сушили ($MgSO_4$), отфильтровывали, и выпаривали досуха с получением 1,91 г указанного в заголовке соединения в виде бежевого твердого вещества. ЖХ-МС (A): By = 0,76 мин.; $[M+H]^+$: 389.22.

Пример F1.2: (R)-(5-Бром-пиридин-3-ил)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-метанол

F1.2.1. трет-Бутиловый эфир 3-[(R)-(5-бром-пиридин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты

Указанное в заголовке соединение было получено хиральным разделением Примера D1.1.1 с использованием преп. хиральной СФХ (III). ЖХ-МС (A): By = 1,12 мин; $[M+H]^+$: 475.20; хиральная СФХ (C): 1,4 мин.

F1.2.2. (R)-(5-Бром-пиридин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-(3-метил-азетидин-3-ил)-метанол, дигидрохлоридная соль

Бледно-желтый раствор соединения Примера F1.2.1 (3.7 г) в HCl в диоксане (4M, 27 мл) перемешивали 2 ч. при КТ и выпаривали досуха с получением указанного в заголовке соединения (3,98 г) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (A): By = 0,73 мин; $[M+H]^+$: 375.13

F1.2.3. (R)-(5-Бром-пиридин-3-ил)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-метанол

Указанное в заголовке соединение синтезировали, исходя из Примера F1.2.2 и следуя процедуре синтеза, описанной в Примере F1.1 стадия F1.1.2, добавляли еще эквиваленты формальдегида и $NaBH(OAc)_3$ до завершения реакции. ЖХ-МС (A): By = 0,74 мин; $[M+H]^+$: 389.18.

Пример F1.3: (2-Хлор-пиридин-4-ил)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-метанол

F1.3.1. трет-Бутиловый эфир 3-[(2-хлор-пиридин-4-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты

Указанное в заголовке соединение (516 мг, бесцветная пена) синтезировали, исходя из Примера A4.2 (415 мг) и 4-бром-2-хлорпиридин (200 мкл), и следуя процедуре, описанной в Примере A7.1, стадия A7.1.1. Сырое вещество очищали с помощью КХ (Biotage, SNAP 40 г, растворитель A: геп; растворитель B: ЭА; градиент в % B: от 0 до 50 за 2 мин). ЖХ-МС (A): By = 1,12 мин; $[M+H]^+$: 431.31.

F1.3.2. (2-Хлор-пиридин-4-ил)-(4-изопропил-фенил)-(3-метил-азетидин-3-ил)-метанол, гидрохлоридная соль

Раствор соединения Примера F1.3.1 (644 мг) в HCl в диоксане (4M, 5 мл) и MeOH (2,5 мл) перемешивали при КТ в течение 1 мин. и выпаривали в вакууме. Полученный остаток растирали в Et_2O и растворитель выпаривали в вакууме, чтобы получить указанное в заголовке соединение (650 мг) в виде желтой пены. ЖХ-МС (A): By = 0,72 мин; $[M+H]^+$: 331.27.

F1.3.3. (2-Хлор-пиридин-4-ил)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-метанол

Указанное в заголовке соединение (483 мг, бежевая пена) синтезировали, исходя из Примера F1.3.2 (650 мг), и следуя процедуре, описанной в Примере F1.1 стадия F1.1.2. ЖХ-МС (A): By = 0,75 мин; $[M+H]^+$: 345.27.

Пример F1.4: *трет*-Бутиловый эфир 3-[(S)-(2-хлор-пиридин-4-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты

Указанное в заголовке соединение было получено хиральным разделением Примера F1.3.1 с использованием преп. хиральной СФХ (XVII). ЖХ-МС (A): By = 1,12 мин; $[M+H]^+$: 431.36; Хиральная СФХ (Q): 1,31 мин.

Пример F1.5: (S)-(2-Хлор-пиридин-4-ил)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-метанол

Указанное в заголовке соединение (852 мг, белое твердое вещество) синтезировали, исходя из Примера F1.4 (1.1 г), и следуя процедуре, описанной в Примере F1.3, стадия F1.3.2 и F1.3.3. Сырое вещество очищали с помощью преп. ЖХ-МС (XIII). ЖХ-МС (A): By = 0,74 мин; $[M+H]^+$: 345.16.

Пример F1.6: (R)-(6-Хлор-пиридазин-4-ил)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-метанол

F1.6.1. трет-Бутиловый эфир 3-[(6-хлор-пиридазин-4-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты

Указанное в заголовке соединение (4,34 г, коричневое твердое вещество) синтезировали, исходя из Примера A4.2 (8,5 г) и 5-бром-3-хлорпиридазин (6 г), и следуя процедуре, описанной в Примере A7.1 стадия A7.1.1, однако используя толуол вместо ТГФ в качестве растворителя. Сырое вещество очищали с помощью КХ (Biotage, SNAP 330 г, растворитель A: Геп; растворитель B: ЭА; градиент в % B: от 0 до 50 за 40 мин). ЖХ-МС (A): By = 1,06 мин; $[M+H]^+$: 432.22.

F1.6.2. трет-Бутиловый эфир 3-[(R)-(6-хлор-пиридазин-4-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты

Указанное в заголовке соединение было получено хиральным разделением Примера F1.6.1 с использованием преп. хиральной СФХ (XVIII). ЖХ-МС (A): By = 1,05 мин; $[M+H]^+$: 432.22; Хиральная СФХ (R): 1,26 мин.

F1.6.3. (R)-(6-Хлор-пиридазин-4-ил)-(4-изопропил-фенил)-(3-метил-азетидин-3-ил)-метанол, гидрохлоридная соль

Раствор соединения Примера F1.6.2 (377 мг) в HCl в диоксане (4M, 7 мл) перемешивали при КТ в течение 2 ч. и выпаривали в вакууме. Сырое вещество выпаривали досуха с получением 351 мг указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (A): By = 0,67 мин; $[M+H]^+$: 332.13.

F1.6.4. (R)-(6-Хлор-пиридазин-4-ил)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-метанол

Указанное в заголовке соединение (215 мг, бежевая пена) синтезировали, исходя из Примера F1.6.3, и следуя процедуре, описанной в Примере F1.1 стадия F1.1.2, однако дополнительные эквиваленты формальдегида и $NaBH(OAc)_3$ добавляли до завершения реакции. ЖХ-МС (A): By = 0,67 мин; $[M+H]^+$: 346.10.

Пример F1.7 - Пример F1.10 были синтезированы исходя из соответствующего соединения формулы (A4) и 3,5-дибромпиридина, следуя четырехстадийной процедуре, описанной в Примере F1.6. Условия хиральной преп. СФХ, используемые в стадии 2, условия преп. ЖХ-МС, используемые в стадии 4 и данные ЖХ-МС Примера F1.7 - Пример F1.10 перечислены в таблице ниже. Используемые условия ЖХ-МС представляли собой ЖХ-МС (A).

№ примера	Название	By	$[M+H]^+$	(A4)	Преп. ЖХ-МС стадия 4	Хиральная преп. СФХ стадия 2
F1.7	(R)-(5-Бром-пиридин-3-ил)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-[4-(1-метил-циклопропил)-фенил]-метанол	0.77	401.13	A4.6	несколько	(III)
F1.8	(R)-(5-Бром-пиридин-3-ил)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-[4-(1-трифторметил-циклопропил)-фенил]-метанол	0.79	455.16	A4.7	несколько	(XX)
F1.9	(R)-(5-Бром-пиридин-3-ил)-(4-*трет*-бутил-фенил)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-метанол	0.8	403.23	A4.3	(VII)	(XIX)
F1.10	(R)-(5-Бром-пиридин-3-ил)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-(4-этил-фенил)-метанол	0.72	377.19	A4.4	несколько	(XIX)

Пример F1.11: *трет*-Бутиловый эфир 3-[(R)-(5-Бром-пиридин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты

Пример D1.1.1 (9 г) очищали с помощью преп. хиральной СФХ (III), чтобы получить указанное в заголовке соединение в виде чистого энантиомера (4,31 г). Хиральная СФХ (C): By = 1,377 мин. ЖХ-МС (A): By = 1,12 мин; $[M+H]^+$: 475.20.

Пример F1.12 - Пример F1.14 были синтезированы исходя из соответствующего соединения формулы (A7) следуя процедуре, описанной в Примере D1.1, стадия D1.1.5. Данные ЖХ-МС перечислены в таблице ниже. Используемые условия ЖХ-МС представляли собой ЖХ-МС (A).

№ примера	Название	By	$[M+H]^+$	(A7)
F1.12	(R)-(5-Бром-пиридин-3-ил)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-[4-(2,2,2-трифтор-этил)-фенил]-метанол	0.71	428.93	A7.36
F1.13	(R)-(5-Бром-пиридин-3-ил)-(3-этил-1-метил-азетидин-3-ил)-(4-трифторметокси-фенил)-метанол	0.76	447.02	A7.35
F1.14	(S)-(5-Бром-пиридин-3-ил)-(3-фтор-1-метил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-метанол	0.74	393.03	A7.37

Пример F1.15 (R)-(5-Бром-пиридин-3-ил)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-(4-трифторметил-фенил)-метанол синтезировали, исходя из Примера A7.38, следуя процедуре, описанной в Примере D1.1, стадия D1.1.5 и очищали с помощью преп. ЖХ-МС (VI). ЖХ-МС (A) By = 0,72 мин; $[M+H]^+$: 415.22.

Пример F3.1 (для синтеза, см. F4.10): 4-(2-Метокси-этил)-пирролидин-2-он

Пример F3.2: 4-(2-Изопропил-пиримидин-4-ил)-пирролидин-2-он

F3.2.1. Этиловый эфир (E)-3-(2-изопропил-пиримидин-4-ил)-акриловой кислоты

К ледяной суспензии NaH (60% в минеральном масле, 250 мг) в ДМФА (5,5 л) добавляли триэтилфосфоноацетат (0,36 мл) и полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при 0°C. Раствор 2-изопропил-4-пиримидинкарбальдегида (250 мг) добавляли в ДМФА (0,5 мл) и полученную суспензию перемешивали в течение 1 ч. 30 мин. при КТ. Реакционную смесь гасили и разбавляли водой, и экстрагировали посредством ЭА (3x). Объединенные орг. слои промывали посредством рассол, сушили ($MgSO_4$), отфильтровывали и выпаривали досуха. Полученное сырое вещество (417 мг) использовали без дальнейшей очистки. ЖХ-МС (A): By = 0,89 мин; $[M+H]^+$: 221.11.

F3.2.2. Этиловый эфир 3-(2-изопропил-пиримидин-4-ил)-4-нитро-масляной кислоты

К раствору соединения Примера F.3.2.1 (232 мг) в нитрометане (0.2 мл) добавляли тетраметилгуанидин (25 мг) при 0°C и реакционную смесь оставляли достичь КТ. После перемешивания в течение 27 ч., реакционную смесь разбавляли с ЭА и водой, и экстрагировали посредством ЭА. Объединенные орг. слои промывали посредством рассола, сушили ($MgSO_4$), отфильтровывали и выпаривали досуха. Полученное сырое вещество очищали с помощью КХ (Biotage, SNAP 10 г, растворитель А: ДХМ; растворитель В: ДХМ/MeOH 8/2; градиент в % В: 0 на 3CV, от 0 до 25 на 8CV, 25 на 2CV, от 25 до 50 на 3CV, от 50 на 2CV) с получением 65 мг указанного в заголовке соединения в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (А): By = 0,88 мин; $[M+H]^+$: 282.1.

F3.2.3. 4-(2-Изопропил-пиримидин-4-ил)-пирролидин-2-он

В колбу, заполненную Pd/C (30 мг), добавляли раствор соединения Примера F3.2.2 (65 мг) в EtOH (0.5 мл) и формиат аммония (94 мг) при КТ под аргоном, и полученную суспензию перемешивали при 80°C в течение 1 ч. 30 мин. Реакционной смеси давали остыть, фильтровали через шприцевой фильтр, и фильтрат выпаривали досуха. Полученное сырое вещество очищали с помощью КХ (Biotage, SNAP 10 г, растворитель А: ДХМ; растворитель В: ДХМ/MeOH 8/2; градиент в % В: 0 на 3CV, от 0 до 25 за 7CV, 25 на 2CV) с получением 16 мг указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (А): By = 0,52 мин; $[M+H]^+$: 206.17.

Пример F3.3: 4-(2-Метил-тиазол-5-ил)-пирролидин-2-он

F3.3.1. Октиловый эфир (E)-3-(2-Метил-тиазол-5-ил)-акриловой кислоты

К раствору 5-бром-2-метилтиазола (250 мг) в ДМФА (7,5 мл) добавляли последовательно *н*-октилакрилат (388 мг), DABCO (6,6 мг), K_2CO_3 (194 мг), $Pd(OAc)_2$ (6.4 мг). Полученную коричневую суспензию перемешивали при 120°C в течение 21 ч. После охлаждения до КТ, реакционную смесь разбавляли водой, и экстрагировали посредством ДХМ (3x), и фильтрат выпаривали досуха. Полученное сырое вещество очищали с помощью КХ (Biotage, SNAP 10 г, растворитель А: ЭА; растворитель В: Гепт; градиент в % В: 0 на 3CV, от 0 до 15 на 3CV, от 15 до 30 на 3CV, 30 на 3CV) с получением 57 мг указанного в заголовке соединения в виде оранжевой смолы. ЖХ-МС (А): By = 1,22 мин; $[M+H]^+$: 282.16.

F3.3.2. Октиловый эфир 3-(2-метил-тиазол-5-ил)-4-нитро-масляной кислоты.

Указанное в заголовке соединение (27 мг, оранжевая смола) синтезировали, исходя из Примера F3.3.1, и следуя процедуре, описанной в Примере F3.2, стадия 2, однако проведение реакции при более высоком разбавлении (1,5 мл нитрометана). ЖХ-МС (A): By = 1,12 мин; $[M+H]^+$: 343.05.

F3.3.3. 4-(2-Метил-тиазол-5-ил)-пирролидин-2-он

Указанное в заголовке соединение (6 мг, бежевое твердое вещество) синтезировали, исходя из Примера F3.3.2, и следуя процедуре, описанной в Примере F3.2, стадия 3. Последующее добавление 3 экв. формиата аммония и 0,03 экв. Pd/C требовалось для ускорения превращения реакции. ЖХ-МС (A): By = 0,4 мин; $[M+H]^+$: 183.14.

Пример F3.4 - Пример F3.10 синтезировали, исходя из соответствующего производного гетероарилбромида, следуя трехстадийной процедуре, описанной в Примере F3.3, пропуская добавление формиата аммония и Pd/C в стадии 3. Если циклизация была вялой, добавляли 10 экв. TEA. Очистка (КХ, Biotage, (размер колонки) SNAP растворитель A: ДХМ, растворитель B: ДХМ/MeOH 8/2), градиенты в % B и данные ЖХ-МС (A) можно найти в таблице ниже.

№ Примера	Название	By	$[M+H]^+$	Очистка
F3.4	4-(6-Метил-пиридин-3-ил)-пирролидин-2-он	0.24	177.24	(25 г) 0 на 3CV, 0 - 15 на 5CV, 15 на 5CV, 15 - 30 на 5CV
F3.5	4-(6-Изопропил-пиридин-2-ил)-пирролидин-2-он	0.37	205.18	(25 г) 25 на 3CV, от 25 до 50 на 3CV, 50 на 1CV
F3.6	4-(6-Трифторметил-пиридин-3-ил)-пирролидин-2-он	0.6	231.05	(25 г) 25 на 6CV
F3.7	4-(1-Метил-1H-пиразол-4-ил)-пирролидин-2-он	0.43	166.05	(10 г) 0 на 3CV, от 0 до 15 на 5CV, 15 на 5CV, 100 на 5CV
F3.8	4-(1,3-Диметил-1H-пиразол-4-ил)-пирролидин-2-он	0.43	180.25	(10 г) 15 на 3CV, от 15 до 30 на 5CV, 30 на 5CV
F3.9	4-(1-Дифторметил-1H-пиразол-4-ил)-пирролидин-2-он	0.48	202.13	(10 г) от 0 до 15 на 3CV, 15 на 5CV, от 15 до 30 на 5CV
F3.10	4-(2-Метил-2H-[1,2,3]триазол-4-ил)-пирролидин-2-он	0.41	167.06	-

Пример F4.1: 5-Бензил-оксазолидин-2-он

1-Амино-3-фенилпропан-2-ол (150 мг) и CDI (268 мг) растворяли в ТГФ (30 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч.30 мин. при КТ и выпаривали досуха. Полученное сырое вещество очищали с помощью КХ (Biotage, SNAP 10 г, растворитель А: Геп; растворитель В: ЭА; градиент в % В: 50 на 4CV, от 50 до 100 на 5CV, 100 на 1CV) с получением 57 мг указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (А): By = 0,65 мин; $[M+H]^+$: 178.40.

Пример F4.2: 5-Изопропил-оксазолидин-2-он

К раствору гидрохлорида 1-амино-3-метил-2-бутанола (150 мг) и DIPEA (69.9 мкл) в ТГФ (3 мл), охлажденному при 0°C добавляли раствор бис(трихлорметил)карбонат (101 мг) в ТГФ (2 мл) и полученную суспензию перемешивали в течение 4 мин при 0°C. Реакционную смесь разбавляли с ЭА, промывали посредством водн. нас. раствора $NaHCO_3$, воды и рассола. Орг. слои сушили ($MgSO_4$), отфильтровывали и выпаривали досуха. Полученное сырое вещество очищали с помощью КХ (Biotage, SNAP 10 г, растворитель А: Геп; растворитель В: ЭА; градиент в % В: 0 на 2CV, от 0 до 100 на 10CV, 100 на 2CV) с получением 16 мг указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (А): By = 0,49 мин; $[M+H]^+$: 130.30.

Пример F4.3 - Пример F4.5 синтезировали, исходя из соответствующего амина и карбонатных реагентов, следуя процедуре, описанной в Примере F4.2 и с использованием растворителей и оснований, которые перечислены в таблице ниже. Условия преп. ЖХ-МС и данные ЖХ-МС Примера F4.3 - Примера F4.5 перечислены в таблице ниже. Используемые условия ЖХ-МС представляли собой ЖХ-МС (А).

№ примера	Название	By	$[M+H]^+$	Растворитель основание
F4.3	4-Окса-6-аза-спиро[2.4]гептан-5-он	0.36	114.15	ТГФ DIPEA
F4.4	5-(Тетрагидро-пиран-4-ил)-оксазолидин-2-он	0.42	172.14	ДХМ TEA
F4.5	5-*трет*-Бутил-оксазолидин-2-он	0.58	144.28	ТГФ DIPEA

Пример F4.6: 8,8-Дифтор-1-окса-3-аза-спиро[4.5]декан-2-он

F4.6.1. 4,4-Дифтор-1-триметилсиланилокси-циклогексанкарбонитрил

В ледяной раствор 4,4-дифторциклогексанона (5 г) в ДХМ (100 мл) добавляли TMSCN (5,71 мл), после чего ZnI (119 мг). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. 30 мин. при 0°C, гасили посредством раствора Na_2CO_3 (10%) и экстрагировали посредством ДХМ. Орг. слои сушили ($MgSO_4$), отфильтровывали и выпаривали досуха с получением 8,26 г желтого масла.

F4.6.2. 1-Аминометил-4,4-дифтор-циклогексанол, гидрохлоридная соль

В ледяной раствор $LiAlH_4$ в ТГФ (1M, 53.1 мл) в Et_2O (28 мл) добавляли по каплям раствор соединения Примера F4.6.1 (8,26 г) в Et_2O (14 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 45 мин. при КТ, охлаждали до 0°C и добавляли ледяную воду (4,25 мл) после чего NaOH (1M, 4.25 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин., разбавляли с Et_2O, отфильтровывали и выпаривали досуха. Остаток растворяли в Et_2O (67 мл) и HCl в диоксане (4M, 34 мл) добавляли по каплям при 0°C. Смесь перемешивали в течение 1 ч. при 0°C и отфильтровывали. Полученный осадок сушили в ВВ с получением 5,5 г указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (A): By = 0,27 мин; $[M+H]^+$:207.27.

F4.6.3. 8,8-Дифтор-1-окса-3-аза-спиро[4.5]декан-2-он

Раствор соединения Примера F4.6.2 (250 мг) и TEA (174 мкл) в ДХМ (7 мл) перемешивали в течение 15 мин при КТ. Добавляли ди-2-пиридиловый эфир карбоновой кислоты (274 мг), и смесь перемешивали в течение ночи при КТ, разбавляли водой и экстрагировали посредством ДХМ. Орг. слои сушили ($MgSO_4$), отфильтровывали и выпаривали досуха. Полученное сырое вещество очищали с помощью КХ (Biotage, SNAP 10 г, растворитель A: ДХМ; растворитель B: MeOH; градиент в % B: 3 за 5CV, от 3 до 5 на 2CV, 5 на 2CV) с получением 208 мг указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (A): By = 0,57 мин; $[M+H]^+$: 192.36.

Пример F4.7 - Пример F4.9 синтезировали, исходя из соответствующего производного кетона, и следуя трехстадийной процедуре, описанной в Примере F4.6. Данные ЖХ-МС Примера F4.7 - Пример F4.9 перечислены в таблице ниже. Используемые условия ЖХ-МС представляли собой ЖХ-МС (A).

№ примера	Название	By	$[M+H]^+$
F4.7	7-Окса-9-аза-диспиро[3.1.4.1]ундекан-8-он	0.71	168.17
F4.8	2-Циклопропил-5-окса-7-аза-спиро[3.4]октан-6-он	0.69	168.21
F4.9	2,2-Диметил-5-окса-7-аза-спиро[3.4]октан-6-он	0.65	156.25

Пример F4.10: 4-(2-Метокси-этил)-пирролидин-2-он

F4.10.1. Этиловый эфир (E)-5-Метокси-пент-2-еновой кислоты

В ледяную суспензию NaH (60% в минеральном масле, 440 мг) в ТГФ (24 мл) добавляли триэтилфосфонацетат (2,26 мл), и полученную смесь перемешивали в течение 20 мин. при 0°C. Раствор 3-метокси-пропиональдегида (1 г) в ТГФ (14 мл) добавляли по каплям в течение 1 мин., и полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. 15 мин. при 0°C. Реакционную смесь разбавляли с Et_2O и водой и экстрагировали посредством Et_2O. Орг. фазы промывали посредством рассола, сушили ($MgSO_4$), отфильтровывали и выпаривали досуха. Полученное сырое вещество очищали с помощью КХ (Biotage, SNAP 50 г, растворитель A: Геп; растворитель B: ЭА; градиент в % B: 0 на 1CV, от 0 до 10 на 2CV, 10 на 2CV, от 10 до 30 на 2CV, 30 на 1CV, от 30 до 50 за 1CV, от 50 до 70 на 1CV) с получением 1,02 г указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (A): By = 0,72 мин; $[M+H]^+$: 159.18.

F4.10.2. Этиловый эфир 5-метокси-3-нитрометил-пентановой кислоты

В ледяной раствор соединения Примера F4.10.1 (564 мг) и нитрометана (274 мкл) добавляли DBU (426 мкл). Реакционную смесь перемешивали в течение 17 ч. при КТ, охлаждали до 0°C, гасили посредством воды и экстрагировали посредством ДХМ. Орг. слои промывали посредством водн. раствора HCl (1M) и рассола, сушили ($MgSO_4$), отфильтровывали и выпаривали досуха с получением 377 мг указанного в заголовке соединения в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (A): By = 0,79 мин; $[M+H]^+$: 220.22.

F4.10.3. 4-(2-Метокси-этил)-пирролидин-2-он

К раствору соединения Примера F4.10.2 (50 мг) и TEA (31.7 мкл) в EtOH (0.5 мл) добавляли $Pd(OH)_2/C$ (20%, 8,01 мг) и полученную смесь перемешивали в течение 23 ч. при КТ в атмосфере водорода. Реакционную смесь отфильтровывали и выпаривали досуха. Полученное сырое вещество растворяли

в EtOH (1 мл) и перемешивали в течение 22 ч. при 40°C затем в течение 7 дней при КТ. Реакционную смесь выпаривали досуха с получением 24 мг указанного в заголовке соединения в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (А): By = 0,41 мин; $[M+H]^+$: 144.21.

Пример F5.1: 1-(Тетрагидро-пиран-4-ил)-проп-2-ин-1-ол

F5.1.1. 1-(Тетрагидро-пиран-4-ил)-3-триметилсиланил-проп-2-ин-1-ол

В ледяной раствор триметилсилилацетилена (637 мкл) в ТГФ (10 мл) добавляли по каплям *н*-BuLi в гексане (2.5M, 2 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. при 0°C и добавляли раствор 4-формил-тетрагидропирана (500 мг) в ТГФ (2 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. при 0°C и в течение 1 ч. при КТ. Добавляли воду, и смесь экстрагировали посредством Et_2O. Орг. слой выпаривали досуха с получением 875 мг указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (А): By = 0,83 мин.; $[M+H]^+$: 213.33.

F5.1.2. 1-(Тетрагидро-пиран-4-ил)-проп-2-ин-1-ол

К раствору соединения Примера F5.1.1 (875 мг) в MeOH (30 мл) добавляли K_2CO_3 (1,14 г). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при КТ, концентрировали, разбавляли с Et_2O, и последовательно промывали посредством 1M раствора HCl, 1M раствора $NaHCO_3$ и рассола. Орг. фазы сушили ($MgSO_4$), отфильтровывали и выпаривали досуха с получением 384 мг указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H-ЯМР (ДМСО): 5.36 (d, 1H); 4.00 (m, 1H); 3.86 (m, 2H); 3.28 (d, 1H); 3.25 (m, 2H); 1.63 (m,3H); 1.29 (m,2H).

Пример F5.2 - Пример F5.17

Пример F5.2 - Пример F5.17 синтезировали, исходя из соответствующего кетона или альдегида, и следуя процедуре, описанной в Примере F5.1. Условия преп. ЖХ-МС и данные ЖХ-МС Примера F5.2 - Примера F5.17 приведены в таблицах ниже. Используемые условия ЖХ-МС представляли собой ЖХ-МС (А).

№ Примера	Название	By	$[M+H]^+$	Преп. ЖХ-МС
F5.2	1-(1,3-Диметил-1H-пиразол-4-ил)-проп-2-ин-1-ол	0.44	151.18	нисколько
F5.3	1-(2-Метил-тиазол-4-ил)-проп-2-ин-1-ол	0.45	154.11	(IX)
F5.4	2-(3-Фтор-фенил)-бут-3-ин-2-ол	0.75	$[M+MeCN+H]^+$ = 206.08	нисколько

№ Примера	Название	By	$[M+H]^+$	Преп. ЖХ-МС
F5.7	2-(1-Метил-1H-пиразол-3-ил)-бут-3-ин-2-ол	0.43	151.18	нисколько
F5.8	2-(2-Метил-тиазол-4-ил)-бут-3-ин-2-ол	0.5	168.08	нисколько
F5.9	2-(6-Метокси-пиридин-2-ил)-бут-3-ин-2-ол	0.69	178.25	нисколько
F5.10	2-Пиримидин-2-ил-бут-3-ин-2-ол	0.39	149.18	нисколько
F5.11	2-(1,5-Диметил-1H-пиразол-3-ил)-бут-3-ин-2-ол	0.5	165.1	нисколько
F5.12	2-(6-Метил-пиримидин-4-ил)-бут-3-ин-2-ол	0.49	163.1	нисколько
F5.13	1-(1,5-Диметил-1H-пиразол-3-ил)-проп-2-ин-1-ол	0.45	151.18	(IX)
F5.14	8-Этинил-5,6,7,8-тетрагидро-хинолин-8-ол	0.41	174.13	(XV)
F5.15	7-Этинил-6,7-дигидро-5H-[1]пиридин-7-ол	0.42	160.08	(XV)
F5.16	3-Пиридин-2-ил-пент-1-ин-3-ол	0.4	162.1	(XV)
F5.17	3-(6-Метокси-пиридин-2-ил)-пент-1-ин-3-ол	0.79	192.21	(XV)

№ Примера	Название	By	H-ЯМР ($CDCl_3$)	Преп. ЖХ-МС
F5.5	2-(4-Метокси-фенил)-бут-3-ин-2-ол	0.73	7.61 (d, 2H); 6.91 (d, 2H); 3.84 (s, 3H); 2.69 (s, 1H); 2.34 (s, 1H); 1.80 (s, 3H)	нисколько
F5.6	2-(2-Метокси-фенил)-бут-3-ин-2-ол	0.76	7.57 (d, 1H); 7.32 (t, 1H); 7.00 (m, 2H); 4.58 (s, 1H); 3.97 (s, 1H); 2.59 (s, 1H); 1.92 (s, 3H)	нисколько

Пример F5.18: 1-(3-Этинил-3-гидрокси-азетидин-1-ил)-2-метил-пропан-1-он

К раствору трифторацетата 3-этинил-3-гидроксиазетидина (100 мг) и TEA (132 мкл) в ДХМ (2 мл) добавляли по каплям изобутирилхлорид (48,1 мкл) при КТ. Полученную смесь перемешивали в течение 2 мин. при КТ, разбавляли водой и подщелачивали посредством водн. нас. раствора $NaHCO_3$. Орг. слои сушили ($MgSO_4$), отфильтровывали и выпаривали досуха. Остаток очищали с помощью КХ (Biotage SNAP 10 г, растворитель A: ДХМ; растворитель B: MeOH;

градиент в % B: 3 на 2CV, от 3 до 5 на 2CV, 5 на 3CV) с получением 37 мг указанного в заголовке соединения в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (A): By = 0,48 мин; $[M+H]^+$: 168.05.

Пример F5.19: 3-(6-Метил-пиримидин-4-ил)-пент-1-ин-3-ол

F5.19.1 Метокси-метил-амид 6-метил-пиримидин-4-карбоновая кислота

К раствору 6-метилпиримидин-4-карбоновой кислоты (500 мг) в ДХМ (50 мл) добавляли гидрохлорид N,O-диметилгидроксиламина (342 мг), DIPEA (2.06 мл) и раствор пропилфосфонового ангидрида в ДХМ (50% мас./мас., 2.54 мл). Полученную смесь перемешивали 2 ч. при КТ и гасили посредством водн. нас. раствора $NaHCO_3$. Орг. слой промывали посредством лимонной кислоты (10%) и воды. Объединенные орг. слои сушили ($MgSO_4$), отфильтровывали и выпаривали досуха с получением 453 мг указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла, которое использовали без дальнейшей очистки. ЖХ-МС (A): By = 0,48 мин; $[M+H]^+$: 182.22.

F5.19.2 1-(6-Метил-пиримидин-4-ил)-пропан-1-он

К желтому раствору соединения Примера F5.19.1 (445 мг), охлажденному при -78°C под аргоном добавляли бромид этилмагния в ТГФ (1M, 4.91 мл) и полученную суспензию перемешивали 1 ч. Полученный сырой продукт гасили посредством водн. нас. раствора NH_4Cl, разбавляли водой и экстрагировали посредством ДХМ. Объединенные орг. слои сушили (MgSO4), отфильтровывали и выпаривали досуха. Остаток очищали с помощью КХ (Biotage, snap 10 г, растворитель A: Геп; растворитель B: ЭА; градиент в % B: 30 на 3CV, от 30 до 70 на 6CV, 70 на 2CV с получением 77 мг указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (A): By = 0,63 мин; $[M+H]^+$: 151.16.

F5.19.3 3-(6-Метил-пиримидин-4-ил)-пент-1-ин-3-ол

Указанное в заголовке соединение (45 мг, желтое масло) синтезировали из Примера F5.19.2 (73 мг) и триметилсилилацетилена (74.4 мкл) и следуя двухстадийной процедуре, описанной в Примере F5.1. ЖХ-МС (A): By = 0,56 мин; $[M+H]^+$: 177.27.

Пример F5.20 - Пример F5.30 синтезировали, исходя из соответствующего коммерчески доступного кетона или альдегидного реагента, и следуя двухстадийной процедуре, описанной в Примере F5.1. Условия преп. ЖХ-МС и хиральной преп. (СФХ & ВЭЖХ), хиральная ВЭЖХ & СФХ и данные ЖХ-МС

перечислены в таблице ниже. Используемые условия ЖХ-МС представляли собой ЖХ-МС (A).

№ примера	Название	ЖХ-МС By	$[M+H]^+$	Преп. ЖХ-МС	Хиральн. преп.	Хиральная ВЭЖХ/ /СФХ By (метод)
F5.20	(S)-2-(6-Метил-пиримидин-4-ил)-бут-3-ин-2-ол	0.49	163.08	-	XXI	7.0 (S)
F5.21	(R)-2-(6-Метил-пиримидин-4-ил)-бут-3-ин-2-ол	0.49	163.08	-	XXI	8.7 (S)
F5.22	(S)- или (R)-2-(1,5-Диметил-1H-пиразол-3-ил)-бут-3-ин-2-ол	0.5	165.12	-	XXII	1.56 (T)
F5.23	(R)- или (S)-2-(1,5-Диметил-1H-пиразол-3-ил)-бут-3-ин-2-ол	0.5	165.11	-	XXII	1.94 (T)
F5.24	(S)- или (R)-2-(1-Метил-1H-пиразол-3-ил)-бут-3-ин-2-ол	0.43	151.2	(IX)	XXIII	1.17 (U)
F5.25	(R)- или (S)-2-(1-Метил-1H-пиразол-3-ил)-бут-3-ин-2-ол	0.43	151.13	(IX)	XXIII	1.67 (U)
F5.26	2-(6-Метокси-пиримидин-4-ил)-бут-3-ин-2-ол	0.53	179.26	-	-	-
F5.27	2-(6-Метил-пиридин-2-ил)-бут-3-ин-2-ол	0.36	162.09		-	-
F5.28	2-Пиридин-2-ил-бут-3-ин-2-ол	0.33	148.17	-	-	-
F5.29	1-Циклопропил-1-пиридин-2-ил-проп-2-ин-1-ол	0.42	174.13	(XV)	-	-
F5.30	2-(5-Метил-пиридин-3-ил)-бут-3-ин-2-ол	0.36	162.08	-	-	-

Абсолютную конфигурацию для примера F5.20 оценивали с помощью рентгеновской дифракции монокристалла (подходящий кристалл получают путем диффузии гептана в раствор соединения в ЭА) и оказалось, что он имеет абсолютную (S)-конфигурацию. Следовательно, для примера F5.21 была назначена абсолютная конфигурация (R).

Пример F5.31 - Пример F5.42 синтезировали с использованием коммерчески доступного кетона в соответствии с процедурой, описанной в примере F5.1. Градиенты КХ (Biotage) и размер колонки, если была проведена КХ, и данные ЖХ-МС перечислены в таблице ниже. Используемые условия ЖХ-МС представляли собой ЖХ-МС (A).

№ Примера	Название	By	$[M+H]^+$	Растворители (размер колонки, SNAP) KX градиент (в % B)
F5.31	1-(4-Этинил-4-гидрокси-пиперидин-1-ил)-этанон	0.42	168.09	A:ДХМ B: ДХМ/MeOH 8/2 (10 г) 15 на 3CV, от 15 до 50 на 5CV, 50 на 2CV
F5.32	рац-1-[4-(1-Гидрокси-1-метил-проп-2-инил)-пиперидин-1-ил]-этанон	0.52	196.23	A:ДХМ B: ДХМ/MeOH (10 г) 15 на 2CV, от 15 до 25 на 2CV, 25на 2CV, от 25 до 50 на 2CV, 50 на 2CV
F5.33	рац-1-[4-(1-Гидрокси-проп-2-инил)-пиперидин-1-ил]-этанон	0.49	182.21	A:ДХМ B: ДХМ/MeOH (10 г) 15 на 3CV, от 15 до 25 на 3CV, 25 на 2CV
F5.34	*трет*-Бутиловый эфир рац-4-(1-гидрокси-проп-2-инил)-4-метил-пиперидин-1-карбоновой кислоты	0.86	254.15	A:ДХМ B: ДХМ/MeOH (10 г) 30 на 2CV, от 30 до 50 на 2CV, 50 на 3CV
F5.35	рац-4-Этинил-3,4-дигидро-2H-пирано[3,2-b]пиридин-4-ол	0.43	176.24	-
F5.36	рац-3-Этинил-3-гидрокси-1-метил-1,3-дигидро-индол-2-он	0.63	188.17	A:ДХМ B: ДХМ/MeOH (10 г) 0 на 3CV, от 0 до 15 на 5CV, 15 на 5CV, от 15 до 30 на 5CV, 30 на 5CV
F5.37	рац-2-(1H-Индазол-3-ил)-бут-3-ин-2-ол	0.62	187.26	A:ДХМ B: ДХМ/MeOH (10 г) 30 на 2CV, от 30 до 50 на 2CV, 50 на 3CV, от 50 до 100 на 3CV, 100 на 5CV
F5.38	рац-2-(1-Метил-1H-индазол-3-ил)-бут-3-ин-2-ол	0.70	201.18	A:ДХМ B: ДХМ/MeOH (10 г) 30 на 2CV, от 30 до 50 на 2CV, 50 на 3CV, от 50 до 100 на 3CV, 100 на 5CV
F5.39	рац-2-(2-Метил-пиримидин-4-ил)-бут-3-ин-2-ол	0.48	163.06	A:ДХМ B: ДХМ/MeOH (10 г) 15 на 4CV, от 15 до 25 на 2CV, 25 на 2CV
F5.40	рац-2-(5-Метил-пиразин-2-ил)-бут-3-ин-2-ол	0.49	163.11	A:ДХМ B: ДХМ/MeOH (10 г) 15 на 3CV, от 15 до 25 на 4CV, 25 на 2CV
F5.41	рац-2-(2-Метил-тиазол-5-ил)-бут-3-ин-2-ол	0.53	168.04	A:ДХМ B: ДХМ/MeOH (10 г) 15 на 4CV, от 15 до 50 на 6CV, 50 на 2CV

Пример F5.42 рац-2-(6-Циклопропил-пиримидин-4-ил)-бут-3-ин-2-ол

F5.42.1 1-(6-Циклопропил-пиримидин-4-ил)-этанон

Колбу загружали дихлоридом бис(трифенилфосфин)палладия(II) (34,2 мг), 4-бром-6-циклопропилпиримидином (100 мг), толуолом (200 мкл) и трибутил(1-

этоксивинил)оловом (216 мкл) при КТ, запечатывали и встряхивали при 95°C в течение ночи. После выпаривания досуха остаток ресуспендировали в диоксане (900 мкл) и 2 н. HCl (169 мкл) и перемешивали в течение 6 ч. при КТ. Реакционную смесь разбавляли с ЭА и промывали 2х водой и 1х рассолом. После этого вод. слои повторно экстрагировали посредством 2х ЭА. Объединенные орг. слои сушили над $MgSO_4$, отфильтровывали, выпаривали и очищали с помощью КХ (Biotage, 10 г snap, растворитель А: гептан, растворитель В: ЭА, градиент (в % В): 10 на 3CV, от 10 до 100 на 10CV, 100 на 2CV) с получением 82 мг светло-желтого масла. ЖХ-МС (А) By = 0,69 мин.; $[M+H]^+$ 163.10.

F5.42.2 рац-2-(6-Циклопропил-пиримидин-4-ил)-бут-3-ин-2-ол

Указанное в заголовке соединение синтезировали, исходя из Примера F5.42.1 следуя двухстадийной процедуре, описанной в Примере F5.1, ЭА использовали вместо Et_2O для экстракции. Кроме того, вместо гашения на стадии 2 обработку пропускали, смесь фильтровали и выпаривали досуха, а сырой продукт очищали с помощью КХ (Biotage, 10 г, градиенты: А:ДХМ В: ДХМ/MeOH 0 на 2CV, от 0 до 25 на 6CV, 25 на 2CV, от 25 до 50 на 3CV, 50 на 2CV. ЖХ-МС (А) By = 0,59 мин; $[M+H]^+$ 189.20.

Пример F5.43 - Пример F5.53 синтезировали с использованием соответствующего кетона, следуя процедуре, описанной в Примере F5.1. КХ (Biotage) градиенты и размер колонки, если проводили КХ, и данные ЖХ-МС перечислены в таблице ниже. Используемые условия ЖХ-МС представляли собой ЖХ-МС (А). Для хирально разделенных соединений препаративная ЖХ-МС и метод хирального разделения перечислены в таблице ниже. Кетоны перечислены в таблице ниже, если они отсутствуют в продаже.

№ примера	Название	By	$[M+H]^+$	Растворители (размер колонки, SNAP) КХ градиент (в % B)	Преп. ЖХ-МС	Хиральное разделение	Хиральн. By (аналитический хиральный метод)	Кетон
F5.43	(R)- или (S)-2-(6-Метокси-пиримидин-4-ил)-бут-3-ин-2-ол	0.53	179.20	A:ДХМ B: ДХМ/MeOH (10 г) 30 на 2CV, от 30 до 50 на 2CV, 50 на 3CV	(V)	(XXV)	2.50 (AJ)	F5.K1
F5.44	(S)- или (R)-2-(6-Метокси-пиримидин-4-ил)-бут-3-ин-2-ол	0.53	179.21	A:ДХМ B: ДХМ/MeOH (10 г) 30 на 2CV, от 30 до 50 на 2CV, 50 на 3CV	(V)	(XXV)	3.17 (AJ)	F5.K1
F5.45	(R)- или (S)-2-(2-Метокси-пиримидин-4-ил)-бут-3-ин-2-ол	0.55	179.21	A:ДХМ B: ДХМ/MeOH (10 г) от 0 до 30 на 3CV, 30 на 5CV, от 30 до 5 на 4CV	(V)	(XXXVII)	1.38 (AH)	F5.K2
F5.46	(S)- или (R)-2-(2-Метокси-пиримидин-4-ил)-бут-3-ин-2-ол	0.55	179.21	A:ДХМ B: ДХМ/MeOH (10 г) от 0 до 30 на 3CV, 30 на 5CV, от 30 до 5 на 4CV	(V)	(XXXVII)	1.66 (AH)	F5.K2
F5.47	(R)- или (S)-2-(2,6-Диметил-пиримидин-4-ил)-бут-3-ин-2-ол	0.46	177.26	A:ДХМ B: ДХМ/MeOH (25 г) от 0 до 30 на 3CV, 30 на 5CV, от 30 до 50 на 5CV	(V)	(XXIX)	1.39 (AI)	F5.K3
F5.48	(S)- или (R)-2-(2,6-Диметил-пиримидин-4-ил)-бут-3-ин-2-ол	0.46	177.25	A:ДХМ B: ДХМ/MeOH (25 г) от 0 до 30 на 3CV, 30 на 5CV, от 30 до 50 на 5CV	(V)	(XXIX)	1.72 (AI)	F5.K3
F5.49	(R)- или (S)-2-(2,6-Диметокси-пиримидин-4-ил)-бут-3-ин-2-ол	0.68	209.13	A: Hp B:ЭА (10 г) 10 на 3CV, от 10 до 30 на 2CV, 30 на 3CV Затем 10 на 3CV, от 10 до 30 на 6CV, 30 на 2CV	(XVI)	(XXXIX)	1.60 (AG)	F5.K4
F5.50	(S)- или (R)-2-(2,6-Диметокси-	0.68	209.12	A: Hp B:ЭА (10 г) 10 на 3CV, от 10 до 30 на 2CV, 30 на 3CV	(XVI)	(XXXIX)	2.38 (AG)	F5.K4

	пиримидин-4-ил)-бут-3-ин-2-ол			Затем 10 на 3CV, от 10 до 30 на 6CV, 30 на 2CV				
F5.51	(S)- или (R)-2-(2-Метокси-6-метил-пиримидин-4-ил)-бут-3-ин-2-ол	0.62	193.19	-	(XVI)	())	7.36 (AK)	F5.K5
F5.52	(R)- или (S)-2-(6-Метокси-2-метил-пиримидин-4-ил)-бут-3-ин-2-ол	0.52	193.20	-	(XVI)	(XLI)	8.4 (AL)	F5.K6
F5.53	(S)- или (R)-2-(6-Метокси-2-метил-пиримидин-4-ил)-бут-3-ин-2-ол	0.52	193.19	-	(XVI)	(XLI)	9.93 (AL)	F5.K6

Предшественники кетонов для алкинов Примеров **F5.43 - F5.53**

Пример F5.K1 1-(6-Метокси-пиримидин-4-ил)-этанон

F5.K1.1 Метокси-метил-амид 6-метокси-пиримидин-4-карбоновой кислоты

Указанное в заголовке соединение синтезировали, следуя процедуре, описанной в Примере F5.19.1, за исключением промывания лимонной кислотой (10%), которое было пропущено, начиная с 6-метоксипиримидин-4-карбоновой кислоты. ЖХ-МС (A) By = 0,53 мин, $[M+H]^+$: 198.16

F5.K1.2 1-(6-Метокси-пиримидин-4-ил)-этанон

Раствор F5.K1.1 (600 мг) в ТГФ абс. (10 мл) 3x откачивали и заполняли аргоном, затем охлаждали до -78°C. Затем по каплям добавляли раствор бромистого метилмагния (230 мкл, 3,0 M в диэтиловом эфире) в атмосфере аргона при -78°C. После перемешивания в течение 15 мин при КТ, смесь гасили посредством водн. нас. NH_4Cl, разбавляли водой и экстрагировали посредством 3x ДХМ (разделитель фаз). Объединенные орг. слои выпаривали досуха и очищали с помощью КХ (Biotage, SNAP 25 г, растворитель A: гептан, растворитель B: ЭА от 0 до 15 на 2CV, 15 на 2CV, от 15 до 30 на 2CV, 30 на 2CV, от 30 до 70 на 3CV, 70 на 3CV) с получением 290 мг желтоватого твердого вещества. ЖХ-МС (A) By = 0,62 мин; $[M+H]^+$: 153.10.

Пример F5.K2 1-(2-Метокси-пиримидин-4-ил)-этанон

F5.K2. Метокси-метил-амид 1 2-метокси-пиримидин-4-карбоновой кислоты

Указанное в заголовке соединение синтезировали, следуя процедуре, описанной в Примере F5.K1, стадия F5.K1.1, с использованием 2-метоксипиримидин-4-карбоновой кислоты. ЖХ-МС (А) By = 0,53 мин, $[M+H]^+$: 198.16

F5.K2.2 1-(2-Метокси-пиримидин-4-ил)-этанон

Указанное в заголовке соединение синтезировали, следуя процедуре, описанной в Примере F5.K1, стадия F5.K1.2, с использованием F5.K2.1, очищали с помощью КХ (Biotage, 25 г SNAP, растворитель А: Гепт, растворитель В: ЭА, градиент (в % В): от 0 до 15 на 2CV, 15 на 2CV, от 15 до 30 на 2CV, 30 на 2CV, от 30 до 70 на 3CV, 70 на 3CV). ЖХ-МС (А) By = 0,61 мин., $[M+H]^+$: 153.12

Пример F5.K3 1-(2,6-Диметил-пиримидин-4-ил)-этанон

F5.K3.1 2,6-Диметил-пиримидин-4-карбоновой кислоты метокси-метил-амид

Указанное в заголовке соединение синтезировали, следуя процедуре, описанной в Примере F5.K1, стадия F5.K1.1, исходя из 2,6-диметилпиримидин-4-карбоновой кислоты. ЖХ-МС (А) By = 0,49 мин, $[M+H]^+$: 196.19

F5.K3.2 1-(2,6-Диметил-пиримидин-4-ил)-этанон

Указанное в заголовке соединение синтезировали следуя процедуре, описанной в Примере F5.K1, стадия F5.K1.2, с использованием F5.K3.1, очищали с помощью КХ (Biotage, 10g SNAP, растворитель А. Гепт, растворитель В: ЭА, градиент (в % В): 15 на 3CV, от 15 до 30 на 5CV, 30 на 5CV. ЖХ-МС (А) By = 0,58 мин, $[M+H]^+$: 151.15

Пример F5.K4 *1-(2-Хлор-6-метокси-пиримидин-4-ил)-этанон*

F5.K4.1 Метиловый эфир 2-хлор-6-метокси-пиримидин-4-карбоновой кислоты

К суспензии метил 2,4-дихлорпиримидин-6-карбоксилата (1000 мг) в MeOH абс. (20 мл) медленно добавляли 0,5 М раствор метоксида натрия в MeOH (9,46 мл) при 0°С под аргоном. Полученную суспензию перемешивали при 0°С под аргоном в течение ночи, давали достичь КТ. К реакционной смеси добавляли AcOH и перемешивали в течение 1 мин., затем смесь выпаривали досуха. Остаток ресуспендировали в ЭА и промывали посредством 1х водн. нас. NaHCO3 и 1х рассола. После этого водн. слои 2х повторно экстрагировали

посредством ЭА. Объединенные орг. слои сушили над $MgSO_4$, отфильтровывали, выпаривали и сушили в ВВ до получения 826 мг твердого вещества не совсем белого цвета. ЖХ-МС (А) By = 0,72; $[M+H]^+$: 203.09

F5.K4.2 2-хлор-6-метокси-пиримидин-4-карбоновой кислоты, в виде натриевой соли

К раствору соединения Примера F5.K4.1 (803 мг) в MeOH (4 мл), ТГФ (2 мл) и ДХМ (500 мкл) добавляли NaOH 1N (3.96 мл) при КТ и раствор перемешивали в течение 3 ч. при КТ. Реакционную смесь выпаривали и сушили в ВВ с получением 865 мг бежевого твердого вещества. ЖХ-МС (А) By = 0,54 мин, $[M+H]^+$: 189.09.

F5.K4.3 Метокси-метил-амид 2-хлор-6-метокси-пиримидин-4-карбоновой кислоты

Указанное в заголовке соединение синтезировали следуя процедуре, описанной в Примере F5.K1, стадия F5.K1.1 с использованием Примера F5.K4.2. ЖХ-МС (А) By = 0,49 мин, $[M+H]^+$: 196.19

F5.K4.4 1-(2-Хлор-6-метокси-пиримидин-4-ил)-этанон

Указанное в заголовке соединение синтезировали следуя процедуре, описанной в Примере F5.K1, стадия F5.K1.2, с использованием F5.K4.3. ЖХ-МС (А) By = 0,79 мин, $[M+H]^+$: 187.13

Пример F5.K5 1-(2-Метокси-6-метил-пиримидин-4-ил)-этанон

F5.K5.1 2-Метокси-6-метил-пиримидин-4-карбоновая кислота

Метил 2-хлор-метилпиримидин-4-карбоксилат (5.0 г) суспендировали в MeOH (67 мл) и добавляли 1 н. NaOH (67 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч. при КТ, затем MeOH выпаривали. При 0°C смесь подкисляли до pH=2 посредством HCl (25%). Кристаллы отфильтровывали, промывали посредством воды и гептана, и сушили в ВВ при 35°C в течение ночи с получением 3,0 г бежевых кристаллов 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ: 13.67-13.76 (m, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 3.94 (s, 3 H), 2.50 (s, 3 H)

F5.K5.2 Метокси-метил-амид 2-метокси-6-метил-пиримидин-4-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение синтезировали следуя процедуре, описанной в Примере F5.K1, стадия F5.K1.1 с использованием Примера F5.K5.1. ЖХ-МС (А) By = 0,57 мин, $[M+H]^+$: 212.13

F5.K5.3 1-(2-Метокси-6-метил-пиримидин-4-ил)-этанон

Указанное в заголовке соединение синтезировали следуя процедуре, описанной в Примере F5.K1, стадия F5.K1.2, с использованием Примера F5.K5.2. ЖХ-МС (А) By = 0,68 мин, $[M+H]^+$: 167.06

Пример F5.K6 1-(6-Метокси-2-метил-пиримидин-4-ил)-этанон

F5.K6.1 Метиловый эфир 6-метокси-2-метил-пиримидин-4-карбоновой кислоты

В колбу загружали соединение из Примера *F5.K4.1* (787 мг), $Pd(PPh_3)_4$ (227 мг) и ТГФ абс. (60 мл) при КТ под аргоном. К этому раствору при КТ добавляли одной порцией 2 М раствор триметилалюминия в толуоле (3,89 мл). Полученный раствор перемешивали при 75°C ET под аргоном в течение выходных. Смесь выливали медленно в 1М NaH_2PO_4 и экстрагировали посредством 3х ДХМ. Объединенные орг. слои сушили над $MgSO_4$, фильтровали, выпаривали и очищали с помощью КХ (Biotage, 10 г snap, растворитель А: гептан , В: ЭА, Градиент (в % В): 50 на 3CV, от 50 до 70 на 2CV, 70 на 1CV) с получением 507 мг коричневого твердого вещества. ЖХ-МС (А) By = 0,62 мин; $[M+H]^+$: 183.17

F5.K6.2 6-метокси-2-метил-пиримидин-4-карбоновой кислоты, натриевая соль

Указанное в заголовке соединение синтезировали следуя процедуре, описанной в Примере F5.K4, стадия F5.K4.2 с использованием Примера F5.K6.1. ЖХ-МС (А) By = 0,33 мин, $[M+H]^+$: 169.01

F5.K6.3 Метокси-метил-амид 6-метокси-2-метил-пиримидин-4-карбоновой кислоты

Указанное в заголовке соединение синтезировали следуя процедуре, описанной в Примере F5.K1, стадия F5.K1.1 с использованием Примера F5.K6.2. ЖХ-МС (А) By = 0,56 мин, $[M+H]^+$: 212.13

F5.K6.4 1-(6-Метокси-2-метил-пиримидин-4-ил)-этанон

Указанное в заголовке соединение синтезировали следуя процедуре, описанной в Примере F5.K1, стадия F5.K1.2, с использованием F5.K6.3. ЖХ-МС (А) By = 0,64 мин, $[M+H]^+$: 167.05

Пример F5.54 1-(4-Этинил-пиперидин-1-ил)-этанон

К суспензии 4-этинилпиперидина гидрохлорида (125 мг) в ЭА (2,5 мл) и водн. нас. $NaHCO_3$ (2.5 мл) добавляли уксусный ангидрид (157 мкл) при КТ и смесь перемешивали в течение 1 ч. Затем фазы разделяли. Водн. слой экстрагировали посредством 1х ЭА и водн. слои промывали 1х посредством

рассола. Объединенные орг. слои сушили над $MgSO_4$, отфильтровывали, выпаривали и сушили в ВВ с получением 136 мг бесцветного масла. ЖХ-МС (А) By = 0,61 мин; $[M+H]^+$: 152.16.

Пример F5.55 1-((S)-2-Этинил-2-метил-пирролидин-1-ил)-этанон

Указанное в заголовке соединение синтезировали, следуя процедуре, описанной в Примере F5.54 с использованием (2S)-2-этинил-2-метилпирролидина гидрохлорида в виде амин. ЖХ-МС (А) By = 0,59 мин; $[M+H]^+$: 152.15.

Пример F5.56 1-(4-Проп-2-инил-пиперидин-1-ил)-этанон

F5.56.1 трет-Бутиловый эфир 4-проп-2-инил-пиперидин-1-карбоновой кислоты

К суспензии N-BOC-4-пиперидинеацетальдегида (250 мг) в MeOH (5 мл) добавляли K_2CO_3 (456 мг) и диметил (диазометил)фосфонат (191 мг) при КТ. Полученную суспензию перемешивали при КТ под аргоном. Через 1 ч. 45 мин. смесь разбавляли с ДХМ, фильтровали через целит и выпаривали досуха. Сырой продукт очищали с помощью КХ (Biotage), 25 г SNAP, А: Геп, В: ЭА Градиент (%В) 0 на 3CV, от 0 до 15 на 3CV, 15 на 3CV, от 15 до 30 на 3CV, 30 на 3CV с получением 158 мг бесцветной смолы. ЖХ-МС (А) By = 0,99 мин; $[M+H]^+$: 224.12.

F5.56.2 4-(проп-2-ин-1-ил)пиперидин, гидрохлоридная соль

Бесцветный раствор соединения Примера F5.56.1 (155 мг) в 4М HCl в диоксане (1,5 мл) перемешивали при КТ в течение 2 ч.30 мин. Затем реакционную смесь выпаривали досуха с получением 130 мг твердого вещества не совсем белого цвета. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 9.58-9.80 (m, 1 H), 9.31-9.46 (m, 1 H), 3.47-3.60 (m, 2 H), 2.81-2.96 (m, 2 H), 2.16-2.34 (m, 2 H), 1.97-2.12 (m, 3 H), 1.74-1.90 (m, 4 H)

F5.56.3 1-(4-Проп-2-инил-пиперидин-1-ил)-этанон

Указанное в заголовке соединение синтезировали, следуя процедуре, описанной в Примере F5.54 с использованием F5.56.2 в виде амина. ЖХ-МС (А) By = 0,69 мин; $[M+H]^+$: 166.10.

Пример F5.57 рац-1-[4-(1-Гидрокси-проп-2-инил)-4-метил-пиперидин-1-ил]-этанон

F5.57.1 рац-1-(4-Метил-пиперидин-4-ил)-проп-2-ин-1-ол, гидрохлоридная соль

Указанное в заголовке соединение синтезировали, следуя процедуре, описанной в Примере F5.56, стадия 2 с использованием F5.34 в виде Boc-защищенного амина. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, MeOD) δ: 1.16 (s, 3 H), 1.64 (d, J = 15.4 Гц, 1 H), 1.69-1.74 (m, 1 H), 1.88-1.98 (m, 2 H), 2.94 (d, J = 1.4 Гц, 1 H), 3.11-3.19 (m, 2 H), 3.30 (m, 2 H), 4.14 (d, J = 1.3 Гц, 1 H)

F5.57.2 рац-1-[4-(1-Гидрокси-проп-2-инил)-4-метил-пиперидин-1-ил]-этанон

Указанное в заголовке соединение синтезировали, следуя процедуре, описанной в Примере F5.54 с использованием F5.57.1 в виде амина. ЖХ-МС (А) By = 0,56 мин; $[M+H]^+$: 196.20.

Пример F5.58 1-(4-Этинил-4-метил-пиперидин-1-ил)-этанон

F5.58.1 4-Этинил-4-метил-пиперидин, гидрохлоридная соль

Указанное в заголовке соединение синтезировали, следуя процедуре, описанной в Примере F5.56, стадия 2 с использованием *трет*-бутил-4-этинил-4-метилпиперидин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (А) By = 0,39 мин; $[M+H]^+$: 124.21

F5.58.2 1-(4-Этинил-4-метил-пиперидин-1-ил)-этанон

Указанное в заголовке соединение синтезировали, следуя процедуре, описанной в Примере F5.54 с использованием F5.58.1 в виде амина. ЖХ-МС (А) By = 0,71 мин; $[M+H]^+$: 166.11.

Пример F5.59 рац-1,1,1-Трифтор-2-метил-бут-3-ин-2-ол

К раствору 0,5 М этилбромида магния в ТГФ (863 мкл) при 0°C добавляли 1,1,1-трифторацетон (399 мкл). После перемешивания в течение 1 ч., смесь гасили посредством 1 н. HCl, разбавляли водой и экстрагировали посредством 3x диэтилового эфира. Объединенные орг. слои сушили над MgSO4, отфильтровывали и выпаривали досуха с получением 520 мг желтоватой смолы. 1H ЯМР (500 МГц, CDCl3) δ: 2.63 (s, 1 H), 1.67 (m, 4 H).

Пример F5.60 - F5.62 синтезировали, следуя процедуре, описанной в Примере F5.18 с использованием 2-метил-3-бутин-2-амин и соответствующего коммерчески доступного хлорангидрида. КХ (Biotage, SNAP, 10 г, растворитель А: гептан, растворитель В: ЭА) градиенты можно найти в таблице ниже, если требовалась КХ. Используемые условия ЖХ-МС представляли собой ЖХ-МС (А).

№ Примера	Название	By	$[M+H]^+$	Градиент КХ (в % B)
F5.60	(1,1-Диметил-проп-2-инил)-амид циклопропанкарбоновая кислота	0.60	152.14	30 на 3CV, от 30 до 50 на 3CV, 50 на 2CV
F5.61	N-(1,1-Диметил-проп-2-инил)-изобутирамид	0.62	154.17	30 на 4CV, от 30 до 50 на 2CV, 50 на 2CV
F5.62	N-(1,1-Диметил-проп-2-инил)-2-метокси-ацетамид	0.54	156.17	-

Пример F5.63 3-(1,1-Диметил-проп-2-инил)-оксазолидин-2-он

F5.63.1 2-Хлор-этиловый эфир (1,1-диметил-проп-2-инил)-карбаминовой кислоты

K_2CO_3 добавляли к раствору 2-метил-3-бутин-2-амин (250 мг) в MeCN (10 мл) при 0°C. Затем раствор 2-хлорэтилхлорформиата (336 мкл) в MeCN (5 мл) добавляли по каплям в течение 5 мин. при 0°C. Полученную белую суспензию перемешивали при 0°C и оставляли нагреться до КТ в течение 2 ч. Реакционную смесь выпаривали и остаток экстрагировали посредством ЭА/воды. Орг. слой промывали один раз рассолом. Водн. слои снова экстрагировали посредством дважды ЭА. Объединенные орг. слои сушили над MgSO4, отфильтровывали и выпаривали досуха с получением 594 мг бесцветного масла.

ЖХ-МС (A) By = 0,75 мин; $[M+H]^+$: 190.13

F5.63.2 3-(1,1-Диметил-проп-2-инил)-оксазолидин-2-он

К раствору соединения Примера F5.63.1 в ТГФ (12 мл) и обрабатывали посредством NaH (60% дисперсия в минеральном масле, 357 мг) при КТ в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили посредством 1 н. HCl (прибл. 1 мл), разбавляли водой и 3x посредством ЭА. Орг. фазы промывали посредством 1x рассолом, объединяли, сушили над $MgSO_4$, отфильтровывали и выпаривали досуха. Сырой продукт очищали с помощью КХ (Biotage, 10 г snap, растворитель A: Гептан, растворитель B: ЭА, градиент в % B: 10 на 3CV, от 10 до 30 на 2CV, 30 на 3CV, от 30 до 50 на 1CV, 50 на 1CV) с получением 528 мг бледно-серого масла. ЖХ-МС (A) By = 0,58 мин; $[M+H]^+$: 154.12

Пример F5.64 1-(1,1-Диметил-проп-2-инил)-пирролидин-2-он

F5.64.1 4-Хлор-N-(1,1-диметил-проп-2-инил)-бутирамид

Указанное в заголовке соединение синтезировали, следуя процедуре, описанной в Примере F5.63.1 с использованием 2-метил-3-бутин-2-амина. ЖХ-МС (A) By = 0,69 мин; $[M+H]^+$: 188.20.

F5.64.2 1-(1,1-Диметил-проп-2-инил)-пирролидин-2-он

Указанное в заголовке соединение синтезировали, следуя процедуре, описанной в Примере F5.63.2 с использованием Примера F5.64.1, при этом очистку КХ не проводили. ЖХ-МС (A) By = 0,62 мин; $[M+H]^+$: 152.13

Пример F5.65 1-(1,1-Диметил-проп-2-инил)-имидазолидин-2-он

Пример F5.65.1 1-(2-Хлор-этил)-3-(1,1-диметил-проп-2-инил)-мочевина

Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием процедуры, описанной в F5.55.1 с использованием 2-метил-3-бутин-2-амина и очищали с помощью КХ (Biotage, 10 г SNAP, A: ДХМ, B: ДХМ/MeOH 8/2, Градиент (в % B): 0 на 3CV, от 0 до 15 за 6CV, 15 на 1CV). ЖХ-МС (A) By = 0,63 мин; $[M+H]^+$:189.18.

F5.65.2 1-(1,1-Диметил-проп-2-инил)-имидазолидин-2-он

Указанное в заголовке соединение синтезировали, следуя процедуре, описанной в Примере F5.63.2 с использованием Примера F5.65.1, при этом очистку КХ не проводили. ЖХ-МС (A) By = 0,56 мин; $[M+H]^+$: 153.13

Пример F5.66 1-(1,1-Диметил-проп-2-инил)-3-метил-имидазолидин-2-он

Пример F5.65 (70 мг) растворяли в ТГФ абс. (1 мл) и охлаждали до 0°C, затем NaH (60% дисперсия в минеральном масле, 22.1 мг) добавляли под аргоном и суспензию перемешивали в течение 5 мин. при 0°C под аргоном, затем добавляли йодметан (28,9 мкл) и суспензию перемешивали при 0°C под аргоном, в течение 1 ч. 30 мин. Реакционную смесь гасили посредством водн. нас. NH_4Cl, разбавляли водой и экстрагировали посредством 3x ДХМ (фазовый разделитель). Объединенные орг. слои выпаривали и сушили в ВВ. Получали 75 мг желтого масла. ЖХ-МС (A) By = 0,64 мин; $[M+H]^+$:167.08

Пример F5.67 3-(1-Этинил-циклопропил)-оксазолидин-2-он

F5.67.1 2-Хлор-этиловый эфир (1-этинил-циклопропил)-карбаминовой кислоты

Указанное в заголовке соединение синтезировали, следуя процедуре, описанной в Примере F5.63, стадия 1 с использованием 1-этинил-циклопропиламина гидрохлорида в виде амина. ЖХ-МС (A) By = 0,68 мин; $[M+H]^+$: 188.13

F5.67.2 3-(1-Этинил-циклопропил)-оксазолидин-2-он

Указанное в заголовке соединение синтезировали следуя процедуре, описанной в Примере F5.66, стадия 2 с использованием Примера F5.69.1. Используемый градиент (в % B) представляет собой: 0 на 3CV, от 0 до 10 на 8CV, 10 на 3CV, от 10 до 100 на 10CV, 100 на 2CV ЖХ-МС (A) By = 0,53 мин; $[M+H]^+$: 152.09

Пример F5.68 2-(1-Этинил-циклопропил)-пиридин

F5.68.1 (1-Пиридин-2-ил-циклопропил)-метанол

Суспензию 1-(пиридин-2-ил)циклопропанкарбоновой кислоты (300 мг) в диэтиловом эфире абс. (3.6 мл) охлаждали до 0°C под аргоном, затем медленно добавляли $LiAlH_4$ 1M в ТГФ (2.14 мл). Полученную суспензию перемешивали при КТ под аргоном в течение ночи. Реакционную смесь гасили путем добавления 89 мкл воды, 89 мкл NaOH (15%) и 267 мкл воды. Смесь перемешивали в течение 28 мин, затем отфильтровывали и выпаривали досуха. 218 мг желтого масла. ЖХ-МС (A) By = 0,21 мин; $[M+H]^+$: 150.14

F5.68.2 1-Пиридин-2-ил-циклопропанкарбальдегид

К раствору *F5.68.1* (100 мг) и DIPEA (950 мкл) в ДХМ (2 мл) по каплям добавляли раствор комплекса триоксида серы с пиридином 45% (308 мг) в ДМСО (2 мл) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин. при 0°C. Через 2 ч. реакционную смесь гасили посредством 5 мл холодной воды. Два слоя разделяли (фазовый разделитель) и водн. слой экстрагировали дважды с ДХМ. Объединенные орг. слои выпаривали досуха. 273 мг оранжевой жидкости. ЖХ-МС (A) By = 0,28 мин; $[M+H]^+$: 148.18

F5.68.3 2-(1-Этинил-циклопропил)-пиридин

Указанное в заголовке соединение синтезировали, следуя процедуре, описанной в Примере F5.56, стадия 1 с использованием F5.68.2 альдегида. Вместо КХ проведена фильтрация через пробку целита с ДХМ/MeOH 9. ЖХ-МС (A) By = 0,47 мин; $[M+H]^+$: 144.20.

Пример F5.69 4-(1-Этинил-циклопропил)-6-метил-пиримидин

F5.69.1 Метиловый эфир (6-метил-пиримидин-4-ил)-уксусной кислоты

К раствору метил-2-(6-хлорпиримидин-4-ил)ацетата (600 мг) и бис(три-*трет*-бутилфосфин)палладия(0) (82,2 мг) в ТГФ абс. (10 мл) добавляли по каплям при 0 °C раствор диметилцинка (345 мкл, 2.0 M в толуоле) под аргоном. Реакционную смесь дополнительно перемешивали при КТ в течение ночи.

Реакционную смесь гасили посредством воды, экстрагировали 3x с ДХМ и очищали с помощью КХ (Biotage, 25 г SNAP, растворитель A: ДХМ, растворитель B: ДХМ/MeOH 8/2, градиент (в % B) 0 на 3CV, от 0 до 15 на 5CV, 15 за 5CV) с получением 485 мг оранжевой смолы. ЖХ-МС (A) By = 0,52 мин; $[M+H]^+$: 167.04

F5.69.2 Метиловый эфир 1-(6-метил-пиримидин-4-ил)-циклопропанкарбоновой кислоты

К раствору F5.69.1 (485 мг) в ДМФА абс. (20 мл) добавляли при 0°C NaH (60% дисперсия в минеральном масле) (70 мг) и смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин. Последовательно добавляли 1,2-дибромэтан (267 мкл), и смесь перемешивали в течение еще 5 мин. Снова добавляли NaH (60% дисперсия в минеральном масле) (70 мг) и перемешивание продолжали при 0°C в течение 4 ч. Реакцию гасили путем добавления NH_4Cl водн. нас. и экстрагировали посредством ДХМ 3x, сушили над $MgSO_4$, концентрировали в вакууме, и очищали с помощью КХ (Biotage, 25 г SNAP, растворитель A: ДХМ, растворитель B: ДХМ/MeOH 8/2, градиент (в % B): 0 на 3CV, от 0 до 15 на 10CV, 15 на 5CV) с получением 280 мг желтоватой смолы. ЖХ-МС (A) By = 0,64 мин, $[M+H]^+$: 193.13

F5.69.2 3 [1-(6-Метил-пиримидин-4-ил)-циклопропил]-метанол

Раствор боргидрида лития (10.4 мл, 2.0 M в ТГФ) добавляли по каплям при КТ под аргоном к раствору F5.69.2 (180 мг) в MeOH абс. (3.5 мл) и перемешивали в течение ночи. Смесь охлаждали до 0°C и осторожно гасили путем добавления по каплям 2 н. HCl до установления pH до 7, и водн. фазу экстрагировали 3x посредством ДХМ. Объединенные орг. фазы выпаривали досуха и сырой продукт очищали с помощью КХ (Biotage, 10 г SNAP, растворитель A: ДХМ, растворитель B: ДХМ/MeOH 8/2, градиент (%B) 0 на 3CV, от 0 до 15 на 5CV, 15 на 5CV) с получением 68 мг желтоватой смолы. ЖХ-МС (A) By = 0,42 мин; $[M+H]^+$: 165.09

F5.69.3 1-(6-Метил-пиримидин-4-ил)-циклопропанкарбальдегид

К раствору F5.69.2 (48 мг) в ДХМ абс. (2.5 мл) добавляли молекулярные сита (3A) и периодинан Десса-Мартина (248 мг) при КТ под аргоном. Полученную суспензию перемешивали при КТ в течение 30 мин. Смесь фильтровали над кремнеземом, выпаривали и очищали с помощью КХ (Biotage, 10 г SNAP, растворитель A: ДХМ, растворитель B: ДХМ/MeOH 8/2, градиент

(%B): 0 на 3CV, от 0 до 15 на 5CV, 15 на 5CV с получением 110 мг желтоватого воска. ЖХ-МС (A) By = 0,54 мин, $[M+H]^+$:163.12

F5.69.4 4-(1-Этинил-циклопропил)-6-метил-пиримидин

Указанное в заголовке соединение синтезировали, следуя процедуре, описанной в Примере F5.56.1 с использованием F5.69.3 в виде альдегида. КХ (Biotage), 10 г SNAP, A: ДХМ ,B: ДХМ/MeOH 8/2 0 на 3CV, от 0 до 15 на 5CV, 15 на 5CV, от 15 до 50 на 3CV, 50 на 5CV. ЖХ-МС (A) By = 0,74 мин; $[M+H]^+$: 159.15.

Пример F5.70 4-Этинил-1-метансульфонил-пиперидин

К суспензии 4-этинилпиперидина гидрохлорида (70 мг) и TEA (324 мкл) в ДХМ (1.5 мл) медленно добавляли метансульфонилхлорид (54,7 мкл) при 0°C и суспензию перемешивали под аргоном в течение ночи. Реакционную смесь гасили посредством воды и фазы разделяли фазовым разделителем. Водн. слой 1x повторно экстрагировали посредством ДХМ. Объединенные орг. слои выпаривали досуха и очищали с помощью КХ (Biotage, 10 г SNAP, растворитель A: гептан, растворитель B: ЭА; 30 на 3CV, от 30 до 50 на 2CV, 50 на 1CV) с получением 68 мг белого порошка. ^{1}H-ЯМР (500 МГц, CDCl3) δ: 3.41 (m, 2 H), 3.23 (m, 2 H), 2.81 (s, 3 H), 2.69 (m, 1 H), 2.17 (d, J = 2.5 Гц, 1 H), 1.95 (m, 2 H), 1.82 (m, 2 H).

Пример F5.71 Метиламид 4-этинил-4-метил-пиперидин-1-сульфоновой кислоты

Указанное в заголовке соединение синтезировали следуя процедуре, описанной в Примере F5.70 с использованием F5.58.1. КХ (Biotage, 10 г SNAP, растворитель A: гептан, растворитель B: ЭА; 30 на 3CV, от 30 до 50 на 3CV, 50 на 2CV). ЖХ-МС (A) By = 0,76 мин; $[M+H]^+$: 217.11.

Пример F5.72 4 (2-Метил-бут-3-ин-2-сульфонил)-циклопропан

К суспензии циклопропансульфината натрия (150 мг), CuCl (9.08 мг), 3-хлор-3-метил-1-бутине в ДМФА (500 мкл) перемешивали при 40°C в течение ночи. Смесь давали остыть до КТ, разбавляли с ЭА/водой и экстрагировали посредством ЭА. Объединенные орг. слои промывали посредством рассол, сушили над $MgSO_4$, отфильтровывали, выпаривали досуха. Сырой продукт очищали с помощью КХ (Biotage, 10 г snap, растворитель A: Hp, растворитель B: ЭА, Градиент (в % B): 30 на 3CV, от 30 до 100 на 10CV, 100 на 2CV) с

получением 57 мг бледно-желтого масла . ЖХ-МС (А) By = 0,85 мин; $[M+H]^+$: 214.09

Пример F5.73 рац-2-(1-Циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-бут-3-ин-2-ол

F5.73.1 1-(1-Циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-этанон

Смесь 1-(1H-пиразол-3-ил)этан-1-она (200 мг), циклопропилбороновой кислоты (306 мг), 2,2'-бипиридила (550 мг), Na_2CO_3 (185 мг), ацетата меди(II) (313 мг) и толуола (16 мл) перемешивали при 100°C под аргоном в течение ночи.

Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали посредством 3x ДХМ. Орг. слои промывали посредством 1x рассола, объединяли, сушили над $MgSO_4$, отфильтровывали, выпаривали. Сырой продукт очищали с помощью КХ (Biotage, 25 г snap, растворитель А: гептан, растворитель В: ЭА, Градиент (в % В): 0 на 3CV, от 0 до 30 на 7CV, 30 на 2CV), за которой следовала вторая КХ (Biotage, 10g snap, растворитель А: гептан, растворитель В: ЭА, градиент (в % В): 10 на 3CV, от 10 до 30 на 4CV, 30 на 2CV) с получением 50 мг бледно-желтого масла. ЖХ-МС (А) By = 0,64 мин, $[M+H]^+$: 151.16

F5.73.2 рац-2-(1-Циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-бут-3-ин-2-ол

К раствору бромида этинилмагния (918 мкл, 0.5М в ТГФ) при 0°C добавляли по каплям раствор F5.73.1 (46 мг) в ТГФ (800 мкл) под аргоном и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение ночи. Смесь оставляли охладиться до КТ, гасили посредством водн. нас. NH_4Cl, разбавляли водой и экстрагировали посредством 3x ДХМ. Объединенные орг. слои сушили над $MgSO_4$, отфильтровывали, выпаривали и очищали с помощью КХ (Biotage, 10 г snap, растворитель А: гептан, В: ЭА, Градиент (в % В): 30 на 3CV, от 30 до 50 на 2CV, 50 на 2CV, от 50 до 70 на 2CV, 70 на 2CV) с получением 22 мг бледно-желтого масла. ЖХ-МС (А) By = 0,57 мин; $[M+H]^+$: 177.24

Пример F5.74 рац-2-(6-Трифторметил-пиримидин-4-ил)-бут-3-ин-2-ол

F5.74.1 Метокси-метил-амид 6-трифторметил-пиримидин-4-карбоновой кислоты

Указанное в заголовке соединение синтезировали, следуя процедуре, описанной в Примере F5.K1 стадия 1 с использованием 6-трифторметил)пиримидин-4-карбоновой кислоты. ЖХ-МС (А) By = 0,70 мин, $[M+H]^+$: 235.97

F5.74.2 1-(6-Трифторметил-пиримидин-4-ил)-3-триизопропилсиланил-пропинон

К раствору амида Вайнреба F5.74.1 (452 мг) в ТГФ абс. (9 мл) и (триизопропилсилил)ацетилена (578 мкл) в прогретой колбе добавляли LiHMDS 1M (2,5 мл) по каплям при -78°C под аргоном. Полученный раствор перемешивали при -78°C под аргоном в течение 45 мин, прежде чем его оставляли нагреться до КТ, гасили посредством водн. нас. $NaHCO_3$ и экстрагировали посредством 3x ЭА. После этого орг. слои промывали посредством 1x рассол, объединяли, сушили над $MgSO_4$, отфильтровывали, выпаривали и сушили в ВВ с получением 712 мг темно-коричневого масла. ЖХ-МС (A) By = 1,29 мин, $[M+H]^+$: 357.01.

F5.74.3 рац-2-(6-Трифторметил-пиримидин-4-ил)-4-триизопропилсиланил-бут-3-ин-2-ол

К раствору F5.74.2 (723 мг) в ТГФ абс. (7 мл) добавляли по каплям раствор бромида метилмагния (810 мкл, 3.0M в диэтиловом эфире) при 0°C под аргоном. Полученный раствор перемешивали при 0°C под аргоном в течение 1 ч. 30 мин. Реакционную смесь гасили посредством водн. нас. NH_4Cl при 0°C, разбавляли водой и экстрагировали посредством 3x ДХМ. Объединенные орг. слои сушили над $MgSO_4$, отфильтровывали, очищали с помощью КХ (Biotage, 25 г sphere, A: Hp, B: ЭА, 10 на 3CV, от 10 до 30 на 3CV, 30 на 2CV) с получением 507 мг коричневого масла. ЖХ-МС (A) By = 1,24 мин, $[M+H]^+$: 373.10

F5.74.4 рац-2-(6-Трифторметил-пиримидин-4-ил)-бут-3-ин-2-ол

К раствору F5.74.3 (499 мг) в ТГФ абс. (5 мл) добавляли TBAF (1,47 мл) при 0°C. После перемешивания в течение 30 мин. при 0°C под аргоном реакционную смесь гасили и разбавляли с водн. нас. NH_4Cl и экстрагировали посредством 2x ДХМ. После этого водн. слои промывали посредством 1x водн. нас. NH_4Cl и 1x рассолом. Объединенные орг. слои сушили над $MgSO_4$, фильтровали, выпаривали и очищали с помощью преп. ЖХ-МС (XVI, затем IX) с получением 99 мг бледно-коричневого масла. ЖХ-МС (A) By = 0,70 мин, $[M+H]^+$: 217.07

Пример F5.75 рац-2-(6-Дифторметил-пиримидин-4-ил)-бут-3-ин-2-ол

F5.75.1 Метокси-метил-амид 6-дифторметил-пиримидин-4-карбоновой кислоты

Указанное в заголовке соединение синтезировали, следуя процедуре, описанной в Примере F5.K1, стадия F5.K1.1 с использованием 6-

(дифторметил)пиримидин-4-карбоновой кислоты. ЖХ-МС (A) By = 0,58 мин, $[M+H]^+$: 218.09.

F5.75.2 1-(6-Дифторметил-пиримидин-4-ил)-3-триизопропилсиланил-пропинон

Указанное в заголовке соединение синтезировали, следуя процедуре, описанной в Примере F5.75, стадия F5.75.2 с использованием F5.75.1. ЖХ-МС (A) By = 1,24 мин, $[M+H]^+$: 339.10.

F5.75.3 рац-2-(6-Дифторметил-пиримидин-4-ил)-4-триизопропилсиланил-бут-3-ин-2-ол

Указанное в заголовке соединение синтезировали, следуя процедуре, описанной в Примере F5.75 стадия F5.75.3 с использованием F5.75.2. Соединение очищали с помощью КХ (Biotage, 25 г SPHERE, 10 на 4CV, от 10 до 30 на 2CV, 30 на 1CV) ЖХ-МС (A) By = 1,17 мин, $[M+H]^+$: 355.06.

F5.75.4 рац-2-(6-Дифторметил-пиримидин-4-ил)-бут-3-ин-2-ол

Указанное в заголовке соединение синтезировали, следуя процедуре, описанной в Примере F5.75 стадия F5.75.4, исходя из Примера F5.75.3. Соединение очищали с помощью КХ (Biotage, 25 г SPHERE, A: гептан, B: ЭА), градиент (в % B): 10 на 3CV, от 10 до 30 на 3CV, 30 на 3CV). ЖХ-МС (A) By = 0,57 мин, $[M+H]^+$: 199.16.

Пример F5.76 (R)- или (S)-2-(2-Трифторметил-пиримидин-4-ил)-бут-3-ин-2-ол

F5.76.1 N-метокси-N-метил-2-(трифторметил)пиримидин-4-карбоксамид

Указанное в заголовке соединение синтезировали, следуя процедуре, описанной в Примере F5.K1 стадия F5.K1.1 с использованием 2-(трифторметил)пиримидин-4-карбоновой кислоты. ЖХ-МС (A) By = 0,72 мин, $[M+H]^+$: 235.82.

F5.76.2 1-(2-Трифторметил-пиримидин-4-ил)-3-триизопропилсиланил-пропинон

Указанное в заголовке соединение синтезировали, следуя процедуре, описанной в Примере F5.75 стадия F5.75.2, исходя из Примера F5.76.1. ЖХ-МС (A) By = 1,25 мин, $[M+H]^+$: 357.75.

F5.76.3 рац-2-(2-Трифторметил-пиримидин-4-ил)-4-триизопропилсиланил-бут-3-ин-2-ол

Указанное в заголовке соединение синтезировали, следуя процедуре, описанной в Примере F5.75, стадия F5.75.3 с использованием F5.76.2. Соединение очищали с помощью КХ (Biotage, 25 г SPHERE, 0 на 2CV, от 0 до 10 на 3CV, 10 на 3CV, от 10 до 30 на 3CV) L-C-MC (A): By = 1,20 мин, $[M+H]^+$: 373.10.

F5.76.4 (R)- или (S)-2-(2-Трифторметил-пиримидин-4-ил)-бут-3-ин-2-ол

Указанное в заголовке соединение синтезировали, следуя процедуре, описанной в Примере F5.75 стадия F5.75.4 с использованием F5.76.3. Соединение очищали с помощью хиральной преп. (XLIII) / аналитической (X): 7,0 мин. ЖХ-МС (A): By = 0,72 мин. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, MeOD) δ: 9.00 (d, J = 5.2 Гц, 1 H), 8.04 (d, J = 5.2 Гц, 1 H), 3.07 (s, 1 H), 1.83 (s, 3 H).

Пример F5.77 (S)- или (R)-2-(2-Трифторметил-пиримидин-4-ил)-бут-3-ин-2-ол

Указанное в заголовке соединение синтезировали, следуя процедуре, описанной в Примере F5.75, стадия F5.75.4 с использованием F5.76.3. Соединение очищали с помощью хиральной преп. (XLIII) / аналитической (X): 8,9 мин. ЖХ-МС (A): By = 0,72 мин. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, MeOD) δ: 9.00 (d, J = 5.2 Гц, 1 H), 8.04 (d, J = 5.2 Гц, 1 H), 3.07 (s, 1 H), 1.83 (s, 3 H).

Пример F5.78 2-(3-Метил-изоксазол-5-ил)-бут-3-ин-2-ол

В прогретую колбу загружали раствор триметилсилилацетилена (361 мкл) в ТГФ абс. (4 мл) и охлаждали до 0°C, затем медленно добавляли под аргоном *н*-BuLi 2,5 M в гексане (11.14 мл). Раствор перемешивали в течение 1 ч. при 0°C под аргоном, затем под аргоном медленно добавляли раствор 1-(3-метил-5-изоксазолил)этанона (250 мг) в ТГФ абс. (5 мл) при 0°C. Полученный раствор еще раз перемешивали при 0°C под аргоном в течение 45 мин. Реакционную смесь гасили путем добавления по каплям MeOH (5 мл), оставляли нагреться до КТ, затем добавляли K_2CO_3 (262 мг). Полученную суспензию перемешивали при КТ в течение 20 мин, прежде чем отфильтровывали, выпаривали досуха и очищали с помощью КХ (Biotage, 10 г Snap, A: Геп, B: ЭА, градиент (в % B): 30 на 3CV, от 30 до 50 на 2CV, 50 на 2CV) с получением 200 мг желтого масла . ЖХ-МС (A): By = 0,57 мин; $[M+H]^+$:152.14.

Пример F5.79 - Пример F5.81 синтезировали, следуя процедуре, описанной в Примере F5.78. Данные ЖХ-МС и градиенты КХ (в % B)

перечислены в таблице ниже. Используемые условия ЖХ-МС представляли собой ЖХ-МС (A).

№ примера	Название	By	$[M+H]^+$	Условия КХ колонка, растворитель A/B градиент (в % B)
F5.79	рац-2-(1-Метил-1H-имидазол-2-ил)-бут-3-ин-2-ол	0.29	151.16	25 г SPHERE, ДХМ/MeOH 8:2 25 на 3CV, от 25 до 50 на 3CV, 50 на 1CV
F5.80	рац-2-(5-Метил-тиофен-2-ил)-бут-3-ин-2-ол	0.77	149.12	25 г SPHERE, Геп/ЭА 10 на 3CV, от 10 до 30 на 2CV, 30 на 1CV
F5.81	рац-2-(1-Метил-1H-пиррол-2-ил)-бут-3-ин-2-ол	0.65	150.24	-

Пример G1.1: 5-[(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ол

G1.1.1. трет-Бутиловый эфир 3-[Гидрокси-(4-изопропил-фенил)-(5-метокси-пиридин-3-ил)-метил]-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты

Колбу загружали посредством 3-бром-5-метоксипиридина (5,35 г), ТГФ (20 мл) и iPrMgCl.LiCl (1,3M в ТГФ, 24 мл) под аргоном при КТ и полученный коричневый раствор перемешивали при 60°C в течение 30 мин. Раствор соединения Примера A4.2 (3,98 г) в ТГФ (20 мл) добавляли по каплям и полученную смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч. 15 мин., гасили посредством водн. нас. раствора NH_4Cl и воды, и экстрагировали посредством ДХМ. Орг. слои выпаривали в вакууме с получением 6,45 г темно-оранжевой смолы. ЖХ-МС (A): By = 0,90 мин; $[M+H]^+$: 427.33.

G1.1.2. (4-Изопропил-фенил)-(5-метокси-пиридин-3-ил)-(3-метил-азетидин-3-ил)-метанол

Раствор соединения Примера G1.1.1 (6,45 г) в HCl в диоксане (4M, 30 мл) перемешивали в течение 40 мин., разбавляли водой и экстрагировали посредством ЭА. Водн. слой подщелачивали до pH 12 с водн. раствором NaOH (1M) и экстрагировали посредством ЭА. Орг. слои сушили ($MgSO_4$) и выпаривали досуха с получением 5,4 г указанного в заголовке соединения в виде оранжевого твердого вещества. ЖХ-МС (A): By = 0,59 мин; $[M+H]^+$: 327.25.

G1.1.3. (1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-(5-метокси-пиридин-3-ил)-метанол

Пример G1.1.3 синтезировали, исходя из Примера G1.1.2 (5,4 г), и следуя процедуре, описанной в Примере B2.1 стадия B2.1.2. Полученное сырое вещество очищали с помощью КХ (Biotage, SNAP 100 г, растворитель A: ДХМ; растворитель B: MeOH; градиент в % B: 0 на 3CV, от 0 до 3 на 5CV, 3 на 5CV, от 3 до 6 на 5CV, от 6 до 10 на 3CV, 10 на 5CV, от 10 до 20 на 2CV, 20% на 5CV) с получением 1,98 г указанного в заголовке соединения в виде оранжевого твердого вещества. ЖХ-МС (A): By = 0,61 мин; $[M+H]^+$: 341.25.

G1.1.4. 5-[(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ол

К раствору соединения Примера G1.1.3 (50 мг) в ДМФА (0.5 мл) добавляли 2-диэтиламино-этантиол гидрохлорид (31.2 мг) и KOtBu (43.4 мг) и полученную смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 1 ч. Водн. нас. $NaHCO_3$ раствор добавляли по каплям при КТ, полученную смесь разбавляли водой и экстрагировали посредством ЭА. Орг. слои сушили ($MgSO_4$) и выпаривали досуха. Полученное сырое вещество очищали с помощью КХ (Biotage, SNAP 10 г, растворитель A: MeOH; градиент в % A: 100 на 15CV). Выделенные фракции выпаривали, а остаток растворяли в ТГФ. Полученную смесь отфильтровывали и растворитель выпаривали досуха с получением 15 мг указанного в заголовке соединения в виде желтой смолы. ЖХ-МС (A): By = 0,52 мин; $[M+H]^+$: 327.25.

Пример G1.2: 5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ол

G1.2.1. трет-Бутиловый эфир 3-[(5-бензилокси-пиридин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты

Указанное в заголовке соединение синтезировали, исходя из Примера A4.2 (3.9 г) и 3-(бензилокси)-5-бромпиридина (4.39 г), и следуя процедуре, описанной в Примере A7.1 стадия A7.1.1. Сырое вещество очищали с помощью преп. ЖХ-МС (II) с получением 4,79 г указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (A): By = 1,01 мин; $[M+H]^+$: 503.30.

G1.2.2. трет-Бутиловый эфир 3-[(R)-(5-Бензилокси-пиридин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты

Указанное в заголовке соединение было получено хиральным разделением Примера G1.2.1 (4.79 г) с помощью преп. хиральной СФХ (VII). ЖХ-МС (A): By = 1,01 мин; $[M+H]^+$: 503.16; хиральная СФХ (G): 2,7 мин.

G1.2.3. (R)-(5-Бензилокси-пиридин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-(3-метил-азетидин-3-ил)-метанол, гидрохлоридная соль

Раствор соединения Примера G1.2.2 (1.99 г) в HCl в диоксане (4M, 15 мл) перемешивали в течение 1 ч. и выпаривали досуха с получением 2,05 г указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХ-МС (A): By = 0,73 мин; $[M+H]^+$: 403.12.

G1.2.4. (R)-(5-Бензилокси-пиридин-3-ил)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-метанол

Указанное в заголовке соединение синтезировали, исходя из Примера G1.2.3, и следуя процедуре, описанной в Примере B2.1 стадия B2.1.2. ЖХ-МС (B): By = 0,783 мин; $[M+H]^+$: 417.4.

G1.2.5. 5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ол

Смесь Примера G1.2.4 (1.62 г) и Pd/C (10% мас./мас., 50% воды, 206 мг) в EtOH (40 мл) перемешивали при КТ в атмосфере водорода в течение 2 ч., и отфильтровывали через пробку целита. Полученный раствор выпаривали досуха с получением указанного в заголовке соединения (1,04 г) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (A): By = 0,52 мин; $[M+H]^+$: 327.16.

Пример J3.1: 2-[3-(5-{(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-[4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-фенил]-метил}-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-пропан-2-ол

Смесь Примера 532 (1 экв.), бис(пинаколато)диборон (1,1 экв.), $Pd(dppf)Cl_2$.ДХМ (0.03 экв.) и KOAc (3 экв.) в диоксане (5 мл/ммоль) продули аргоном, нагревали до 80°C в закрытом флаконе и перемешивали в течение 18 ч. Ее фильтровали через целит, остаток промывали посредством ЭА и фильтрат концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью преп. ЖХ-МС (XV), чтобы получить указанное в заголовке соединение в виде коричневого масла. ЖХ-МС (A): By = 0,70 мин; $[M+H]^+$: 521.08

Пример J5.1: 4-((R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-{5-[5-(1-гидрокси-1-метил-этил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-метил)-фенол

К раствору боронового эфира добавляли при 0°C промежуточное соединение (J3.1) (1 экв.) в ТГФ (31 мл/ммоль), NaOH (2,5 экв.) и 30% водн. раствор пероксида водорода (2.5 экв.). Смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. и гасили посредством полунас. раствора NH_4Cl. Ее подкисляли до pH 0 с 1M HCl и промывали посредством ЭА. Водн. фаза подщелачивали до pH 10 с 1M NaOH и экстрагировали посредством ЭА/MeOH 99/1 затем ЭА/MeOH 95/5. Объединенные орг. фазы сушили над $MgSO_4$ и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью преп. ЖХ-МС (XV), чтобы получить указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (A): By = 0,52 мин; $[M+H]^+$: 411.08

В зависимости от условий очистки указанные в заголовке соединения/ промежуточные соединения в промежуточных соединениях примеров формулы (A3), (A4), (A5), (A6), (A7), (B2), (C1), (C3), (D1), (D2), (D3), (D4), (D5), (E1), (E2), (F1), (F3), (F4), (F5), (G1), (J3) и (J5) могут быть выделены в виде свободных оснований или солей, таких как соли формиата, или гидрохлоридные соли, или натриевые соли. При выделении указанного в заголовке соединения/промежуточного соединения в виде соли, формиатная соль, или гидрохлоридная соль, или натриевая соль указывают в конце химического названия и могут относиться к моно-, ди- или триформиатной соли; или моно-, ди- или тригидрохлоридной соли; или моно- или динатриевой соли.

Получение Примеров формулы (I)

Пример 1: (3-Фтор-1-метил-азетидин-3-ил)-(5-пирролидин-1-ил-пиридин-3-ил)-(4-трифторметокси-фенил)-метанол

К светло-желтому раствору соединения Примера A7.3 (45 мг) в ДХМ (1 мл) добавляли формальдегид (26,2 мкл, 37% в воде), затем $NaBH(OAc)_3$ (33,6 мг). Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин. при КТ и подщелачивали посредством водн. нас. $NaHCO_3$ раствор. Полученную смесь экстрагировали посредством ДХМ и орг. слои сушили ($MgSO_4$), отфильтровывали и выпаривали досуха. Полученное сырое вещество очищали с помощью преп. ЖХ-МС (VI) с получением 17 мг указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (A): By = 0,63 мин; $[M+H]^+$: 426.21.

Пример 2: 3-[Гидрокси-(5-пирролидин-1-ил-пиридин-3-ил)-(4-трифторметокси-фенил)-метил]-1-метил-азетидин-3-карбонитрил

Пример 2 синтезировали, исходя из Примера A7.2 и следуя процедуре, описанной в Примере B2.1, стадия B2.1.2. Вещество очищали с помощью преп. ЖХ-МС (V). ЖХ-МС (A): By = 0,63 мин; $[M+H]^+$: 433.15.

Пример 3: (R)-(1-Этил-3-метил-азетидин-3-ил)-(5-пирролидин-1-ил-пиридин-3-ил)-(4-трифторметокси-фенил)-метанол

К светло-желтому раствору соединения Примера A7.1 (20 мг) в MeOH (0.5 мл), AcOH (0.05 мл) добавляли при КТ, затем последовательно ацетальдегид (15.2 мкл) и $NaBH(OAc)_3$ (19.7 мг). Полученный раствор перемешивали 17 ч. при КТ. Снова добавляли ацетальдегид (5 мкл) и $NaBH(OAc)_3$ (9,85 мг), и реакционную смесь перемешивали в течение 4 дней. Смесь гасили посредством воды, отфильтровывали и выпаривали досуха. Полученное сырое вещество очищали с помощью преп. ЖХ-МС (VII) с получением 6 мг указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (A): By = 0,64 мин; $[M+H]^+$: 436.29.

Пример 4 - Пример 8 синтезировали, исходя из соответствующего альдегида или кетона, следуя процедуре, описанной в Примере 3. Данные ЖХ-МС Примера 4 - Примера 9 перечислены в таблице ниже. Используемые условия ЖХ-МС представляли собой ЖХ-МС (A).

№ примера	Название	By	$[M+H]^+$
4	(R)-(3-Метил-1-пропил-азетидин-3-ил)-(5-пирролидин-1-ил-пиридин-3-ил)-(4-трифторметокси-фенил)-метанол	0.66	450.05
5	(R)-(1-Изопропил-3-метил-азетидин-3-ил)-(5-пирролидин-1-ил-пиридин-3-ил)-(4-трифторметокси-фенил)-метанол	0.65	450.04
6	(R)-(1-Циклопропилметил-3-метил-азетидин-3-ил)-(5-пирролидин-1-ил-пиридин-3-ил)-(4-трифторметокси-фенил)-метанол	0.67	462.27
7	(R)-(1-Циклобутил-3-метил-азетидин-3-ил)-(5-пирролидин-1-ил-пиридин-3-ил)-(4-трифторметокси-фенил)-метанол	0.67	462.27
8	(R)-(1-Изобутил-3-метил-азетидин-3-ил)-(5-пирролидин-1-ил-пиридин-3-ил)-(4-трифторметокси-фенил)-метанол	0.69	464.3

Пример 9: (R)-(1-Циклопропил-3-метил-азетидин-3-ил)-(5-пирролидин-1-ил-пиридин-3-ил)-(4-трифторметокси-фенил)-метанол

К светло-желтому раствору соединения Примера A7.1 (20 мг) в EtOH (0.5 мл), добавляли при КТ AcOH (0,05 мл), затем последовательно (1-этоксициклопропокси) триметилсилан (91,5 мкл) и цианоборгидрид натрия (28,3 мг). Полученный

раствор перемешивали в течение 17 ч. при КТ. Снова добавляли 1-этоксициклопропокси)

триметилсилан (45,7 мкл) и цианоборгидрид натрия (14.1 мг) и реакционную смесь перемешивали в течение 4 дней. Смесь гасили посредством воды и выпаривали досуха. Полученное сырое вещество очищали с помощью преп. ЖХ-МС (VII) с получением 4 мг указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (A): By = 0,65 мин; $[M+H]^+$: 448.28.

Пример 10: (R)-[1-(2-Фтор-этил)-3-метил-азетидин-3-ил]-(5-пирролидин-1-ил-пиридин-3-ил)-(4-трифторметокси-фенил)-метанол

К светло-желтому раствору соединения Примера A7.1 (20 мг) в MeOH (0.5 мл), TEA (13.8 мкл) добавляли, затем 1-фтор-2-иодэтан (17,4 мкл). Реакционную смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 22 ч. Добавляли 1-Фтор-2-йодэтан (3,95 мкл) и TEA (3.14 мкл) и смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 48 ч. Полученное сырое вещество отфильтровывали и очищали с помощью преп. ЖХ-МС (V) с получением 5 мг указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (A): By = 0,63 мин; $[M+H]^+$: 454.24.

Пример 11: (R)-[1-(2,2-Дифтор-этил)-3-метил-азетидин-3-ил]-(5-пирролидин-1-ил-пиридин-3-ил)-(4-трифторметокси-фенил)-метанол

Указанное в заголовке соединение синтезировали, исходя из Примера A7.1 и 1,1-дифтор-2-йодэтан, следуя процедуре синтеза, описанной в Примере 10. ЖХ-МС (A): By = 0,65 мин; $[M+H]^+$: 472.2.

Пример 12: (R)-(1-*трет*-Бутил-3-метил-азетидин-3-ил)-(5-пирролидин-1-ил-пиридин-3-ил)-(4-трифторметокси-фенил)-метанол

12.1. (R)-(1-Изопропенил-3-метил-азетидин-3-ил)-(5-пирролидин-1-ил-пиридин-3-ил)-(4-трифторметокси-фенил)-метанол

К светло-желтому раствору соединения Примера A7.1 (20 мг) и ацетона (19.9 мкл) в воде (0,5 мл) добавляли по каплям при 0°C раствор KCN (18.1 мг) в воде (0,5 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 69 ч. при КТ, разбавляли водой и экстрагировали посредством ЭА. Орг. слои промывали посредством рассол, сушили ($MgSO_4$), отфильтровывали и выпаривали досуха с получением 80 мг указанного в заголовке соединения. ЖХ-МС (A): By = 0,62 мин; $[M+H]^+$: 448.26.

12.2 (R)-(1-трет-Бутил-3-метил-азетидин-3-ил)-(5-пирролидин-1-ил-пиридин-3-ил)-(4-трифторметокси-фенил)-метанол

К раствору соединения Примера 12.1 (77 мг) в ТГФ (1.5 мл) добавляли по каплям бромид метилмагния (3М в диэтиловом эфире, 573 мкл) при 0°С. Полученную смесь перемешивали в течение 10 мин. при 0°С затем при 60°С в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали, гасили добавлением водн. нас. раствора NH_4Cl, разбавляли водой и экстрагировали посредством ЭА. Орг. слои промывали посредством воды и рассола, сушили ($MgSO_4$), отфильтровывали и выпаривали досуха. Полученное сырое вещество сначала очищали с помощью преп. ЖХ-МС (VIII), затем с помощью преп. ЖХ-МС (IX) с получением 9 мг указанного в заголовке соединения в виде порошка белого цвета. ЖХ-МС (А): By = 0,65 мин; $[M+H]^+$: 464.29.

Пример 13: (1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[5-(3-метокси-проп-1-инил)-пиридин-3-ил]-метанол

К раствору соединения Примера F1.1 (100 мг) в ДМСО (2 мл) и толуола (0.3 мл) при КТ добавляли метил-пропаргиловый эфир (33,5 мг), затем ацетат палладия(II) (2,89 мг), трифенилфосфин (83.7 мг) и K_3PO_4 (65,4 мг). Полученный раствор перемешивали в течение 66 ч. при 80°С, давали остыть, разбавляли с MeOH и водой, отфильтровывали и очищали с помощью преп. ЖХ-МС (VII) с получением 32 мг указанного в заголовке соединения в виде фиолетового порошка. ЖХ-МС (А): By = 0,75 мин; $[M+H]^+$: 379.34.

Пример 14: 3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-проп-1-ин-1-ол

Пример 14 синтезировали, исходя из Примера F1.2 и пропаргилового спирта следуя процедуре, описанной в Примере 13. Сырое вещество очищали с помощью преп. ЖХ-МС (VI). ЖХ-МС (А): By = 0,65 мин; $[M+H]^+$: 365.25.

Пример 15: 4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-метил-бут-3-ин-2-ол

К раствору соединения Примера F1.2 (70 мг) в ТГФ (2.5 мл) добавляли 2-метил-3-бутин-2-ол (24 мкл), затем CuI (0,86 мг), тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) (83,2 мг) и пиперидин (93 мкл). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. при 80°С, охлаждали, разбавляли с MeOH и водой, фильтровали через шприцевой фильтр и очищали с помощью преп. ЖХ-МС (VI), затем с помощью преп. ЖХ-МС (XIII) с

получением 38 мг указанного в заголовке соединения в виде порошка белого цвета. ЖХ-МС (A): By = 0,69 мин; $[M+H]^+$: 393.33.

Пример 16 - **Пример 46** синтезировали, исходя из Примера F1.2 и соответствующего алкина формулы (F5), и следуя процедуре, описанной в Примере 15. Предшественники алкина формулы (F5) указаны в таблице ниже, если они не имеются в продаже. Условия преп. ЖХ-МС и данные ЖХ-МС перечислены в таблице ниже. Используемые условия ЖХ-МС представляли собой ЖХ-МС (A).

№ примера	Название	By	$[M+H]^+$	(F5)	Преп. ЖХ-МС
16	(R)-4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-бут-3-ин-2-ол	0.66	379.3	-	(V) затем (XIII)
17	(S)-4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-бут-3-ин-2-ол	0.67	379.27	-	(V) затем (XIII)
18	1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-илэтинил}-циклопентанол	0.74	419.33	-	(IX)
19	1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-илэтинил}-циклопропанол	0.69	391.3	-	(IX)
20	*трет*-Бутиловый эфир 3-{5-[(R)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-илэтинил}-3-гидрокси-азетидин-1-карбоновой кислоты	0.78	506.32	-	(IX)
21	1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-илэтинил}-циклобутанол	0.71	405.14	-	(IX)
22	4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-бут-3-ин-1-ол	0.64	379.29	-	(IX)
23	(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[5-(1-метил-1H-пиразол-4-илэтинил)-пиридин-3-ил]-метанол	0.76	415.31	-	(IX) затем (VI)
24	3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-1-фенил-проп-2-ин-1-ол	0.78	441.25	-	(IX) затем (VI)
25	4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-фенил-бут-3-ин-2-ол	0.81	455.26	-	(XIV)
26	1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-4-метил-пент-1-ин-3-ол	0.75	407.26	-	(VI)
27	4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-илэтинил}-тетрагидро-пиран-4-ол	0.67	435.24	-	(V)
28	3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-1-	0.69	449.13	F5.1	(IX)

№ примера	Название	By	$[M+H]^+$	(F5)	Преп. ЖХ-МС
	(тетрагидро-пиран-4-ил)-проп-2-ин-1-ол				
29	3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-1-(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)-проп-2-ин-1-ол	0.75	459.24	F5.2	(IX)
30	(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[5-(тетрагидро-пиран-4-илэтинил)-пиридин-3-ил]-метанол	0.77	419.2	-	(V)
31	3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-1-(2-метил-тиазол-4-ил)-проп-2-ин-1-ол	0.71	462.18	F5.3	(IX)
32	4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(3-фтор-фенил)-бут-3-ин-2-ол	0.82	473.19	F5.4	(VIII) затем (XIV)
33	4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(4-метокси-фенил)-бут-3-ин-2-ол	0.80	485.07	F5.5	(VIII) затем (XIV)
34	4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(2-метокси-фенил)-бут-3-ин-2-ол	0.81	485.17	F5.6	(VIII) затем (XIV)
35	4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-бут-3-ин-2-ол	0.68	459.11	F5.7	(XV) затем (XIV)
36	4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(2-метил-тиазол-4-ил)-бут-3-ин-2-ол	0.72	476.05	F5.8	(VII) затем (IX)
37	4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(6-метокси-пиридин-2-ил)-бут-3-ин-2-ол	0.81	486.17	F5.9	(XV) затем (IX)
38	4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-пиримидин-2-ил-бут-3-ин-2-ол	0.69	457.17	F5.10	(XV) затем (IX)
39	4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(1,5-диметил-1H-пиразол-3-ил)-бут-3-ин-2-ол	0.71	473.2	F5.11	(XV) затем (IX)
40	4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(6-метил-пиримидин-4-ил)-бут-3-ин-2-ол	0.73	471.17	F5.12	(XV) затем (IX)
41	3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-1-(1,5-диметил-1H-пиразол-3-ил)-проп-2-ин-1-ол	0.69	459.16	F5.13	(IX)
42	8-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-илэтинил}-5,6,7,8-тетрагидро-хинолин-8-ол	0.65	481.85	F5.14	(IX)
43	7-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-илэтинил}-6,7-дигидро-5H-[1]пиридин-7-ол	0.7	468.14	F5.15	(IX)
44	1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-3-пиридин-2-ил-пент-1-ин-3-ол	0.67	470.18	F5.16	(IX)
45	1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-3-(6-	0.84	500.14	F5.17	(IX)

№ примера	Название	By	$[M+H]^+$	(F5)	Преп. ЖХ-МС
	метокси-пиридин-2-ил)-пент-1-ин-3-ол				
46	1-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-илэтинил}-3-гидрокси-азетидин-1-ил)-2-метил-пропан-1-он	0.69	476.17	F5.18	(IX)

Пример 47: (R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-[5-(1H-индол-2-илэтинил)-пиридин-3-ил]-(4-изопропил-фенил)-метанол

47.1. (R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-(5-триметилсиланилэтинил-пиридин-3-ил)-метанол

Пример 47.1 синтезировали, исходя из Примера F1.2 и триметилсилилацетилена и следуя процедуре, описанной в Примере 15. Сырое вещество очищали с помощью преп. ЖХ-МС (V). ЖХ-МС (A): By = 0,89 мин; $[M+H]^+$: 407.22.

47.2. (R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(5-этинил-пиридин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-метанол

К раствору соединения Примера 47.1 (24 мг) в MeOH (0,5 мл) добавляли K_2CO_3 (8.16 мг). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч. 30 мин. при КТ, разбавляли с ЭА, промывали посредством воды и рассола. Орг. слои сушили ($MgSO_4$), отфильтровывали, и выпаривали досуха с получением 21 мг указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС (A): By = 0,73 мин; $[M+H]^+$: 335.19.

47.3. (R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-[5-(1H-индол-2-илэтинил)-пиридин-3-ил]-(4-изопропил-фенил)-метанол

Указанное в заголовке соединение синтезировали, исходя из Примера 47.2 и 2-йод-1H-индола, следуя процедуре, описанной в Примере 15. Сырое вещество очищали с помощью преп. ЖХ-МС (VII). ЖХ-МС (A): By = 0,88 мин; $[M+H]^+$: 449.82.

Пример 48: (1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[5-(3-метокси-пропил)-пиридин-3-ил]-метанол

Раствор соединения Примера 13 (29 мг) растворяли в EtOH (2 мл), добавляли Pd/C (10% мас./мас., 50% воды, 8,12 мг) и полученную смесь перемешивали в течение 41 ч. в атмосфере водорода. Реакционную смесь

отфильтровывали и выпаривали досуха с получением 21 мг указанного в заголовке соединения в виде коричневой смолы. ЖХ-МС (A): By = 0,6 мин; $[M+H]^+$: 383.36.

Пример 49 - Пример 81 синтезировали, исходя из соответствующего содержащего алкин Примера и следуя процедуре, описанной в Примере 48. Примеры предшественников, содержащих алкин, условия преп. ЖХ-МС и данные ЖХ-МС перечислены в таблице ниже. Используемые условия ЖХ-МС представляли собой ЖХ-МС (A).

№ примера	Название	By	$[M+H]^+$	Преп. ЖХ-МС	Предшественник Пример
49	3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-пропан-1-ол	0.51	369.18	нисколько	14
50	4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-метил-бутан-2-ол	0.56	397.37	нисколько	15
51	(S)-4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-бутан-2-ол	0.54	383.35	нисколько	16
52	(R)-4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-бутан-2-ол	0.54	383.36	нисколько	17
53	1-(2-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-этил)-циклопентанол	0.62	423.1	нисколько	18
54	1-(2-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-этил)-циклопропанол	0.56	395.16	(IX)	19
55	*трет*-Бутиловый эфир 3-(2-{5-[(R)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-этил)-3-гидрокси-азетидин-1-карбоновой кислоты	0.65	510.38	нисколько	20
56	1-(2-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-этил)-циклобутанол	0.59	409.37	нисколько	21
57	4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-бутан-1-ол	0.54	383.33	нисколько	22
58	(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-{5-[2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-этил]-пиридин-3-ил}-метанол	0.59	419.32	(IX)	23
59	3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-1-фенил-пропан-1-ол	0.64	445.26	(VI)	24

№ примера	Название	By	$[M+H]^+$	Преп. ЖХ-МС	Предшественник Пример
60	4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-фенил-бутан-2-ол	0.66	459.26	(VI)	25
61	1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-4-метил-пентан-3-ол	0.62	411.29	(VI)	26
62	4-(2-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-этил)-тетрагидро-пиран-4-ол	0.54	439.26	(V)	27
63	3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-1-(тетрагидро-пиран-4-ил)-пропан-1-ол	0.57	453.24	(V)	28
64	3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-1-(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)-пропан-1-ол	0.55	463.25	(V)	29
65	(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-{5-[2-(тетрагидро-пиран-4-ил)-этил]-пиридин-3-ил}-метанол	0.62	423.09	(V)	30
66	3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-1-(2-метил-тиазол-4-ил)-пропан-1-ол	0.58	465.97	(V)	31
67	4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(3-фтор-фенил)-бутан-2-ол	0.69	477.23	нисколько	32
68	4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(4-метокси-фенил)-бутан-2-ол	0.66	489.05	нисколько	33
69	4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(2-метокси-фенил)-бутан-2-ол	0.69	489.24	нисколько	34
70	4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-бутан-2-ол	0.56	463.08	нисколько	35
71	4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(2-метил-тиазол-4-ил)-бутан-2-ол	0.60	480.08	нисколько	36
72	4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(6-метокси-пиридин-2-ил)-бутан-2-ол	0.68	490.2	(IX)	37
73	4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-пиримидин-2-ил-бутан-2-ол	0.59	461.19	(IX)	38

№ примера	Название	By	$[M+H]^+$	Преп. ЖХ-МС	Предшественник Пример
74	4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(1,5-диметил-1H-пиразол-3-ил)-бутан-2-ол	0.59	477.22	нисколько	39
75	4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(6-метил-пиримидин-4-ил)-бутан-2-ол	0.60	475.19	нисколько	40
76	3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-1-(1,5-диметил-1H-пиразол-3-ил)-пропан-1-ол	0.57	463.20	(V)	41
77	8-(2-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-этил)-5,6,7,8-тетрагидро-хинолин-8-ол	0.53	486.18	(IX)	42
78	7-(2-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-этил)-6,7-дигидро-5H-[1]пиридин-7-ол	0.55	472.17	(IX)	43
79	1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-3-пиридин-2-ил-пентан-3-ол	0.54	474.19	(IX)	44
80	1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-3-(6-метокси-пиридин-2-ил)-пентан-3-ол	0.72	504.15	(IX)	45
81	(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-{5-[2-(1H-индол-2-ил)-этил]-пиридин-3-ил}-(4-изопропил-фенил)-метанол	0.71	453.94	нисколько	46

Пример 82: (R)-(4-Циклопропил-фенил)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-{5-[3-(тетрагидро-пиран-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-пиридин-3-ил}-метанол

82.1. трет-Бутиловый эфир 3-((R)-(4-циклопропил-фенил)-гидрокси-{5-[3-(тетрагидро-пиран-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-пиридин-3-ил}-метил)-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты

В сосуд загружали Пример E1.2 (50 мг), Пример E2.1 (24.7 мг), и $HOBt.H_2O$ (23.4 мг). Добавляли диоксан (1.1 мл) и DIPEA (0.039 мл), затем EDC.HCl (28,7 мг). Реакционную смесь нагревали при 90°C до завершения реакции. Реакционную смесь охлаждали до КТ и распределяли между ДХМ и нас. водн. $NaHCO_3$. Орг. слой фильтровали через фазовый разделитель и концентрировали в вакууме. Остаток (105 мг) очищали с помощью преп. ЖХ-МС (XII) с

получением указанного в заголовке продукта в виде твердого белого вещества (27.5 мг). ЖХ-МС (A): By = 1,09 мин; [M+H]+: 547.25.

82.2. (R)-(4-Циклопропил-фенил)-(3-метил-азетидин-3-ил)-{5-[3-(тетрагидро-пиран-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-пиридин-3-ил}-метанол, гидрохлоридная соль

Пример 82.1 (27.5 мг) растворяли с HCl в диоксане (4M, 0.13 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ до завершения реакции, концентрировали в вакууме, сушили в ВВ и использовали без дальнейшей очистки. ЖХ-МС (A): By = 0,74 мин; [M+H]+: 447.33.

82.3. (R)-(4-Циклопропил-фенил)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-{5-[3-(тетрагидро-пиран-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-пиридин-3-ил}-метанол

Указанное в заголовке соединение получали, исходя из примера 82.2, и следуя процедуре, описанной в Примере D1.1 стадия D1.1.5. ЖХ-МС (B): By = 0,68 мин; [M+H]+: 461.40.

Пример 83 - Пример 93 синтезировали, исходя из соответствующего соединения формулы (E1) и (E2) и следуя трехстадийной процедуре, описанной в Примере 82, и очищали с помощью преп. ЖХ-МС в конце последовательности, если необходимо. Предшественники формулы (E1) и (E2) указаны в таблице ниже, если они не имеются в продаже. Методы преп. ЖХ-МС и данные ЖХ-МС перечислены в таблице ниже. Используемые условия ЖХ-МС представляли собой ЖХ-МС (B), за исключением Примера 92, где используемые условия ЖХ-МС представляли собой ЖХ-МС (A).

№ примера	Название	By	$[M+H]^+$	(E1)/(E2)	Преп. ЖХ-МС
83	(R)-(4-Циклопропил-фенил)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-{5-[3-(2-метокси-1,1-диметил-этил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-пиридин-3-ил}-метанол	0.780	463.3	E1.2 E2.2	нисколько
84	(R)-[5-(3-Циклобутоксиметил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиридин-3-ил]-(4-циклопропил-фенил)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-метанол	0.786	461.3	E1.2 -	(XIV)
85	(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-пропил-фенил)-{5-[3-(тетрагидро-пиран-4-илоксиметил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-пиридин-3-ил}-метанол	0.734	493.3	E1.3 -	(IX)
86	(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-пропил-фенил)-{5-[3-(тетрагидро-пиран-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-пиридин-3-ил}-метанол	0.743	463.3	E1.3 -	нисколько

№ примера	Название	By	$[M+H]^+$	(E1)/ (E2)	Преп. ЖХ-МС
87	(R)-[5-(3-Циклобутоксиметил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиридин-3-ил]-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-(4-пропил-фенил)-метанол	0.840	463.3	E1.3 -	нисколько
88	(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-{5-[3-(тетрагидро-пиран-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-пиридин-3-ил}-метанол	0.718	463.4	E1.1 -	(IX)
89	(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[5-(3-морфолин-4-илметил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиридин-3-ил]-метанол	0.588	478.3	E1.1 E2.5	(VI)
90	(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-{5-[3-(2,6-диметил-морфолин-4-илметил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-пиридин-3-ил}-(4-изопропил-фенил)-метанол	0.669	506.4	E1.1 E2.6	(VI)
91	(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-{5-[3-(4-метил-тетрагидро-пиран-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-пиридин-3-ил}-метанол	0.777	477.3	E1.1 E2.7	(IX)
92	(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-{5-[(1S,2S,4R)-3-(7-окса-бицикло[2.2.1]гепт-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-пиридин-3-ил}-метанол	0.78	475.29	E1.1 E2.8	(IX)
93	(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-{5-[3-(тетрагидро-пиран-4-илоксиметил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-пиридин-3-ил}-метанол	0.720	493.3	E1.1 -	(IX)

Пример 94: (R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[5-(3-морфолин-4-ил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиридин-3-ил]-метанол

94.1. трет-Бутиловый эфир 3-[(R)-[5-(3-Амино-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиридин-3-ил]-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты

Указанное в заголовке соединение получали, исходя из примера E1.1 и сульфата N-гидроксигуанидина и с использованием условий, описанных в Примере 82, стадия 82.1. Вещество очищали с помощью преп. ЖХ-МС (VI). ЖХ-МС (A): By = 1,00 мин; $[M+H]^+$: 480.39.

94.2. (R)-[5-(3-Хлор-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиридин-3-ил]-(4-изопропил-фенил)-(3-метил-азетидин-3-ил)-метанол

В ледяной раствор соединения Примера 94.1 (9 мг) в конц. HCl (37% дымящаяся, 0,1 мл) добавляли раствор нитрита натрия (1,31 мг) в воде (0,05 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, разбавляли водой и

гасили посредством твердого $NaHCO_3$. Смесь экстрагировали посредством ДХМ и объединенные орг. слои фильтровали через фазовый разделитель, концентрировали в вакууме и сушили в ВВ, чтобы получить указанное в заголовке соединение (7.5 мг), которое использовали без дальнейшей очистки. ЖХ-МС (A): By = 0,77 мин; [M+H]+: 399.28.

94.3. (R)-[5-(3-Хлор-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиридин-3-ил]-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-метанол

Указанное в заголовке соединение синтезировали, исходя из Примера 94.3 и с использованием условий, описанных в Примере F1.1, стадия F1.1.2. ЖХ-МС (A): By = 0,79 мин; [M+H]+: 413.3.

94.4. (R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[5-(3-морфолин-4-ил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиридин-3-ил]-метанол

Пример 94.3 (7.7 мг) растворяли в EtOH (0.1 мл) и переносили в запечатанный флакон. Добавляли морфолин (33.2 мкл) и DIPEA (64.4 мкл) и реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 4 ч. Смесь охлаждали до КТ, разбавляли в MeCN и очищали с помощью преп. ЖХ-МС (IX), чтобы получить указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества белого цвета (0.5 мг). ЖХ-МС (A): By = 0,76 мин; [M+H]+: 464.4.

Пример 95: (R)-(4-Циклопропил-фенил)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-{5-[3-(4-метокси-тетрагидро-пиран-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-пиридин-3-ил}-метанол

95.1. трет-Бутиловый эфир 3-((R)-(4-циклопропил-фенил)-гидрокси-{5-[3-(4-метокси-тетрагидро-пиран-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-пиридин-3-ил}-метил)-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты

Запечатанный флакон был заполнен соединением из Примера E1.2 (100 мг) и добавляли ДМФА (2.2 мл), после чего DIPEA (0.12 мл) и PyBOP (182 мг). После перемешивания при КТ в течение 15 мин, добавляли Пример E2.3 (79.4 мг) и K_3PO_4 (198 мг). Реакционную смесь нагревали в течение ночи при 100°C. Смесь охлаждали до КТ, распределяли между ДХМ и вода/нас. водн. $NaHCO_3$. Фазы разделяли, и водн. слой экстрагировали дважды с ДХМ. Орг. слои фильтровали через фазовый разделитель и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью преп. ЖХ-МС (XII) с получением целевого продукта в виде твердого вещества белого цвета (94.7 мг). ЖХ-МС (A): By = 1,08 мин; [M+H]+: 577.21.

95.2. (R)-(4-Циклопропил-фенил)-{5-[3-(4-метокси-тетрагидро-пиран-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-пиридин-3-ил}-(3-метил-азетидин-3-ил)-метанол, гидрохлоридная соль

Пример 95.2 получали исходя из примера 95.1 и следуя процедуре, описанной в Примере 82, стадия 82.2. ЖХ-МС (A): By = 0,72 мин; [M+H]+: 477.28.

95.3. (R)-(4-Циклопропил-фенил)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-{5-[3-(4-метокси-тетрагидро-пиран-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-пиридин-3-ил}-метанол

Пример 95.3 получали исходя из примера 95.2 и следуя процедуре, описанной в Примере D1.1, стадия D1.1.5. Вещество очищали с помощью преп. ЖХ-МС (IX). ЖХ-МС (B): By = 0,693 мин; [M+H]+: 491.3.

Пример 96 - Пример 102 синтезировали, исходя из соответствующего соединения формулы (E1) и (E2) и следуя трехстадийной процедуре, описанной в Примере 95, и очищали с помощью преп. ЖХ-МС в конце последовательности, если необходимо. Предшественники формулы (E1) и (E2) указаны в таблице ниже, если они не имеются в продаже. Методы преп. ЖХ-МС и данные ЖХ-МС перечислены в таблице ниже. Используемые условия ЖХ-МС представляли собой ЖХ-МС (B).

№ примера	Название	By	$[M+H]^+$	(E1)/ (E2)	Преп. ЖХ-МС
96	(R)-(4-Циклопропил-фенил)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-{5-[3-(3-гидроксиметил-бицикло[1.1.1]пент-1-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-пиридин-3-ил}-метанол	0.646	473.4	E1.2 E2.4	(IX)
97	(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-{5-[3-(3-гидроксиметил-бицикло[1.1.1]пент-1-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-пиридин-3-ил}-(4-изопропил-фенил)-метанол	0.695	475.0	E1.1 E2.4	(IX)
98	2-(5-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-2-метил-пропан-1-ол	0.709	451.3	E1.1 E2.9	(VI)
99	2-(5-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-пропан-2-ол	0.671	437.3	E1.1 E2.10	(V)
100	(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-{5-[3-(1-метокси-1-метил-этил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-пиридин-3-ил}-метанол	0.767	451.3	E1.1 E2.11	(VI)

№ примера	Название	By	$[M+H]^+$	(E1)/ (E2)	Преп. ЖХ-МС
101	(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-{5-[3-(1-метокси-циклобутил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-пиридин-3-ил}-метанол	0.808	463.3	E1.1 E2.12	(VII)
102	1-(5-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-2-метил-пропан-2-ол	0.684	451.3	E1.1 E2.13	(V)

Пример 103: (R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[5-(5-метансульфонилметил-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-пиридин-3-ил]-метанол

Смесь Примера D2.1 (25.4 мг), 2-(метилсульфонил)уксусной кислоты (10.7 мг), PyBOP (53.9 мг), K_3PO_4 (29.8 мг) и DIPEA (18 мкл) в ДМФА (0,8 мл) нагревали при 85°C в течение 16 ч., охлаждали до КТ, и добавляли воду (200 мкл). Полученный раствор очищали с помощью преп. ЖХ-МС (IX), затем (V) получали целевой продукт. ЖХ-МС (B): By = 0,646 мин; $[M+H]^+$: 471.3.

Пример 104 - Пример 133 синтезировали исходя из Примера D2.1 и соответствующей карбоновой кислоты формулы (D3), и следуя процедуре, описанной в Примере 103. Используемые методы преп. ЖХ-МС указаны в таблице ниже. Данные ЖХ-МС Примеров 104 - 133 перечислены в таблице ниже. Используемые условия ЖХ-МС представляли собой ЖХ-МС (B).

№ примера	Название	By	$[M+H]^+$	Преп. ЖХ-МС
104	(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-{5-[5-(2-метокси-этил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-метанол	0.702	437.4	(IX)+(VI)
105	(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[5-(5-метоксиметил-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-пиридин-3-ил]-метанол	0.703	423.3	(IX)+(VI)
106	(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-{5-[5-(тетрагидро-фуран-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-метанол	0.71	449.3	(IX)+(VI)
107	(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-{5-[5-(тетрагидро-пиран-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-метанол	0.731	463.3	(IX)+(VI)
108	1-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-циклогексанол	0.806	477.3	(IX)+(VII)
109	(R)-[5-(5-*трет*-Бутоксиметил-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-пиридин-3-ил]-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-метанол	0.841	465.3	(XIV)+(VIII)
110	(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-{5-[5-(тетрагидро-пиран-4-илметил)-	0.751	477.3	(IX)+(VI)

	[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-метанол			
111	4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-циклогексанол	0.69	477.3	(IX)+(VI)
112	1-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-илметил)-циклогексанол	0.806	491.4	(IX)+(VII)
113	(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-{5-[5-(1-метокси-циклобутил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-метанол	0.824	463.3	(XIV)+(VIII)
114	(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-{5-[5-(6-окса-спиро[2.5]окт-1-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-метанол	0.779	489.4	(XIV)+(VII)
115	(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-{5-[5-(тетрагидро-пиран-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-метанол	0.759	463.3	(IX)+(VII)
116	(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-(5-{5-[1-(тетрагидро-фуран-2-ил)метил]-[1,2,4]оксадиазол-3-ил}-пиридин-3-ил)-метанол	0.741	463.4	(IX)+(VII)
117	(R)-2-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-1,1,1-трифтор-пропан-2-ол	0.778	491.2	(IX)+(VI)
118	(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-{5-[5-(1-метокси-1-метил-этил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-метанол	0.785	451.3	(IX)+(VII)
119	(R)-{5-[5-((R)-Циклогексил-гидрокси-метил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-метанол	0.847	491.5	(XIV)+(VIII)
120	1-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-циклопропанол	0.675	435.2	(IX)+(XV)
121	2-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пропан-2-ол	0.685	437.3	(IX)+(VI)
122	1-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-циклопентанол	0.753	463.3	(IX)+(VI)
123	3-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-циклобутанол	0.652	449.4	(IX)+(V)
124	(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-{5-[5-(4-фтор-тетрагидро-пиран-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-(4-изопропил-фенил)-метанол	0.772	481.3	(IX)+(VII)
125	(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-{5-[5-((2R,4R,6S)-2,6-диметил-тетрагидро-пиран-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-(4-изопропил-фенил)-метанол	0.827	491.3	(XIV)+(VIII)
126	(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-{5-[5-(тетрагидро-пиран-4-илоксиметил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-метанол	0.728	493.3	(IX)+(VI)

127	(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-(5-{5-[1-метил-1-(тетрагидро-пиран-4-ил)-этил]-[1,2,4]оксадиазол-3-ил}-пиридин-3-ил)-метанол	0.84	505.4	(XIV)+(V)
128	(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-(5-{5-[2-(тетрагидро-пиран-4-ил)-этил]-[1,2,4]оксадиазол-3-ил}-пиридин-3-ил)-метанол	0.792	491.3	(XIV)+(VII)
129	1-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-циклобутанол	0.716	449.3	(IX)+(VI)
130	1-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-2-метил-пропан-2-ол	0.69	451.3	(IX)+(VI)
131	(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-{5-[5-(7-окса-бицикло[2.2.1]гепт-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-метанол	0.76	475.3	(IX)+(VII)
132	(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-{5-[5-(4-метил-тетрагидро-пиран-4-илоксиметил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-метанол	0.77	507.3	(IX)+(VI)
133	(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[5-(5-оксетан-3-ил-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-пиридин-3-ил]-метанол	0.667	435.3	(IX)+(VII)

Пример 134: (R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-{5-[5-(2-метокси-1,1-диметил-этил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-метанол

Смесь Примера D2.1 (40 мг), 3-метокси-2,2-диметилпропановой кислоты (15.8 мг), PyBOP (86.8 мг), K_3PO_4 (92.2 мг) и DIPEA (55,8 мкл) в ДМФА (1 мл) нагревали при 80°C в течение 20 ч., охлаждали до КТ, гасили посредством воды и экстрагировали посредством ДХМ. Объединенные органические слои сушили ($MgSO_4$), отфильтровывали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью преп. ЖХ-МС (XVIII) и (VIII) с получением 25 мг целевого продукта. ЖХ-МС (B): By = 0,834 мин; $[M+H]^+$: 465.3.

Пример 135 - 138 синтезировали исходя из Примера D2.1 и соответствующей карбоновой кислоты формулы (D3), и следуя процедуре, описанной в Примере 134. Данные ЖХ-МС Примеров 135 - 138 перечислены в таблице ниже. Используемые условия ЖХ-МС представляли собой ЖХ-МС (B). Используемые методы преп. ЖХ-МС указаны в таблице ниже.

№ примера	Название	By	$[M+H]^+$	Преп. ЖХ-МС
135	2-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-2-метил-пропан-1-ол	0.179	451.3	(XIII)+(VI)

136	(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-{5-[5-(2-метокси-2-метил-пропил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-метанол	0.786	465.3	(XVIII)+ (VII)
137	1-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-илметил)-циклобутанол	0.727	463.3	(XIII)+(VI)+СФХ(XIII) +(VI)
138	(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-{5-[5-(1-метоксиметил-циклопропилметил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-метанол	0.801	477.3	(XIII)

Пример 139: (R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-{5-[5-(2-пиразол-1-ил-этил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-метанол

Указанное в заголовке соединение получали, исходя из Примера D2.1 и 3-(1H-пиразол-1-ил)пропановой кислоты, и следуя процедуре, описанной в Примере 82 стадия 82.1, но нагревали реакционную смесь при 100°C. Сырое вещество очищали с помощью преп. ЖХ-МС (IX). ЖХ-МС (A): By = 0,75 мин; $[M+H]^+$: 473.3.

Пример 140: (R)-N-(2-(3-(5-((1,3-диметилазетидин-3-ил)(гидрокси)(4-изопропилфенил)метил)пиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)ацетамид-2,2,2-d_3

140.1. трет-Бутиловый эфир 3-[(R)-{5-[5-(2-бензилоксикарбониламино-этил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты

Указанное в заголовке соединение получали, исходя из Примера D2.2 и Cbz-бета-аланина, и следуя процедуре, описанной в Примере 134. ЖХ-МС (A): By = 1,12 мин; $[M+H]^+$: 642.18.

140.2. трет-Бутиловый эфир 3-[(R)-{5-[5-(2-Амино-этил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты

Смесь Примера 140.1 (76.4 мг) и Pd/C (9.88 мг) в EtOH (2 мл) в атмосфере H_2 перемешивали при КТ в течение 6 ч., фильтровали через фильтр из стекловолокна и фильтрат концентрировали в вакууме и сушили в ВВ с получением 30,2 мг указанного в заголовке соединения. ЖХ-МС (A): By = 0,81 мин; $[M+H]^+$: 508.01.

140.3. трет-Бутил-(R)-3-((5-(5-(2-(ацетамидо-2,2,2-d3)этил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)пиридин-3-ил)(гидрокси)(4-изопропилфенил)метил)-3-метилазетидин-1-карбоксилат

Смесь Примера 140.2 (30.2 мг), уксусная кислота-2,2,2-d_3 (99 атом % D, 10,2 мкл), HOBt (9.65 мг), DIPEA (30.6 мкл) и EDC.HCl (13.7 мг) в ДХМ (1 мл) перемешивали в течение ночи при КТ, гасили посредством водн. нас. $NaHCO_3$ и экстрагировали посредством ДХМ. Объединенные орг. слои сушили ($MgSO_4$), отфильтровывали и концентрировали в вакууме с получением 32,9 мг указанного в заголовке соединения. ЖХ-МС (A): By = 0,99 мин; $[M+H]^+$: 533.25.

140.4. (R)-N-(2-(3-(5-(гидрокси(4-изопропилфенил)(3-метилазетидин-3-ил)метил)пиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)ацетамид-2,2,2-d_3, гидрохлоридная соль

Раствор соединения Примера 140.3 (32.9 мг) в HCl в диоксане (4M, 2 мл) перемешивали при КТ в течение 3 мин, концентрировали в вакууме и сушили в ВВ с получением 29.1 мг указанного в заголовке соединения. ЖХ-МС (A): By = 0,66 мин; $[M+H]^+$: 453.06.

140.5. (R)-N-(2-(3-(5-((1,3-диметилазетидин-3-ил)(гидрокси)(4-изопропилфенил)метил)пиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)ацетамид-2,2,2-d_3

Указанное в заголовке соединение получали, исходя из Примера 140.4, и следуя процедуре, описанной в Примере D1.1, стадия D1.1.5. Реакционную смесь отфильтровывали и фильтрат очищали с помощью преп. ЖХ-МС (IX) и (V) с получением целевого соединения (6.9 мг) в виде белого порошка. ЖХ-МС (B): By = 0,617 мин; $[M+H]^+$: 467.3.

Пример 141 - **Пример 143** синтезировали исходя из Примера D2.2, и следуя пятистадийной процедуре, описанной в Примере 140, с использованием соответствующего производного карбоновой кислоты формулы (D3) в первой стадии. Методы преп. ЖХ-МС и данные ЖХ-МС перечислены в таблице ниже. Используемые условия ЖХ-МС представляли собой ЖХ-МС (B).

№ примера	Название	By	$[M+H]^+$	Преп. ЖХ-МС
141	(R)-N-(1-(3-(5-((1,3-диметилазетидин-3-ил)(гидрокси)(4-изопропилфенил)метил)пиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-	0.696	495.4	(IX)+(VI)

	метилпропан-2-ил)ацетамид-2,2,2-d_3			
142	1-[4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-2-гидрокси-этанон	0.655	520.3	(IX)+(VI)
143	(R)-1-(4-(3-(5-((1,3-диметилазетидин-3-ил)(гидрокси)(4-изопропилфенил)метил)пиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он-2,2,2-d3	0.671	507.5	(IX)+(VI)

Пример 144: N-[2-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-этил]-2-гидрокси-N-метил-ацетамид

144.1. Бензиловый эфир 3-(трет-бутоксикарбонил-метил-амино)-пропионовой кислоты

К раствору 3-[(*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино]пропановой кислоты (100 мг) в ДМФА (1 мл) добавляли бензилбромид (58.4 мкл) и K_2CO_3 (66.6 мг). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч., гасили посредством воды и экстрагировали посредством ЭА. Орг. слой сушили ($MgSO_4$), отфильтровывали, концентрировали в вакууме и сушили в ВВ с получением 141 мг указанного в заголовке соединения. ЖХ-МС (А): By = 0,99 мин; $[M+H]^+$: 294.1.

144.2. Бензиловый эфир 3-метиламино-пропионовой кислоты, гидрохлоридная соль

Раствор соединения Примера 144.1 (141 мг) в HCl в диоксане (4М, 3 мл) перемешивали при КТ в течение 3 мин, концентрировали в вакууме и сушили в ВВ с получением 46.6 мг указанного в заголовке соединения. ЖХ-МС (А): By = 0,51 мин; $[M+H]^+$: 194.21.

144.3. Бензиловый эфир 3-[(2-гидрокси-ацетил)-метил-амино]-пропионовой кислоты

Указанное в заголовке соединение получали, исходя из Примера 144.2 и гликолевой кислоты, и следуя процедуре, описанной в Примере 140 стадия 140.3. ЖХ-МС (А): By = 0,67 мин; $[M+H]^+$: 252.07.

144.4. 3-[(2-Гидрокси-ацетил)-метил-амино]-пропионовая кислота

Смесь Примера 144.3 (60.6 мг) и Pd/C (19.9 мг) в ЭА (1 мл) в атмосфере H_2 перемешивали при КТ в течение 3 ч. Добавляли еще Pd/C и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при КТ, фильтровали через фильтр из стекловолокна. Фильтрат концентрировали в вакууме и сушили в ВВ с получением 19.4 мг целевого соединения. ЖХ-МС (А): By = 0,26 мин; $[M+H]^+$: 162.2.

144.5. трет-Бутиловый эфир 3-[(R)-гидрокси-[5-(5-{2-[(2-гидрокси-ацетил)-метил-амино]-этил}-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-пиридин-3-ил]-(4-изопропил-фенил)-метил]-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты

Указанное в заголовке соединение получали, исходя из Примера D2.2 и Примера 144.4, и следуя процедуре, описанной в Примере 134, но со вторым добавлением реагентов после ночи и дополнительной ночи перемешивания. ЖХ-МС (А): By = 0,97 мин; $[M+H]^+$: 580.01.

144.6. 2-Гидрокси-N-[2-(3-{5-[(R)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-(3-метил-азетидин-3-ил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-этил]-N-метил-ацетамид, гидрохлоридная соль

Раствор соединения Примера 144.5 (68.4 мг) в HCl в диоксане (4М, 2 мл) перемешивали при КТ в течение 1 ч, концентрировали в вакууме и сушили в ВВ с получением 60,9 мг указанного в заголовке соединения. ЖХ-МС (А): By = 0,65 мин; $[M+H]^+$: 480.0.

144.7. N-[2-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-этил]-2-гидрокси-N-метил-ацетамид

Указанное в заголовке соединение получали, исходя из Примера 144.6, и следуя процедуре, описанной в Примере 82 стадия 82.3, с прямой фильтрацией реакционной смеси и очисткой с помощью преп. ЖХ-МС (IX) и (VI) с получением 6,2 мг целевого соединения. ЖХ-МС (В): By = 0,616 мин; $[M+H]^+$: 494.4.

Пример 145: (R)-N-(2-(3-(5-((1,3-диметилазетидин-3-ил)(гидрокси)(4-изопропилфенил)метил)пиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)-N-метилацетамид-d_3

Указанное в заголовке соединение получали, исходя из Примера 144.2, и следуя процедуре, описанной в Примере 144, стадии 144.3 - 144.7, с использованием уксусной кислоты-2,2,2-d_3 вместо гликолевой кислоты в стадии

144.3. Сырое вещество очищали с помощью преп. ЖХ-МС (IX) и (VI). ЖХ-МС (B): By = 0,651 мин; $[M+H]^+$: 481.3.

Пример 146: (1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(6-метокси-пиридин-3-ил)-(4-трифторметокси-фенил)-метанол

5-Бром-2-метоксипиридин (110 мкл) и iPrMgCl.LiCl (1.3M в ТГФ, 704 мкл) растворяли в ТГФ (0,5 мл) и полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при 60°C. Раствор соединения Примера B2.1 (100 мг) в ТГФ (0.5 мл) добавляли, полученную смесь перемешивали в течение 4 ч. при КТ и гасили посредством водн. нас. NH_4Cl, разбавляли водой и экстрагировали посредством ДХМ. Орг. слои выпаривали досуха. Полученное сырое вещество очищали с помощью преп. ЖХ-МС (VI) с получением 50 мг указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС (A): By = 0,74 мин; [M+H]+: 383.20.

Пример 147 - Пример 149 синтезировали, исходя из соответствующего коммерчески доступного производного брома и следуя процедуре, описанной в Примере 146. Условия преп. ЖХ-МС и данные ЖХ-МС Примера 147 - Примера 149 перечислены в таблице ниже. Используемые условия ЖХ-МС представляли собой ЖХ-МС (A). Дополнительную стадию очистки проводили с соединением Примера 147 (препаративная ТСХ, 0,5 мм, 254 нм, элюент ДХМ/MeOH 95/5 +0,1% ТЕА).

№ примера	Название	By	$[M+H]^+$	Преп. ЖХ-МС
147	(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(6-фенокси-пиридин-3-ил)-(4-трифторметокси-фенил)-метанол	0.82	445.2	(VII)
148	(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(6-этокси-пиридин-3-ил)-(4-трифторметокси-фенил)-метанол	0.53	367.23	(V)
149	(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(5-метил-пиридин-3-ил)-(4-трифторметокси-фенил)-метанол	0.75	397.25	(VII)

Пример 150: (1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-пропил-фенил)-(5-пирролидин-1-ил-пиридин-3-ил)-метанол

150.1. трет-Бутиловый эфир 3-[гидрокси-(4-пропил-фенил)-(5-пирролидин-1-ил-пиридин-3-ил)-метил]-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты

Указанное в заголовке соединение синтезировали, исходя из Примера C1.1 и 1-бром-4-пропилбензола, следуя процедуре, описанной в Примере 146. Полученное сырое вещество очищали с помощью преп. ЖХ-МС (VII). ЖХ-МС (A): By = 0,92 мин; $[M+H]^+$: 466.13.

150.2. (3-Метил-азетидин-3-ил)-(4-пропил-фенил)-(5-пирролидин-1-ил-пиридин-3-ил)-метанол

Раствор соединения Примера 150.1 (11 мг) в MeOH (0.1 мл) и HCl в диоксане (4M, 0.5 мл) перемешивали в течение 4 ч., подщелачивали посредством 1M раствора NaOH, разбавляли водой и экстрагировали посредством ДХМ. Орг. слои выпаривали досуха с получением 14 мг указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (A): By = 0,62 мин; $[M+H]^+$: 366.35.

150.3. (1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-пропил-фенил)-(5-пирролидин-1-ил-пиридин-3-ил)-метанол

Указанное в заголовке соединение синтезировали, исходя из Примера 150.2 и следуя процедуре, описанной в Примере F1.1, стадия F1.1.2. ЖХ-МС (A): By = 0,62 мин; $[M+H]^+$: 380.41.

Пример 151 - Пример 157 синтезировали, исходя из соответствующего коммерчески доступного производного брома и следуя трехстадийной процедуре, описанной в Примере 150. Условия преп. ЖХ-МС и данные ЖХ-МС Примера 151 - Примера 157 перечислены в таблице ниже. Используемые условия ЖХ-МС представляли собой ЖХ-МС (A).

№ примера	Название	By	$[M+H]^+$	Преп. ЖХ-МС
151	(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-метокси-фенил)-(5-пирролидин-1-ил-пиридин-3-ил)-метанол	0.53	368.36	(XIII)
152	(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-этил-фенил)-(5-пирролидин-1-ил-пиридин-3-ил)-метанол	0.58	366.36	(XIII)
153	(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-фенил-(5-пирролидин-1-ил-пиридин-3-ил)-метанол	0.50	338.06	(XIII)
154	(4-Циклобутил-фенил)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-(5-пирролидин-1-ил-пиридин-3-ил)-метанол	0.65	392.38	(XIII)
155	(4-Циклобутокси-фенил)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-(5-пирролидин-1-ил-пиридин-3-ил)-метанол	0.61	408.36	(XIII)
156	(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-этокси-фенил)-(5-пирролидин-1-ил-пиридин-3-ил)-метанол	0.55	382.33	(XVIII)
157	(4-*трет*-Бутил-фенил)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-(5-пирролидин-1-ил-пиридин-3-ил)-метанол	0.85	394.44	(IX)

Пример 158 - **Пример 161** синтезировали исходя из Примера C3.1 и соответствующего производного брома, следуя процедуре, описанной в Примере A4.1 стадия A4.1.2. Условия преп. ЖХ-МС и данные ЖХ-МС Примера 158 - Примера 161 перечислены в таблице ниже. Используемые условия ЖХ-МС представляли собой ЖХ-МС (A).

№ примера	Название	By	$[M+H]^+$	Преп. ЖХ-МС
158	(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропокси-фенил)-(5-пирролидин-1-ил-пиридин-3-ил)-метанол	0.58	396.41	(IX)
159	(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(5-пирролидин-1-ил-пиридин-3-ил)-[4-(1-трифторметил-циклопропил)-фенил]-метанол	0.65	446.31	(IX)
160	(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-[4-(1-метил-циклопропил)-фенил]-(5-пирролидин-1-ил-пиридин-3-ил)-метанол	0.63	392.42	(IX)
161	(4-Циклопропокси-фенил)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-(5-пирролидин-1-ил-пиридин-3-ил)-метанол	0.58	394.36	(IX)

Пример 162: (S)-[2-(3,3-Дифтор-пирролидин-1-ил)-пиридин-4-ил]-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-метанол

162.1. трет-Бутиловый эфир 3-[(S)-[2-(3,3-Дифтор-пирролидин-1-ил)-пиридин-4-ил]-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты

Пример F1.4 (35 мг) и 3,3-дифторпирролидин (18.3 мг) суспендировали в толуоле (1 мл), и добавляли BINAP (3.03 мг), $Pd_2(dba)_3$ (1.53 мг) и NaOtBu (24.1 мг). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч. при 100°C, охлажденном до КТ, отфильтровывали и выпаривали досуха. Остаток очищали с помощью преп. ЖХ-МС (XIV) с получением 33,5 мг указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (A): By = 0,89 мин; $[M+H]^+$: 502.31.

162.2. (S)-[2-(3,3-Дифтор-пирролидин-1-ил)-пиридин-4-ил]-(4-изопропил-фенил)-(3-метил-азетидин-3-ил)-метанол, гидрохлоридная соль

Пример 162.1 (32.5 мг) растворяли в HCl в диоксане (4M, 0,5 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч. при КТ и выпаривали досуха с получением 42.7 мг указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла, которое использовали без очистки. ЖХ-МС (A): By = 0,59 мин; $[M+H]^+$: 402.00.

162.3. (S)-[2-(3,3-Дифтор-пирролидин-1-ил)-пиридин-4-ил]-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-метанол

Указанное в заголовке соединение синтезировали, исходя из Примера 162.2, и следуя процедуре, описанной в Примере F1.1 стадия F1.1.2. Сырое вещество очищали с помощью преп. ЖХ-МС (IX). ЖХ-МС (A): By = 0,61 мин; $[M+H]^+$: 416.25.

Пример 163: (S)-[2-((3R,4S)-3,4-Дифтор-пирролидин-1-ил)-пиридин-4-ил]-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-метанол

163.1. трет-Бутиловый эфир 3-[(S)-[2-((3R,4S)-3,4-дифтор-пирролидин-1-ил)-пиридин-4-ил]-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты

Пример F1.7 (40 мг), цис-3,4-дифторпирролидин гидрохлорид (68.7 мг) и DIPEA (159 мкл) растворяли в NMP (2 мл) и смесь перемешивали в течение 22 ч. при 150°C. DIPEA (159 мкл) и добавляли цис-3,4-дифторпирролидин гидрохлорид (68.7 мг), смесь дополнительно перемешивали в течение 2 ч. при 150°C, и растворитель выпаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью преп. ЖХ-МС (IX) с получением 11,7 мг указанного в заголовке соединения в виде бежевого твердого вещества. ЖХ-МС (A): By = 0,89 мин; $[M+H]^+$: 502.32.

163.2. (S)-[2-((3R,4S)-3,4-Дифтор-пирролидин-1-ил)-пиридин-4-ил]-(4-изопропил-фенил)-(3-метил-азетидин-3-ил)-метанол, гидрохлоридная соль

Пример 163.1 (11.7 мг) растворяли в HCl в диоксане (4M, 0.2 мл) и смесь перемешивали в течение 1 ч. при КТ и выпаривали досуха с получением 13 мг указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла, которое использовали без дальнейшей очистки. ЖХ-МС (A): By = 0,58 мин; $[M+H]^+$: 402.01.

163.3. (S)-[2-((3R,4S)-3,4-Дифтор-пирролидин-1-ил)-пиридин-4-ил]-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-метанол

Указанное в заголовке соединение синтезировали, исходя из Примера 163.2 и следуя процедуре, описанной в Примере F1.1 стадия F1.1.2. Полученное сырое вещество очищали с помощью преп. ЖХ-МС (IX). ЖХ-МС (A): By = 0,61 мин; $[M+H]^+$: 416.25.

Пример 164: (S)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(2-изобутокси-пиридин-4-ил)-(4-изопропил-фенил)-метанол

164.1. (S)-(2-Изобутокси-пиридин-4-ил)-(4-изопропил-фенил)-(3-метил-азетидин-3-ил)-метанол

К раствору соединения Примера F1.4 (40 мг) в 2-метил-1-пропаноле (1 мл) добавляли NaH (60% в минеральном масле, 26,7 мг) и полученную смесь перемешивали в течение 70 ч. при 110°C. После охлаждения смесь разбавляли с MeCN/водой и очищали с помощью преп. ЖХ-МС (XIV) с получением 25,3 мг указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (A): By = 0,82 мин; $[M+H]^+$: 369.14.

164.2. (S)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(2-изобутокси-пиридин-4-ил)-(4-изопропил-фенил)-метанол

Указанное в заголовке соединение синтезировали, исходя из Примера 164.1 (25.3 мг) и следуя процедуре, описанной в Примере F1.1, стадия F1.1.2. Полученное сырое вещество очищали с помощью преп. ЖХ-МС (VIII). ЖХ-МС (A): By = 0,84 мин; $[M+H]^+$: 383.23.

Пример 165: 4-{4-[(S)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-2-ил}-2-метил-бутан-2-ол

165.1. трет-Бутиловый эфир 3-[(S)-Гидрокси-[2-(3-гидрокси-3-метил-бут-1-инил)-пиридин-4-ил]-(4-изопропил-фенил)-метил]-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты

Пример F1.4 (40 мг) и 2-метил-3-бутин-2-ол (13.8 мкл) растворяли в ДМФА (1 мл). CuI (0.884 мг), PPh_3 (5.13 мг), $Pd(PPh)_3Cl_2$ (3.29 мг), и Et_2NH (150 мкл) добавляли и реакционную смесь перемешивали в течение 17 ч. при 60°C. После охлаждения добавляли ДХМ, и полученную смесь промывали посредством воды и рассола, сушили ($MgSO_4$), отфильтровывали и выпаривали досуха. Остаток очищали с помощью преп. ЖХ-МС (XX) с получением 38,2 мг указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (A): By = 0,82 мин; $[M+H]^+$: 479.32.

165.2. трет-Бутиловый эфир 3-[(S)-Гидрокси-[2-(3-гидрокси-3-метил-бутил)-пиридин-4-ил]-(4-изопропил-фенил)-метил]-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты

Указанное в заголовке соединение синтезировали, исходя из Примера 165.1, и следуя процедуре, описанной в Примере 48. ЖХ-МС (A): By = 0,85 мин; $[M+H]^+$: 483.34.

165.3. 4-{4-[(S)-Гидрокси-(4-изопропил-фенил)-(3-метил-азетидин-3-ил)-метил]-пиридин-2-ил}-2-метил-бутан-2-ол, гидрохлоридная соль

Пример 165.2 (34.4 мг) растворяли в HCl в диоксане (4M, 0.6 мл), смесь перемешивали в течение 1 ч. при КТ и выпаривали досуха с получением указанного в заголовке соединения (43,6 мг) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (A): By = 0,54 мин; $[M+H]^+$: 383.24.

165.4. 4-{4-[(S)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-2-ил}-2-метил-бутан-2-ол

Указанное в заголовке соединение синтезировали, исходя из Примера 165.3, и следуя процедуре, описанной в Примере F1.1, стадия F1.1.2. Сырое вещество очищали с помощью преп. ЖХ-МС (XIV). ЖХ-МС (A): By = 0,55 мин; $[M+H]^+$: 397.28.

Пример 166: (R)-[6-(3,3-Дифтор-пирролидин-1-ил)-пиридазин-4-ил]-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-метанол

Пример F1.6 (35 мг) растворяли в диоксане (1 мл), и DIPEA (55,6 мкл) и добавляли 3,3-дифторпирролидин (22 мг). Реакционную смесь перемешивали в течение 48 ч. при 100°C. После охлаждения добавляли MeCN/воду и полученный материал предварительно очищали с помощью преп. ЖХ-МС (VI), затем с помощью преп. ЖХ-МС (IX), чтобы получить указанное в заголовке соединение (5,1 мг) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (A): By = 0,65 мин; $[M+H]^+$: 417.10.

Пример 167: (S)-5-*трет*-Бутил-3-{5-[(R)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-оксазолидин-2-он

167.1. 5-трет-Бутил-3-{5-[(R)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-оксазолидин-2-он

Пример F1.2 (50 мг) и Пример F4.5 (18.4 мг) растворяли в диоксане (2.5 мл), K_2CO_3 (35.5 мг), добавляли N,N-диметилэтилендиамин (14 мкл) и CuI (24.6 мг) и реакционную смесь перемешивали в течение 44 ч. при 110°C. Реакционной смеси давали остыть до КТ, ее отфильтровывали и выпаривали досуха. Остаток очищали с помощью преп. ЖХ-МС (VII) с получением 33 мг указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (A): By = 0,77 мин; $[M+H]^+$: 452.31.

167.2. (S)-5-трет-Бутил-3-{5-[(R)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-оксазолидин-2-он

Указанное в заголовке соединение (3 мг) получали с помощью преп. хиральной СФХ (XIV) Примера 167.1 (20.9 мг), затем с помощью преп. ЖХ-МС (VI). Стереохимия оксазолидинонового кольца была выбрана произвольно. ЖХ-МС (B): By = 0,767 мин; $[M+H]^+$: 452.5; Хиральная СФХ (N): 4,0 мин.

Пример 168: (R)-1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-пирролидин-3-ол

168.1. (3R)-1-(5-((1,3-диметилазетидин-3-ил)(гидрокси)(4-изопропилфенил)метил)пиридин-3-ил)пирролидин-3-ол

Указанное в заголовке соединение синтезировали, исходя из Примера F1.1 и (R)-3-пирролидинола, следуя процедуре, описанной в Примере 162, стадия 162.1. Сырое вещество очищали с помощью преп. ЖХ-МС (V) с получением 40 мг указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (A): By = 0,54 мин; $[M+H]^+$: 396.40.

168.2. (R)-1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-пирролидин-3-ол

Указанное в заголовке соединение получали с помощью преп. хиральной СФХ (X) Примера 168.1. ЖХ-МС (A): By = 0,54 мин; $[M+H]^+$: 396.41. Хиральная СФХ (K): By = 1,3 мин.

Пример 169 и **Пример 170** синтезировали исходя из Примера F1.1 и соответствующего аминного реагента, и следуя двухстадийной процедуре, описанной в Примере 168. Условия хиральной преп. СФХ, хиральной СФХ и данные ЖХ-МС перечислены в таблице ниже. Используемые условия ЖХ-МС представляли собой ЖХ-МС (B).

№ примера	Название	ЖХ-МС By	$[M+H]^+$	Хиральная преп. СФХ	Хиральная СФХ By (метод)
169	(S)-1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-пирролидин-3-ол	0.411	396.4	(XI)	1.3 (K)
170	(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-[5-((S)-3-гидроксиметил-пирролидин-1-ил)-пиридин-3-ил]-(4-изопропил-фенил)-метанол	0.433	410.5	(XII)	3.3 (L)

Пример 171 - Пример 188 были синтезированы исходя из соответствующего соединения формулы (F1) и аминного реагента, и следуя процедуре, описанной в Примере 162 стадия 162.1. Условия преп. ЖХ-МС,

соединения формулы (F1) и данные ЖХ-МС перечислены в таблице ниже. Используемые условия ЖХ-МС представляли собой ЖХ-МС (B).

№ примера	Название	By	$[M+H]^+$	Преп. ЖХ-МС	(F1)
171	(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-(5-пирролидин-1-ил-пиридин-3-ил)-метанол	0.508	380.4	(V)	F1.2
172	(S)-1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-3-метил-пирролидин-3-ол	0.447	410.4	(V)	F1.2
173	3-Циклопропил-1-{5-[(R)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-пирролидин-3-ол	0.512	436.5	(V)	F1.2
174	2-((S)-1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-пирролидин-3-ил)-пропан-2-ол	0.504	438.2	(V)	F1.2
175	(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-(5-морфолин-4-ил-пиридин-3-ил)-метанол	0.492	396.4	(V)	F1.2
176	(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-(3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,3']бипиридинил-5'-ил)-метанол	0.582	394.4	(V)	F1.2
177	(R)-[5-(7-Аза-бицикло[2.2.1]гепт-7-ил)-пиридин-3-ил]-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-метанол	0.612	406.4	(V)	F1.2
178	(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[5-((S)-2-метил-пирролидин-1-ил)-пиридин-3-ил]-метанол	0.549	394.4	(V)	F1.2
179	1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-3-трифторметил-пирролидин-3-ол	0.552	464.4	(V)	F1.2
180	(R)-[5-(3,3-Дифтор-пирролидин-1-ил)-пиридин-3-ил]-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-метанол	0.576	416.4	(VII)	F1.2
181	5'-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,3']бипиридинил-4-ол	0.437	410.4	(V)	F1.2
182	5'-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,3']бипиридинил-3-ол	0.462	410.4	(V)	F1.2
183	(R)-{5-[(2-Бензилокси-этил)-метил-амино]-пиридин-3-ил}-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-метанол	0.624	474.5	(IX)	F1.2
184	(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-[4-(1-метил-циклопропил)-фенил]-(5-пирролидин-1-ил-пиридин-3-ил)-метанол	0.522	392.4	(V)	F1.3

№ примера	Название	By	$[M+H]^+$	Преп. ЖХ-МС	(F1)
185	(R)-[5-((3R,4S)-3,4-Дифтор-пирролидин-1-ил)-пиридин-3-ил]-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-[4-(1-трифторметил-циклопропил)-фенил]-метанол	0.582	482.4	(V)	F1.4
186	2-[(S)-1-(5-{(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-[4-(1-трифторметил-циклопропил)-фенил]-метил}-пиридин-3-ил)-пирролидин-3-ил]-пропан-2-ол	0.558	504.25	(V)	F1.4
187	(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(5-пирролидин-1-ил-пиридин-3-ил)-[4-(1-трифторметил-циклопропил)-фенил]-метанол	0.55	446.4	(V)	F1.4
188	(R)-(4-*трет*-Бутил-фенил)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-(3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,3']бипиридинил-5'-ил)-метанол	0.621	408.5	(VII)	F1.9

Пример 189: (R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(5-пирролидин-1-ил-пиридин-3-ил)-(4-трифторметокси-фенил)-метанол

Указанное в заголовке соединение (192 мг, порошок белого цвета) синтезировали, исходя из Примера A7.1 (339 мг), и следуя процедуре, описанной в Примере F1.1, стадия F1.1.2. Сырое вещество очищали с помощью преп. ЖХ-МС (VI). ЖХ-МС (A): By = 0,61 мин; $[M+H]^+$: 422.30.

Пример 190: (R)-{5-[5-(1-Циклопропансульфонил-пиперидин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-метанол

190.1. трет-Бутиловый эфир 4-(3-{5-[(R)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-карбоновой кислоты

Указанное в заголовке соединение (750 мг, порошок белого цвета) получали, исходя из Примера D2.1 (1.01 г) и N-Boc-изонипекотиновой кислоты (1.02 г), и следуя процедуре, описанной в Примере 134. Тем не менее, сырое вещество очищали с помощью преп. ЖХ-МС (XXIV) и (XXV). ЖХ-МС (A): By = 0,88 мин; $[M+H]^+$: 561.90.

190.2. (R)-(1,3-диметилазетидин-3-ил)(4-изопропилфенил)(5-(5-(пиперидин-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)пиридин-3-ил)метанол, гидрохлоридная соль

Раствор соединения Примера 190.1 (750 мг) в HCl в диоксане (4M, 15 мл) перемешивали при КТ в течение 2 ч., концентрировали в вакууме и сушили в ВВ

с получением 714 мг указанного в заголовке соединения. ЖХ-МС (A): By = 0,57 мин; $[M+H]^+$: 462.12.

190.3. (R)-{5-[5-(1-Циклопропансульфонил-пиперидин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-метанол

Раствор соединения Примера 190.2 (29,8 мг) и DIPEA (38 мкл) в ДХМ (1 мл) перемешивали при -20°C в течение 1 ч. Добавляли циклопропансульфонилхлорид (5,7 мкл), полученную смесь перемешивали в течение ночи при КТ и выпаривали в вакууме. Сырое вещество очищали с помощью преп. ЖХ-МС (XIV), затем с помощью преп. ЖХ-МС (VI), чтобы получить указанное в заголовке соединение (12 мг) в виде порошка белого цвета. ЖХ-МС (A): By = 0,80 мин; $[M+H]^+$: 566.03.

Пример 191: 2-({5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-метил-амино)-этанол

Пример 183 (25 мг) растворяли в EtOH (1 мл), и добавляли TEA (13.4 мкл) и Pd/C (10% мас./мас., 50% воды, 2,55 мг) и реакционную смесь перемешивали при КТ в атмосфере водорода в течение 18 ч. Те же самые количества TEA и Pd/C добавляли снова и смесь дополнительно перемешивали при КТ в атмосфере водорода в течение 24 ч. Смесь отфильтровывали и к полученному раствору добавляли то же количество Pd/C. Смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение 17 ч. Ту же процедуру повторяли 3 раза и смесь наконец-то отфильтровывали и выпаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью преп. ЖХ-МС (IX) с получением 4 мг указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (B): By = 0,396 мин; $[M+H]^+$: 384.40.

Пример 192: (R)-1-((S)-1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-пирролидин-3-ил)-этанол

192.1. (S)-1-Пирролидин-3-ил-этанон, гидрохлоридная соль

Трет-бутил-(3S)-3-ацетилпирролидин-1-карбоксилат (100 мг) растворяли в HCl в диоксане (4M, 1 мл), реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. 30 мин при КТ и выпаривали досуха с получением 69 мг указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла, которое использовали без дальнейшей очистки. ЖХ-МС (A): By = 0,2 мин; $[M+H]^+$: 114.24.

192.2. 1-((S)-1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-пирролидин-3-ил)-этанон

Указанное в заголовке соединение синтезировали, исходя из Примера F1.2 и Пример 192.1, и следуя процедуре, описанной в Примере 162, стадия 162.1. Сырое вещество очищали с помощью преп. ЖХ-МС (VI) с получением. ЖХ-МС (A): By = 0,6 мин; $[M+H]^+$: 422.38.

192.3. (R)-1-((S)-1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-пирролидин-3-ил)-этанол

Пример 192.2 (41 мг) растворяли в MeOH (0.5 мл) и добавляли $NaBH_4$ (3.86 мг) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. при 0°C затем в течение 70 ч. при КТ. Реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали посредством ДХМ, и орг. слои выпаривали досуха. Остаток очищали с помощью преп. ЖХ-МС (V), чтобы получить указанное в заголовке соединение как первый элюирующийся пик (11 мг) в виде твердого вещества белого цвета. Стереохимия от α-углерода до вторичной гидроксильной группы была произвольно отнесена к (R). ЖХ-МС (B): By = 0,458 мин; $[M+H]^+$:424.4.

Пример 193 - **Пример 221** синтезировали из Примера F1.2 и соответствующего соединения формулы (F3) или формулы (F4), следуя процедуре, описанной в Примере 167, стадия 167.1. Соединения формулы (F3) или формулы (F4), если нет в продаже, условия преп. ЖХ-МС и данные ЖХ-МС перечислены в таблице ниже. Используемые условия ЖХ-МС представляли собой ЖХ-МС (B).

№ примера	Название	By	$[M+H]^+$	Преп. ЖХ-МС	(F4)
193	3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-оксазолидин-2-он	0.581	396.40	(V)	-
194	3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-5-фенил-оксазолидин-2-он	0.765	472.4	(VII)	-
195	5-Бензил-3-{5-[(R)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-оксазолидин-2-он	0.776	486.4	(VII)	F4.1
196	3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-5-изопропил-оксазолидин-2-он	0.727	438.4	(VI)	F4.2
197	6-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-4-окса-6-аза-спиро[2.4]гептан-5-он	0.672	422.4	(VI)	F4.3
198	3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-1-окса-3-аза-спиро[4.4]нонан-2-он	0.737	450.4	(VI)	-
199	3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-	0.651	480.4	(V) затем (IX)	F4.4

№ примера	Название	By	$[M+H]^+$	Преп. ЖХ-МС	(F4)
	пиридин-3-ил}-5-(тетрагидро-пиран-4-ил)-оксазолидин-2-он				
200	3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-5,5-диметил-оксазолидин-2-он	0.664	424.4	(VI)	-
201	3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-8,8-дифтор-1-окса-3-аза-спиро[4.5]декан-2-он	0.756	500.4	(VI) затем (IX)	F4.6
202	9-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-7-окса-9-аза-диспиро[3.1.4.1]ундекан-8-он	0.832	476.4	(VII)	F4.7
203	2-Циклопропил-7-{5-[(R)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-5-окса-7-аза-спиро[3.4]октан-6-он	0.822	476.4	(VII) затем (IX)	F4.8
204	7-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2,2-диметил-5-окса-7-аза-спиро[3.4]октан-6-он	0.807	464.4	(VII)	F4.9
205	1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-4-фенил-пирролидин-2-он	0.771	470.4	(VII)	-
206	1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-пирролидин-2-он	0.595	394.4	(V) затем (XIV)	-
207	1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-4-изопропил-пирролидин-2-он	0.749	436.5	(VII)	-
208	1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-3-изопропил-пирролидин-2-он	0.749	436.5	(VII)	-
209	1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-4,4-диметил-пирролидин-2-он	0.689	422.5	(VII)	-
210	5-(5-((R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)(гидрокси)(4-изопропил-фенил)метил)пиридин-3-ил)гексагидро-4H-фуро[2,3-c]пиррол-4-он (смесь диастереомеров)	0.594	436.4	(VII)	-
211	2-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-аза-спиро[4.4]нонан-3-он	0.758	448.5	(VII)	-
212	6-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-6-аза-спиро[3.4]октан-5-он	0.721	434.4	(VII)	-
213	2-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-8-окса-2-аза-спиро[4.5]декан-3-он	0.614	464.4	(VII)	-
214	1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-3-(тетрагидро-пиран-4-ил)-пирролидин-2-он	0.66	478.5	(VII) затем (IX)	-
215	2-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-	0.801	462.5	(VII) затем	-

№ примера	Название	By	$[M+H]^+$	Преп. ЖХ-МС	(F4)
	пиридин-3-ил}-2-аза-спиро[4.5]декан-1-он			(XIV)	
216	2-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-8-окса-2-аза-спиро[4.5]декан-1-он	0.631	464.4	((VII) затем (IX)	-
217	(S)-1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-4-изобутил-пирролидин-2-он	0.811	450.5	((VII) затем (XIV)	-
218	4-Циклопропил-1-{5-[(R)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-пирролидин-2-он	0.72	434.4	(VI) затем (IX)	-
219	1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-4-трифторметил-пирролидин-2-он	0.703	462.4	(VI) затем (IX)	-
220	1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-3-(2-метокси-этил)-пирролидин-2-он	0.656	452.4	(VI) затем (IX)	-
221	1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-4-(2-метокси-этил)-пирролидин-2-он	0.646	452.5	(VI) затем (IX)	F3.1 = F4.10

Пример 222: 1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридазин-3-ил}-пирролидин-2-он

Указанное в заголовке соединение синтезировали, исходя из Примера F1.6 и 2-пирролидона, и следуя процедуре, описанной в Примере 167 стадия 167.1. Сырое вещество очищали с помощью преп. ЖХ-МС (IX). ЖХ-МС (A): By = 0,68 мин; $[M+H]^+$: 395.19.

Пример 223: (1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[5-((R)-3-изопропил-пирролидин-1-ил)-пиридин-3-ил]-метанол

223.1. трет-Бутиловый эфир 3-гидрокси-3-изопропенил-пирролидин-1-карбоновой кислоты

К раствору N-Boc-3-пирролидинона (1 г) в ТГФ (7 мл) добавляли при КТ бромид изопропенилмагния в ТГФ (0.5М, 11.7 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 1 мин. при 70°C, давали остыть до КТ, выливали в водн. нас. раствор NH_4Cl и экстрагировали посредством ЭА. Орг. слои сушили ($MgSO_4$), отфильтровывали и выпаривали досуха. Полученное сырое вещество очищали с помощью КХ (Biotage, SNAP 50 г, растворитель A: Геп; растворитель B: ЭА; градиент в % B: 30 на 3CV, от 30 до 50 на 3CV, 50 на 2CV) с получением

249 мг указанного в заголовке соединения в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (A): By = 0,78 мин; $[M+H]^+$: 228.20

223.2. трет-Бутиловый эфир 3-Изопропил-пирролидин-1-карбоновой кислоты

Смесь Примера 223.1 (243 мг) и Pd/C (10% мас./мас., 50% воды, 113 мг) в MeOH (3.5 мл) перемешивали в течение 1 ч. 30 мин. при КТ в атмосфере водорода, отфильтровывали и выпаривали досуха. Полученное сырое вещество очищали с помощью КХ (Biotage, SNAP 10 г, растворитель A: Геп; растворитель B: ЭА; градиент в % B: 10 на 2CV, от 10 до 50 на 10CV, 50 на 2CV) с получением 50 мг указанного в заголовке соединения в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (A): By = 1,02 мин; $[M+H]^+$: 214.36.

223.3. 3-Изопропил-пирролидин, гидрохлоридная соль

Смесь Примера 223.2 (47 мг) в HCl в диоксане (4M, 0.5 мл) перемешивали в течение 1 ч. при КТ и выпаривали досуха в ВВ с получением 38 мг указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС (A): By = 0,42 мин; $[M+H]^+$: 114.28.

223.4. (1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[5-((R)-3-изопропил-пирролидин-1-ил)-пиридин-3-ил]-метанол

Пример F1.2 (50 мг) и Пример 223.3 (20.2 мг) растворяли в толуоле (1 мл), XantPhos (3.83 мг), добавляли $Pd_2(dba)_3$ (6.06 мг) и NaOtBu (27.4 мг) и полученную смесь перемешивали в течение 18 ч. при 100°C. Реакционную смесь оставляли остыть до КТ, отфильтровывали и выпаривали досуха. Остаток очищали с помощью преп. ЖХ-МС (VII) затем с помощью преп. ЖХ-МС (IX) с получением 6 мг указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (B): By = 0,665 мин; $[M+H]^+$: 422.5.

Пример 224 - Пример 244 синтезировали из соответствующего аминного реагента и соединения формулы (F1), и следуя процедуре, описанной в Примере 223 стадия 223.4. Соединения формулы (F1), условия преп. ЖХ-МС и данные ЖХ-МС перечислены в таблице ниже. Используемые условия ЖХ-МС представляли собой ЖХ-МС (B).

№ примера	Название	By	$[M+H]^+$	Преп. ЖХ-МС	(F1)
224	(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-[5-((2R,6S)-2,6-диметил-морфолин-4-ил)-пиридин-3-ил]-(4-изопропил-фенил)-метанол	0.577	424.4	(VI)	F1.2

№ примера	Название	By	$[M+H]^+$	Преп. ЖХ-МС	(F1)
225	(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[5-(6-окса-3-аза-бицикло[3.1.1]гепт-3-ил)-пиридин-3-ил]-метанол	0.439	408.4	(V)	F1.2
226	(R)-[5-((3R,4S)-3,4-Дифтор-пирролидин-1-ил)-пиридин-3-ил]-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-метанол	0.526	416.4	(VII)	F1.2
227	(R)-[5-((3S,4S)-3,4-Дифтор-пирролидин-1-ил)-пиридин-3-ил]-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-метанол	0.522	416.4	(VII)	F1.2
228	(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-[5-((2S,6S)-2,6-диметил-морфолин-4-ил)-пиридин-3-ил]-(4-изопропил-фенил)-метанол	0.556	424.4	(IX) затем (V)	F1.2
229	(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-[5-((2R,6R)-2,6-диметил-морфолин-4-ил)-пиридин-3-ил]-(4-изопропил-фенил)-метанол	0.556	424.4	(IX) затем (V)	F1.2
230	(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-{5-[3-(3-метил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пирролидин-1-ил]-пиридин-3-ил}-метанол	0.531	462.4	(IX) затем (V)	F1.2
231	(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-{5-[3-(4-метил-тиазол-2-ил)-пирролидин-1-ил]-пиридин-3-ил}-метанол	0.589	477.4	(IX)	F1.2
232	(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[5-(3-фенил-пирролидин-1-ил)-пиридин-3-ил]-метанол	0.68	456.5	(XIV)	F1.2
233	(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-[5-(3,3-диметил-пирролидин-1-ил)-пиридин-3-ил]-(4-изопропил-фенил)-метанол	0.6	408.5	(XIV)	F1.2
234	(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[(1S,4S)-5-(2-окса-5-аза-бицикло[2.2.1]гепт-5-ил)-пиридин-3-ил]-метанол	0.454	408.4	(VI)	F1.2
235	(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[5-(2,2,6,6-тетрафтор-морфолин-4-ил)-пиридин-3-ил]-метанол	0.752	468.4	(XV)	F1.2
236	(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[5-((R)-2-метоксиметил-морфолин-4-ил)-пиридин-3-ил]-метанол	0.527	440.5	(VI) затем (IX)	F1.2
237	(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[5-((S)-2-метоксиметил-морфолин-4-ил)-пиридин-3-ил]-метанол	0.528	440.5	(VI) затем (IX)	F1.2
238	(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[5-(3-трифторметил-пирролидин-1-ил)-пиридин-3-ил]-метанол	0.613	448	(XV) затем (IX)	F1.2
239	(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[(1R,4R)-5-(2-окса-5-аза-бицикло[2.2.1]гепт-5-ил)-пиридин-3-ил]-метанол	0.451	408.4	(VI) затем (IX)	F1.2

№ примера	Название	By	$[M+H]^+$	Преп. ЖХ-МС	(F1)
240	(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[(1S,5R)-5-(8-окса-3-аза-бицикло[3.2.1]окт-3-ил)-пиридин-3-ил]-метанол	0.515	422.4	(VI) затем (IX)	F1.2
241	(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-[(1S,4S)-5-(2-окса-5-аза-бицикло[2.2.1]гепт-5-ил)-пиридин-3-ил]-[4-(1-трифторметил-циклопропил)-фенил]-метанол	0.504	474.4	(VI)	F1.8
242	(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-этил-фенил)-(5-пирролидин-1-ил-пиридин-3-ил)-метанол	0.462	366.4	(VI)	F1.10
243	(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-этил-фенил)-[5-(6-окса-3-аза-бицикло[3.1.1]гепт-3-ил)-пиридин-3-ил]-метанол	0.392	394.4	(V)	F1.10
244	(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-этил-фенил)-[(1S,4S)-5-(2-окса-5-аза-бицикло[2.2.1]гепт-5-ил)-пиридин-3-ил]-метанол	0.405	394.4	(V)	F1.10

Пример 245: (R)-(5-Бензилокси-пиридин-3-ил)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-метанол

Указанное в заголовке соединение синтезировали следуя четырехстадийной процедуре, описанной в Примере G1.2, стадия G1.2.1 - стадия G1.2.4. ЖХ-МС (B): By = 0,783 мин; $[M+H]^+$: 417.40.

Пример 246: (1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[5-(2-пиридин-2-ил-этокси)-пиридин-3-ил]-метанол

К раствору соединения Примера G1.1 (30 мг) и 2-(2-гидроксиэтил)пиридин (19.3 мкл) в толуоле (1 мл) добавляли цианометилтрибутилфосфоран (44,4 мг). Реакционную смесь перемешивали в течение 23 ч. при 110°C и выпаривали досуха. Остаток очищали с помощью преп. ЖХ-МС (VI) затем с помощью преп. ЖХ-МС (IX) с получением 8 мг указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХ-МС (B): By = 0,532 мин; $[M+H]^+$: 432.40.

Пример 247 - Пример 259 синтезировали из соответствующего соединения формулы (G1) и (G2), и следуя процедуре, описанной в Примере 246. Соединения формулы (G1), условия преп. ЖХ-МС и данные ЖХ-МС перечислены в таблице ниже. Используемые условия ЖХ-МС представляли собой ЖХ-МС (B).

№ примера	Название	By	$[M+H]^+$	Преп. ЖХ-МС	(G1)
247	(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[5-(2-метокси-этокси)-пиридин-3-ил]-метанол	0.606	385.2	(VI) затем (IX)	G1.1
248	(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[5-(оксетан-3-илметокси)-пиридин-3-ил]-метанол	0.585	397.2	(VI) затем (IX)	G1.1
249	3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-илокси}-пропан-1-ол	0.546	385.4	(XIII)	G1.2
250	(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(5-изопропокси-пиридин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-метанол	0.685	369.4	(XIII)	G1.2
251	(R)-(5-Циклогексилокси-пиридин-3-ил)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-метанол	0.813	409.4	(XIII)	G1.2
252	1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-илокси}-2-метил-пропан-2-ол	0.386	399.3	(XIII)	G1.2
253	(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[5-(3-метокси-циклопентилокси)-пиридин-3-ил]-метанол	0.698	425.5	(XIII)	G1.2
254	(R)-[5-(3-Циклопропил-[1,2,4]оксадиазол-5-илметокси)-пиридин-3-ил]-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-метанол	0.726	449.3	(XIII)	G1.2
255	(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-{5-[2-(3,5-диметил-[1,2,4]триазол-1-ил)-этокси]-пиридин-3-ил}-(4-изопропил-фенил)-метанол	0.553	450.5	(V)	G1.2
256	4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-илокси}-2-метил-бутан-2-ол	0.622	413.4	(XIII)	G1.2
257	(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-(5-метокси-пиридин-3-ил)-метанол	0.584	341.3	(XIII)	G1.2
258	(R)-[5-(2-Бензилокси-этокси)-пиридин-3-ил]-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-метанол	0.792	461.5	(VIII)	G1.2
259	(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[5-(тетрагидро-пиран-4-илокси)-пиридин-3-ил]-метанол	0.630	411.2	(IX)	G1.2

Пример 260: 2-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-илокси}-этанол

Смесь Примера 258 (9 мг) и $Pd(OH)_2/C$ (20%, 0,686 мг) в MeOH (0,5 мл) перемешивали в течение 55 ч. при КТ в атмосфере водорода, отфильтровывали и выпаривали досуха. Полученное сырое вещество повторно растворяли в MeOH (0,5 мл), добавляли такое же количество $Pd(OH)_2/C$, и полученную смесь перемешивали в течение 21 ч. при КТ в атмосфере водорода, отфильтровывали,

выпаривали досуха и очищали с помощью преп. ЖХ-МС (V) с получением 1 мг указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (B): By = 0,512 мин; $[M+H]^+$: 371.40.

Пример 261: 4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-илокси}-циклогексанол

261.1. (R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-[5-(1,4-диокса-спиро[4.5]дец-8-илокси)-пиридин-3-ил]-(4-изопропил-фенил)-метанол

Указанное в заголовке соединение синтезировали из 1,4-диоксаспиро[4,5]декан-8-ол и Пример G1.2, и следуя процедуре, описанной в Примере 246. Сырое вещество очищали с помощью преп. ЖХ-МС (VI). ЖХ-МС (A): By = 0,69 мин; $[M+H]^+$: 467.18.

261.2 4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-илокси}-циклогексанон

В ледяной раствор соединения Примера 261.1 (58 мг) в диоксане (0.6 мл) добавляли H_2SO_4 (0.12 мл) и воду (0,12 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 4 ч. при 0°C, подщелачивали посредством водн. нас. раствора $NaHCO_3$, разбавляли водой и экстрагировали посредством ДХМ. Орг. фазы сушили ($MgSO_4$), отфильтровывали и выпаривали досуха с получением 31 мг указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (A): By = 0,65 мин; $[M+H]^+$: 423.19.

261.3 4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-илокси}-циклогексанол

В ледяной раствор соединения Примера 261.2 (10 мг) в MeOH (0.3 мл) добавляли $NaBH_4$ (0.94 мг). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. при 0°C, гасили посредством воды и экстрагировали посредством ДХМ. Орг. фазы сушили ($MgSO_4$), отфильтровывали, выпаривали досуха и очищали с помощью преп. ЖХ-МС (V) с получением 5 мг указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (A): By = 0,61 мин; $[M+H]^+$: 425.22.

Пример 262: 4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-илокси}-1-метил-циклогексанол

К раствору соединения Примера 261.2 (16 мг) в ТГФ (0.5 мл) добавляли по каплям бромид метилмагния в Et_2O (3M, 44.3 мкл). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. 25 мин. при КТ, гасили посредством водн. нас. NH_4Cl раствор и экстрагировали посредством ДХМ. Орг. слои сушили ($MgSO_4$),

отфильтровывали и выпаривали досуха. Полученное сырое вещество очищали с помощью преп. ЖХ-МС (VI) с получением 7 мг указанного в заголовке соединения в виде порошка белого цвета. ЖХ-МС (A): By = 0,63 мин; $[M+H]^+$: 439.22.

Пример 263 - **Пример 265** синтезировали исходя из Примера B2.1 и соответствующего производного брома формулы (A5), и следуя процедуре, описанной в Примере A7.1 стадия A7.1.1. Условия преп. ЖХ-МС и данные ЖХ-МС Примера 263 - Примера 265 перечислены в таблице ниже. Используемые условия ЖХ-МС представляли собой ЖХ-МС (A).

№ примера	Название	By	$[M+H]^+$	Преп. ЖХ-МС
263	(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(2-феноксипиримидин-5-ил)-(4-трифторметокси-фенил)-метанол	0.77	446.21	(VI)
264	(6-Бензилокси-пиридин-3-ил)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-(4-трифторметокси-фенил)-метанол	0.87	459.13	(VIII)
265	(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(5-пиразол-1-ил-пиридин-3-ил)-(4-трифторметокси-фенил)-метанол	0.73	419.19	(VI) затем (V)

Пример 266: (1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(6-фтор-5-пирролидин-1-ил-пиридин-3-ил)-(4-трифторметокси-фенил)-метанол

266.1. 5-Бром-2-фтор-3-пирролидин-1-ил-пиридин

В ледяной раствор 3-амино-5-бром-2-фторпиридина (200 мг) в ТГФ (4 мл) и MeOH (4 мл) добавляли H_2SO_4 (222 мкл) в воде (1.78 мл), затем 2,5-диметокситетрагидрофуран (403 мкл) и в конце $NaBH_4$ порциями (115 мг). Полученную смесь перемешивали в течение 21 ч. при КТ, разбавляли водой и подщелачивали посредством водн. нас. $NaHCO_3$ раствор. Орг. слой промывали посредством воды и рассола, сушили ($MgSO_4$), отфильтровывали и выпаривали досуха. Остаток очищали с помощью КХ (Biotage, SNAP 10 г, растворитель A: Геп; растворитель B: ЭА; градиент в % B: 0 на 1CV, от 0 до 10 на 6CV, 10 на 2CV), а затем с помощью преп. ЖХ-МС (VII) с получением 31 мг указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (A): By = 0,99 мин; $[M+H]^+$: 245.21.

266.2. (1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(6-фтор-5-пирролидин-1-ил-пиридин-3-ил)-(4-трифторметокси-фенил)-метанол

Указанное в заголовке соединение синтезировали, исходя из Примера B2.1 (34 мг) и Пример 266.1 (30.5 мг), и следуя процедуре, описанной в Примере A7.1 стадия A7.1.1. Сырое вещество очищали с помощью преп. ЖХ-МС (VII) затем с

помощью преп. ЖХ-МС (XIV) с получением 4 мг указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (B): By = 0,803 мин; $[M+H]^+$: 440.40.

Пример 267: 5-[(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-трифторметокси-фенил)-метил]-3-пирролидин-1-ил-пиридин-2-карбонитрил

267.1. 5-Бром-3-пирролидин-1-ил-пиридин-2-карбонитрил

К раствору 5-бром-3-фторпиколинонитрила (186 мг) в ТГФ (4.5 мл) добавляли DIPEA (317 мкл) и пирролидин (77.6 мкл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при КТ, разбавляли с ЭА и промывали посредством воды и рассола. Орг. фазы сушили ($MgSO_4$), отфильтровывали и выпаривали досуха. Остаток очищали с помощью КХ (Biotage, snap10 г, растворитель А: Геп; растворитель В: ЭА; градиент в % В: 10 на 2CV, от 10 до 30 на 3CV, 30 на 2CV) с получением 223 мг указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (A): By = 0,93 мин; $[M+H]^+$: 252.19.

267.2. 5-[(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-трифторметокси-фенил)-метил]-3-пирролидин-1-ил-пиридин-2-карбонитрил

Указанное в заголовке соединение синтезировали, исходя из Примера B2.1 (50 мг) и Пример 267.1 (46.1 мг), следуя процедуре, описанной в Примере A7.1 стадия A7.1.1. Сырое вещество очищали с помощью преп. ЖХ-МС (VI) с получением 2 мг указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (A): By = 0,82 мин; $[M+H]^+$: 447.26.

Пример 268: (1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-[6-(тетрагидро-пиран-4-илокси)-пиридин-3-ил]-(4-трифторметокси-фенил)-метанол

268.1. 5-Бром-2-(тетрагидро-пиран-4-илокси)-пиридин

К раствору 5-бром-2-хлорпиридина (250 мг) в ТГФ (1,5 мл) добавляли KOtBu (152 мг) и тетрагидро-4-пиранол (132 мкл) и полученный раствор перемешивали в условиях микроволн в течение 3 мин. при 120°C. Реакционную смесь разбавляли с ЭА и промывали посредством воды и рассола. Орг. фазы сушили ($MgSO_4$), отфильтровывали и выпаривали досуха. Остаток очищали с помощью КХ (Biotage, SNAP 10 г, растворитель А: Геп; растворитель В: ЭА; градиент в % В: 5 на 2CV, от 5 до 10 на 2CV, 10 на 2CV) с получением 240 мг указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (A): By = 0,89 мин; $[M+H]^+$: 260.16.

268.2. (1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-[6-(тетрагидро-пиран-4-илокси)-пиридин-3-ил]-(4-трифторметокси-фенил)-метанол

Указанное в заголовке соединение синтезировали, исходя из Примера B2.1 (50 мг) и Пример 268.1 (104 мг), и следуя процедуре, описанной в Примере A7.1 стадия A7.1.1. Сырое вещество очищали с помощью преп. ЖХ-МС (VI) затем Преп. ЖХ-МС (IX) с получением 7 мг указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (A): By = 0,77 мин; $[M+H]^+$: 453.14.

Пример 269: (1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-[6-(оксетан-3-илметокси)-пиридин-3-ил]-(4-трифторметокси-фенил)-метанол

Указанное в заголовке соединение (11 мг, твердого вещества белого цвета) синтезировали, следуя двухстадийной процедуре, описанной в Примере 268, с использованием оксетан-3-ил-метанола вместо тетрагидро-4-пиранола. Сырое вещество очищали с помощью преп. ЖХ-МС (VI) с получением 11 мг указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (A): By = 0,73 мин; $[M+H]^+$: 439.16.

Пример 270: (1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[5-(4-метил-тиазол-2-ил)-пиридин-3-ил]-метанол

270.1. 3-Бром-5-(4-метил-тиазол-2-ил)-пиридин

Суспензию 5-бромпиридин-3-карботиоамида (150 мг) и хлорацетона (66 мкл) в EtOH (5 мл) перемешивали в течение 5 дней при 80°C и выпаривали досуха. Полученный остаток очищали с помощью КХ (Biotage, SNAP 10 г, растворитель A: Геп; растворитель B: ЭА; градиент в % B: 10 на 2CV, от 10 до 30 на 2CV, 30 на 2CV) с получением 121 мг указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС (A): By = 0,89 мин; $[M+H]^+$: 257.13.

270.2. (1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[5-(4-метил-тиазол-2-ил)-пиридин-3-ил]-метанол

Указанное в заголовке соединение синтезировали, исходя из Примера B2.2 (50 мг) и Пример 270.1 (71.7 мг), и следуя процедуре, описанной в Примере A7.1 стадия A7.1.1. Сырое вещество очищали с помощью преп. ЖХ-МС (VII) затем Преп. ЖХ-МС (IX) с получением 5 мг указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (A): By = 0,79 мин; $[M+H]^+$: 408.32.

Пример 271: (1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[5-(5-метил-тиазол-2-ил)-пиридин-3-ил]-метанол

271.1. 3-Бром-5-(5-метил-тиазол-2-ил)-пиридин

Суспензию 5-бромпиридин-3-карботиоамида (150 мг) и 2-бром-1,1-диэтоксипропана (139 мг) в AcOH (1.5 мл) перемешивали в течение 4 ч. при 120°C и выпаривали досуха. Полученный остаток ресуспендировали в водн. нас. $NaHCO_3$ раствор. Орг. слои промывали посредством воды и рассола, сушили ($MgSO_4$), отфильтровывали и выпаривали досуха. Полученное сырое вещество очищали с помощью КХ (Biotage, SNAP 10г, растворитель A: Геп; растворитель B: ЭА; градиент в % B: 10 на 2CV, от 10 до 30 на 2CV, 30 на 2CV) с получением 82 мг указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС (A): By = 0,92 мин; $[M+H]^+$: 257.13.

271.2. (1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[5-(5-метил-тиазол-2-ил)-пиридин-3-ил]-метанол

Указанное в заголовке соединение синтезировали, исходя из Примера B2.2 (50 мг) и Пример 271.1 (71.7 мг), и следуя процедуре, описанной в Примере A7.1 стадия A7.1.1. Сырое вещество очищали с помощью преп. ЖХ-МС (VII) затем Преп. ЖХ-МС (XIV) с получением 5 мг указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (B): By = 0,734 мин; $[M+H]^+$: 408.4.

Пример 272: (1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-(2-метокси-пиримидин-5-ил)-метанол

Указанное в заголовке соединение синтезировали, исходя из Примера B2.2 (50 мг) и 5-бром-2-метоксипиримидина (41.7 мг), и следуя процедуре, описанной в Примере A7.1 стадия A7.1.1. Сырое вещество очищали с помощью преп. ЖХ-МС (VI) затем Преп. ЖХ-МС (IX) с получением 2 мг указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (A): By = 0,80 мин; $[M+H]^+$: 342.19.

Пример 273: (S)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-(2-пирролидин-1-ил-пиридин-4-ил)-метанол

273.1. (1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-(2-пирролидин-1-ил-пиридин-4-ил)-метанол

Пример F1.5 (75 мг) и пирролидин (100 мкл) растворяли в диоксане (1 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 20 ч. при 110°C. Добавляли пирролидин (100 мкл) и смесь перемешивали в течение 70 ч. при 110°C. Смеси давали остыть, разбавляли с MeCN и очищали с помощью преп. ЖХ-МС (XIV).

Растворитель из собранных фракций выпаривали и полученный водн. слой подщелачивали посредством 1М раствора NaOH и экстрагировали посредством ЭА. Орг. слои промывали посредством рассол, сушили ($MgSO_4$), отфильтровывали и выпаривали досуха. Остаток очищали с помощью преп. ЖХ-МС (VII) с получением 17.7 мг указанного в заголовке соединения в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (B): By = 0,58 мин; $[M+H]^+$: 380.27.

273.2 (S)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-(2-пирролидин-1-ил-пиридин-4-ил)-метанол

Указанное в заголовке соединение (9 мг) получали с помощью преп. хиральной СФХ (IX) Примера 273.1 (17.7 мг). ЖХ-МС (A): By = 0,58 мин; $[M+H]^+$: 380.22; Хиральная СФХ (J): 2,8 мин.

Пример 274 - Пример 276 синтезировали, исходя из соответствующего амин reagent формулы (F2), и следуя процедуре, описанной в Примере 273, стадия 273.1, но с использованием различных растворителей и оснований, которые перечислены в таблице ниже. Условия преп. ЖХ-МС и данные ЖХ-МС Примера 274 - Примера 276 перечислены в таблице ниже. Используемые условия ЖХ-МС представляли собой ЖХ-МС (A).

№ примера	Название	By	$[M+H]^+$	Преп. ЖХ-МС	Растворитель основание
274	(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-[2-((R)-2-гидроксиметил-пирролидин-1-ил)-пиридин-4-ил]-(4-изопропил-фенил)-метанол	0.56	410.33	(XV) затем (IX)	NMP DIPEA
275	(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-(3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,2']бипиридинил-4'-ил)-метанол	0.64	394.32	(XV)	n-Бутанол DIPEA
276	(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-(2-морфолин-4-ил-пиридин-4-ил)-метанол	0.59	396.32	(XV)	NMP нисколько

Пример 277: (S)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[2-(тетрагидро-пиран-4-илметокси)-пиридин-4-ил]-метанол

Пример F1.5 (35 мг) и тетрагидро-2H-пиран-4-ил-метанол (52 мг) растворяли в диоксане (1 мл) и добавляли NaH (60% в минеральном масле, 17.1 мг). Реакционную смесь перемешивали в течение 7 ч. при 100°C. Добавляли ДМФА (1 мл) и смесь перемешивали в течение 72 ч. при 130°C. После охлаждения до КТ, смесь разбавляли с MeCN/вода и очищали с помощью преп.

ЖХ-МС (IX), чтобы получить указанное в заголовке соединение (4.5 мг) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (A): By = 0,78 мин; $[M+H]^+$: 425.31.

Пример 278: (S)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[2-(2-метокси-этокси)-пиридин-4-ил]-метанол

Указанное в заголовке соединение (7,4 мг, твердого вещества белого цвета) получали, следуя процедуре, описанной в Примере 277, и с использованием 2-метокси-этанола вместо тетрагидро-2H-пиран-4-ил-метанола. ЖХ-МС (A): By = 0,74 мин; $[M+H]^+$: 385.14.

Пример 279: (S)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(2-этил-пиридин-4-ил)-(4-изопропил-фенил)-метанол

К раствору соединения Примера F1.5 (30 мг) в диоксане (0.5 мл) добавляли раствор диэтилцинка в толуоле (15%, 104 мкл) и $Pd(dppf)Cl_2$ (1.12 мг), и смесь перемешивали в течение 5 ч. 30 мин. при 70°C. Снова добавляли раствор диэтилцинка в толуоле (15%, 104 мкл), и смесь дополнительно перемешивали в течение 6 ч. 30 мин. при 70°C. Реакционную смесь гасили осторожным добавлением воды, разбавляли с MeOH и отфильтровывали. Полученное сырое вещество очищали с помощью преп. ЖХ-МС (V) затем с помощью преп. ЖХ-МС (XIV) с получением 1,3 мг указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (A): By = 0,54 мин; $[M+H]^+$: 339.25.

Пример 280: (S)-(2-Циклопентил-пиридин-4-ил)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-метанол

280.1. (S)-(2-Циклопент-1-енил-пиридин-4-ил)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-метанол

К раствору соединения Примера F1.5 (50 мг) и циклопентен-1-ил-бороновой кислоты (16.1 мг) в MeCN (0.5 мл) добавляли Na_2CO_3 (1M, 0,5 мл) и $Pd(PPh)_3Cl_2$ (4.49 мг), и смесь перемешивали в течение 3 ч. 30 мин. при 80°C. Реакционную смесь охлаждали до КТ, разбавляли с MeOH, отфильтровывали и очищали с помощью преп. ЖХ-МС (V) с получением 30 мг указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (A): By = 0,63 мин; $[M+H]^+$: 377.33.

280.2. (S)-(2-Циклопентил-пиридин-4-ил)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-метанол

Указанное в заголовке соединение (23 мг, твердого вещества белого цвета) синтезировали исходя из Примера 280.1 (27 мг), и следуя процедуре, описанной в Примере 48. ЖХ-МС (A): By = 0,62 мин; $[M+H]^+$: 379.35.

Пример 281: (R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(5-пирролидин-1-ил-пиридин-3-ил)-(4-трифторметил-фенил)-метанол

281.1. трет-Бутиловый эфир 3-[Гидрокси-(5-пирролидин-1-ил-пиридин-3-ил)-(4-трифторметил-фенил)-метил]-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты

Указанное в заголовке соединение синтезировали, исходя из Примера A4.5 (1.13 г) и 3-бром-5-пирролидинопиридина (990 мг), и следуя процедуре, описанной в Примере A7.1, стадия A7.1.1. Сырое вещество очищали с помощью преп. ЖХ-МС (IV) с получением 480 мг указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (A): By = 0,89 мин; $[M+H]^+$: 492.32.

281.2. 3-[(R)-Гидрокси-(5-пирролидин-1-ил-пиридин-3-ил)-(4-трифторметил-фенил)-метил]-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир

Указанное в заголовке соединение получали с помощью преп. хиральной СФХ (II) Примера 281.1. ЖХ-МС (A): By = 0,87 мин; $[M+H]^+$: 492.29; Хиральная СФХ (H): 3,0 мин.

281.3. (R)-(3-Метил-азетидин-3-ил)-(5-пирролидин-1-ил-пиридин-3-ил)-(4-трифторметил-фенил)-метанол, гидрохлоридная соль

Раствор соединения Примера 281.2 (215 мг) в HCl в диоксане (4M, 2 мл) перемешивали в течение 1 ч. 45 мин. Смесь выпаривали досуха с получением 210 мг указанного в заголовке соединения в виде оранжевого твердого вещества. ЖХ-МС (A): By = 0,60 мин; $[M+H]^+$: 392.33.

281.4. ((R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(5-пирролидин-1-ил-пиридин-3-ил)-(4-трифторметил-фенил)-метанол

Указанное в заголовке соединение синтезировали, исходя из Примера 281.3 (50 мг), и следуя процедуре, описанной в Примере B2.1 стадия B2.1.2 (16 мг, бесцветная смола). ЖХ-МС (B): By = 0,488 мин; $[M+H]^+$: 406.4.

Пример 282: (R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-[5-((R)-3-гидроксиметил-3-метил-пирролидин-1-ил)-пиридин-3-ил]-(4-изопропил-фенил)-метанол

282.1. (R)-3-Метил-пирролидин-3-карбоновой кислоты метиловый эфир, гидрохлоридная соль

В ледяной раствор MeOH (20 мл) добавляли по каплям $SOCl_2$ (1 мл), а затем 3 мин. спустя (R)-3-метил-пирролидин-3-карбоновую кислоту (500 мг) и полученную суспензию перемешивали в течение 65 ч. при КТ. Реакционную смесь выпаривали досуха с получением 784 мг указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС (A): By = 0,31 мин; $[M+H]^+$: 144.27.

282.2. 1-трет-Бутиловый эфир 3-метиловый эфир (R)-3-метил-пирролидин-1,3-дикарбоновой кислоты

К раствору соединения Примера 282.1 (768 мг) в ДХМ (30 мл) были последовательно добавлены TEA (1.79 мл) и Boc_2O (952 мг). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. 10 мин. при КТ, разбавляли водой и экстрагировали посредством ДХМ. Орг. слои сушили ($MgSO_4$), отфильтровывали, и выпаривали досуха с получением 832 мг указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла. ЖХ-МС (A): By = 0,87 мин; $[M+H]^+$: 244.34.

282.3. (R)-3-Гидроксиметил-3-метил-пирролидин-1-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир

В ледяной раствор соединения Примера 282.2 (820 мг) в ТГФ (30 мл) добавляли $LiAlH_4$ в ТГФ (2M, 1.01 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. при 0°C, осторожно гасили посредством ледяной воды, затем водн. нас. раствором $NaHCO_3$, и экстрагировали посредством ЭА. Орг. слои промывали посредством воды и рассола, сушили ($MgSO_4$), отфильтровывали, и выпаривали досуха с получением 716 мг указанного в заголовке соединения в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (A): By = 0,72 мин; $[M+H]^+$: 216.22.

282.4. ((R)-3-Метил-пирролидин-3-ил)-метанол, гидрохлоридная соль

Раствор соединения Примера 282.4 (715 мг) в HCl в диоксане (4M, 7 мл) перемешивали в течение 1 ч. 50 мин. при КТ и выпаривали досуха с получением 377 мг указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС (A): By = 0,2 мин; $[M+H]^+$: 116.30.

282.5. (R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-[5-((R)-3-гидроксиметил-3-метил-пирролидин-1-ил)-пиридин-3-ил]-(4-изопропил-фенил)-метанол

К раствору соединения Примера F1.2 (50 мг) и Пример 282.4 (97.4 мг) в ДМСО (1 мл), добавляли K_2CO_3 (54.1 мг), L-пролин (16.3 мг) и CuI (13.2 мг) и полученную смесь перемешивали в течение 44 ч. при 100°C, охлаждали до КТ, отфильтровывали и выпаривали досуха. Остаток очищали с помощью преп. ЖХ-

МС (IX) затем с помощью преп. ЖХ-МС (VI) с получением 14 мг указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (B): By = 0,475 мин; $[M+H]^+$: 424.4.

Пример 283: (R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-[5-((S)-3-фтор-пирролидин-1-ил)-пиридин-3-ил]-(4-изопропил-фенил)-метанол

К раствору соединения Примера F1.2 (50 мг) и (S)-(+)-3-фторпирролидина гидрохлорида (41.5 мг) в толуоле (1 мл) добавляли RuPhos (6.29 мг), $Pd_2(dba)_3$ (6.05 мг) и NaOtBu (57.1 мг). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. при 110°C, охлаждали до КТ, разбавляли водой и экстрагировали посредством ДХМ. Орг. слои сушили ($MgSO_4$) и выпаривали досуха. Остаток очищали с помощью преп. ЖХ-МС (VI) с получением 71 мг указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (B): By = 0,493 мин; $[M+H]^+$: 398.40.

Пример 284: (R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-{5-[4-(тетрагидро-пиран-4-ил)-[1,2,3]триазол-1-ил]-пиридин-3-ил}-метанол

К раствору соединения Примера F1.2 (50 мг) в EtOH (0,7 мл) добавляли 4-этинилоксан (70,7 мг), азид натрия (16.9 мг), (+)-натрия L-аскорбат (2.57 мг), N,N-диметилэтилендиамин (4,23 мкл) и CuI (4.92 мг). Полученную смесь перемешивали в течение 20 ч. 20 мин. при 90°C. Снова добавляли 4-этинилоксан (70.7 мг) и смесь перемешивали в течение 5 ч. 30 мин. при 90°C, разбавляли водой, MeOH и ДМФА, отфильтровывали и очищали с помощью преп. ЖХ-МС (VI) с получением 1 мг указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (B): By = 0,66 мин; $[M+H]^+$: 462.40.

Пример 285 - **Пример 288** синтезировали исходя из Примера F1.1 и соответствующего реактива бороновой кислоты формулы (F6), следуя процедуре, описанной в Примере 280, стадия 280.1. Условия преп. ЖХ-МС и данные ЖХ-МС перечислены в таблице ниже. Используемые условия ЖХ-МС представляли собой ЖХ-МС (A).

№ примера	Название	By	$[M+H]^+$	Преп. ЖХ-МС
285	(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-(5-метил-пиридин-3-ил)-метанол	0.55	325.31	(V)
286	(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(5-изопропенил-пиридин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-метанол	0.66	351.31	(VII)
287	(5-Циклопропил-пиридин-3-ил)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-метанол	0.62	351.28	(VII)

№ примера	Название	By	$[M+H]^+$	Преп. ЖХ-МС
288	(5-Циклопент-1-енил-пиридин-3-ил)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-метанол	0.71	377.36	(VII)

Пример 289: 3-{5-[(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-циклопент-2-енол

289.1. 3-{5-[(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-циклопент-2-енон

Указанное в заголовке соединение синтезировали, исходя из Примера F1.1 (250 мг) и 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопент-2-ен-1-она (140 мг), следуя процедуре, описанной в Примере 280 стадия 280.1. Сырое вещество очищали с помощью преп. ЖХ-МС (XIV) с получением 122 мг указанного в заголовке соединения в виде порошка не совсем белого цвета. ЖХ-МС (A): By = 0,7 мин; $[M+H]^+$: 391.32.

289.2 3-{5-[(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-циклопент-2-енол

К ледяной суспензии Примера 289.1 (122 мг) в ТГФ (18 мл) и MeOH (1.8 мл) добавляли $NaBH_4$ (47.3 мг) порциями, и полученную смесь перемешивали в течение 19 ч. 30 мин. при КТ. Добавляли $NaBH_4$ (47.3 мг) и смесь перемешивали в течение 3 ч. 30 мин. при КТ затем в течение 45 ч. при 40°C и в течение 6 ч. при 65°C. Добавляли $NaBH_4$ (23.6 мг) и смесь перемешивали в течение 18 ч. при 65°C. Реакционной смеси давали остыть до КТ, гасили посредством водн. нас. NH_4Cl и экстрагировали посредством ЭА. Орг. слои промывали посредством водн. нас. NH_4Cl и рассолом, сушили ($MgSO_4$), отфильтровывали, и выпаривали досуха. Остаток очищали с помощью преп. ЖХ-МС (IX) с получением 5 мг указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (B): By = 0,576 мин; $[M+H]^+$: 393.40.

Пример 290 - **Пример 293** синтезировали из соответствующего предшественника, следуя процедуре, описанной в Примере 48 и с использованием растворителей, которые перечислены в таблице ниже. Предшественники и данные ЖХ-МС перечислены в таблице ниже. Используемые условия ЖХ-МС представляли собой ЖХ-МС (B).

№ примера	Название	By	$[M+H]^+$	Предшественник	Растворитель
290	(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-(5-изопропил-пиридин-3-ил)-метанол	0.609	353.4	286	MeOH
291	(5-Циклопентил-пиридин-3-ил)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-метанол	0.691	379.4	288	EtOH
292	3-{5-[(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-циклопентанол	0.509	395.4	289	EtOH
293	(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-пиридин-3-ил-метанол	0.492	311.3	F1.2	EtOH

Пример 294: 3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-циклопент-2-енон

Указанное в заголовке соединение (182 мг, твердого вещества не совсем белого цвета) синтезировали, следуя процедуре, описанной в Примере 289 стадия 289.1, но исходя из Примера F1.2 (250 мг). Сырое вещество очищали с помощью преп. ЖХ-МС (V) затем с помощью преп. ЖХ-МС (IX). ЖХ-МС (B): By = 0,612 мин; $[M+H]^+$: 391.32.

Пример 295: 3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-1-метил-циклопент-2-енол

Указанное в заголовке соединение (18 мг, желтый порошок) синтезировали, исходя из Примера 294 (50 мг), и следуя процедуре, описанной в Примере 262. Сырое вещество очищали с помощью преп. ЖХ-МС (V). ЖХ-МС (B): By = 0,614 мин; $[M+H]^+$: 407.40.

Пример 296: (3S)-3-(5-((R)-(1,3-диметилазетидин-3-ил)(гидрокси)(4-изопропилфенил)метил)пиридин-3-ил)-1-метилциклопентан-1-ол

Указанное в заголовке соединение (смесь двух диастереомеров, 8 мг, порошок белого цвета) синтезировали, исходя из Примера 295 (22 мг), и следуя процедуре, описанной в Примере 48. Сырое вещество очищали с помощью преп. ЖХ-МС (VI). Хиральность при атоме углерода 3 циклопентильного кольца была условно отнесена к (S). Хиральность при атоме углерода 1 циклопентильного кольца не определена. ЖХ-МС (B): By = 0,531 мин; $[M+H]^+$: 409.5.

Пример 297: (3R)-3-(5-((R)-(1,3-диметилазетидин-3-ил)(гидрокси)(4-изопропилфенил)метил)пиридин-3-ил)-1-метилциклопентан-1-ол

Указанное в заголовке соединение (смесь двух диастереомеров, 5 мг, порошок белого цвета) было выделено в качестве второго элюирующего соединения из преп. ЖХ-МС (VI) Примера 296. Хиральность при атоме углерода 3 циклопентильного кольца была условно отнесена (R). Хиральность при атоме углерода 1 циклопентильного кольца не определена. ЖХ-МС (B): By = 0,558 мин; $[M+H]^+$: 409.5.

Пример 298: 3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-1-этил-циклопентанол

298.1. 3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-1-этил-циклопент-2-енол

Указанное в заголовке соединение (как смесь диастереомеров, 10 мг, порошок белого цвета) синтезировали, исходя из Примера 294 (64 мг) и раствор бромида этилмагния в ТГФ (1M, 513 мкл), следуя процедуре, описанной в Примере 262. Сырое вещество очищали с помощью преп. ЖХ-МС (VI). ЖХ-МС (A): By = 0,64 мин; $[M+H]^+$: 421.34.

298.2 3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-1-этил-циклопентанол

Указанное в заголовке соединение (10 мг, порошок белого цвета) синтезировали из Примера 298.1 (10 мг), и следуя процедуре, описанной в Примере 48. Сырое вещество очищали с помощью преп. ЖХ-МС (VI). ЖХ-МС (B): By = 0,584 мин; $[M+H]^+$: 423.50.

Пример 299: 3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-1-изопропил-циклопентанол

Указанное в заголовке соединение синтезировали, исходя из раствора бромида изопропилмагния в ТГФ, и следуя двухстадийной процедуре, описанной в Примере 298. ЖХ-МС (A): By = 0,67 мин; $[M+H]^+$: 437.40.

Пример 300: (R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[5-(4-метил-оксазол-2-ил)-пиридин-3-ил]-метанол

К раствору 4-метилоксазола (25 мг) в ТГФ (0.5 мл), охлажденном до -78°C добавляли по каплям *н*-BuLi в гексане (2.5M, 143 мкл), а затем $ZnCl_2$ в 2-метилтетрагидрофуране (1.9M, 235 мкл). Полученный раствор перемешивали в течение 5 мин. при КТ. Пример F1.2 (116 мг) и добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (35.1 мг), и смесь перемешивали в течение 18 ч. при 60°C, охлажденном до КТ, разбавляли с ЭА и промывали посредством воды и рассола. Орг. слои сушили ($MgSO_4$),

отфильтровывали и выпаривали досуха. Остаток очищали с помощью преп. ЖХ-МС (VI) с получением 14 мг указанного в заголовке соединения в виде порошка белого цвета. ЖХ-МС (B): By = 0,692 мин; $[M+H]^+$: 392.40.

Пример 301: (R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(5-этил-пиридин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-метанол

Указанное в заголовке соединение (8 мг, коричневое твердое вещество) синтезировали, исходя из Примера F1.2 (50 мг), следуя процедуре, описанной в Примере 279. Сырое вещество очищали с помощью преп. ЖХ-МС (VI). ЖХ-МС (A): By = 0,58 мин; $[M+H]^+$: 339.30.

Пример 302: (R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-(5-метил-пиридин-3-ил)-метанол

Указанное в заголовке соединение (14 мг, твердого вещества белого цвета) синтезировали, исходя из Примера F1.2 (50 мг) и метилбороновой кислоты (8,72 мг), следуя процедуре, описанной в Примере 280, стадия 280.1. Сырое вещество очищали с помощью преп. ЖХ-МС (VI) затем с помощью преп. ЖХ-МС (XXI). ЖХ-МС (A): By = 0,54 мин; [M+H]+: 325.33.

Пример 303: (R)-[5-(4,5-Дигидро-фуран-3-ил)-пиридин-3-ил]-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-метанол

К раствору соединения Примера F1.2 (50 мг) и пинаколового эфира 4,5-дигидрофуран-3-бороновой кислоты (52.5 мг) в диоксане (1 мл) и воде (0.25 мл) добавляли K_3PO_4 (81,8 мг) и комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино) ферроцен]дихлорпалладия (II) с ДХМ (21 мг), и полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. при 80°C. Затем ей давали остыть до КТ, разбавляли с MeCN и водой, и отфильтровывали. Полученный раствор очищали с помощью преп. ЖХ-МС (VI), затем с помощью преп. ЖХ-МС (IX) с получением 25 мг указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (B): By = 0,604 мин; $[M+H]^+$: 379.40.

Пример 304: (R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[5-(тетрагидро-фуран-3-ил)-пиридин-3-ил]-метанол

Пример 303 (21 мг) растворяли в EtOH с 1% толуолом (10 мл) и реакцию проводили в HCube®-Pro с картриджем 10% (мас./мас.) Pd/C (длина 7 см) при скорости потока 1,0 мл/мин, давлении водорода 3 бар и температуре 30°C. После завершения реакции растворитель выпаривали и остаток очищали с помощью

преп. ЖХ-МС (V) с получением 5,5 мг указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества. ЖХ-МС (B): By = 0,551 мин; $[M+H]^+$: 381.40.

Пример 305: 3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-бут-3-ен-1-ол

Указанное в заголовке соединение (35 мг, твердого вещества не совсем белого цвета) синтезировали, исходя из Примера F1.2 (50 мг) и пинаколового эфира 3-бутен-1-ол-3-бороновой кислоты (50.9 мг), и следуя процедуре, описанной в Примере 303. Сырое вещество очищали с помощью преп. ЖХ-МС (VI). ЖХ-МС (B): By = 0,561 мин; $[M+H]^+$: 381.40.

Пример 306: N-Циклопентил-5-[(R)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-никотинамид

306.1. трет-Бутиловый эфир 3-[(R)-(5-Циклопентилкарбамоил-пиридин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты

Смесь Примера E1.1 (50 мг), HATU (56.1 мг) и DIPEA (58.3 мкл) в ДХМ (0.6 мл) перемешивали при КТ в течение 15 мин. и добавляли циклопентиламин (14,7 мкл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч., гасили посредством водн. нас. $NaHCO_3$ и экстрагировали посредством ДХМ. Объединенные органические экстракты сушили ($MgSO_4$), отфильтровывали и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью преп. ЖХ-МС (VII), чтобы получить указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества белого цвета (45,5 мг). ЖХ-МС (A): By = 1,06 мин; $[M+H]^+$: 508.43.

306.2. N-Циклопентил-5-[(R)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-(3-метил-азетидин-3-ил)-метил]-никотинамид, гидрохлоридная соль

Раствор соединения Примера 306.1 (43 мг) в HCl в диоксане (4M, 0.21 мл) перемешивали при КТ в течение 2 ч.30, концентрировали в вакууме и сушили в ВВ с получением 37,6 мг указанного в заголовке соединения. ЖХ-МС (A): By = 0,72 мин; $[M+H]^+$: 408.26.

306.3. N-Циклопентил-5-[(R)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-никотинамид

Пример 306.3 получали, исходя из Примера 306.2 (37.6 мг) и следуя процедуре, описанной в Примере D1.1 стадия D1.1.5, с прямой фильтрацией реакционной смеси через шприцевой фильтр и очисткой с помощью преп. ЖХ-

МС (IX) с получением указанного в заголовке продукта в виде твердого белого вещества (29.2 мг). ЖХ-МС (B): By = 0,701 мин; $[M+H]^+$: 422.5.

Пример 307 и **Пример 308** синтезировали исходя из Примера E1.1 и соответствующего аминового реагента, и следуя трехстадийной процедуре, описанной в Примере 306. Методы преп. ЖХ-МС и данные ЖХ-МС перечислены в таблице ниже. Используемые условия ЖХ-МС представляли собой ЖХ-МС (B).

№ примера	Название	By	$[M+H]^+$	Преп. ЖХ-МС
307	{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-пирролидин-1-ил-метанон	0.622	408.4	(IX)
308	5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-N-(тетрагидро-пиран-4-ил)-никотинамид	0.591	438.4	(IX)

Пример 309: (1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-[4-(3-метокси-пропил)-фенил]-(5-пирролидин-1-ил-пиридин-3-ил)-метанол

309.1. трет-Бутиловый эфир 3-[(4-Бром-фенил)-гидрокси-(5-пирролидин-1-ил-пиридин-3-ил)-метил]-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты

Указанное в заголовке соединение (180 мг) получали, исходя из примера C1.1 (150 мг) и 1,4-дибромбензола (73.8 мкл), и следуя процедуре, описанной в Примере A4.1 стадия A4.1.2. ЖХ-МС (A): By = 0,88 мин; $[M+H]^+$: 502.28.

309.2. (4-Бром-фенил)-(3-метил-азетидин-3-ил)-(5-пирролидин-1-ил-пиридин-3-ил)-метанол, гидрохлоридная соль

Раствор соединения Примера 309.1 (175 мг) в HCl в диоксане (4M, 5 мл) перемешивали в течение 30 мин, при КТ и выпаривали досуха с получением 170 мг указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (A): By = 0,57 мин; $[M+H]^+$:402.03.

309.3. (4-Бром-фенил)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-(5-пирролидин-1-ил-пиридин-3-ил)-метанол

Указанное в заголовке соединение (138 мг, бежевое твердое вещество) синтезировали, исходя из Примера 309.2 (170 мг), и следуя процедуре, описанной в Примере B2.1 стадия B2.1.2. ЖХ-МС (A): By = 0,57 мин; $[M+H]^+$: 416.29.

309.4. (1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-[4-((E)-3-метокси-proренил)-фенил]-(5-пирролидин-1-ил-пиридин-3-ил)-метанол

Указанное в заголовке соединение (30 мг, твердого вещества белого цвета) синтезировали, исходя из Примера 309.3 (50 мг) и пинаколового эфира транс-3-метокси-1-пропенилбороновой кислоты (53,7 мкл), следуя процедуре, описанной в Примере 303. Сырое вещество очищали с помощью преп. ЖХ-МС (IX). ЖХ-МС (A): By = 0,57 мин; $[M+H]^+$: 408.43.

309.5. (1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-[4-(3-метокси-пропил)-фенил]-(5-пирролидин-1-ил-пиридин-3-ил)-метанол

Указанное в заголовке соединение (11 мг, желтое твердое вещество) синтезировали, исходя из Примера 309.4 (28 мг), и следуя процедуре, описанной в Примере 48. Сырое вещество очищали с помощью преп. ЖХ-МС (XIV). ЖХ-МС (B): By = 0,445 мин; $[M+H]^+$: 410.5.

Пример 310 и **Пример 311** синтезировали исходя из Примера 309.3 и соответствующего реагента бороновой кислоты, и следуя процедуре, описанной в Примере 303. Условия преп. ЖХ-МС и данные ЖХ-МС перечислены в таблице ниже. Используемые условия ЖХ-МС представляли собой ЖХ-МС (B).

№ примера	Название	By	$[M+H]^+$	Преп. ЖХ-МС
310	(R)-(4-Циклопропил-фенил)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-(5-пирролидин-1-ил-пиридин-3-ил)-метанол	0.468	378.2	(VII) затем (IX)
311	(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(5-пирролидин-1-ил-пиридин-3-ил)-p-tolyl-метанол	0.408	352.4	(VI) затем (IX)

Пример 312: *трет*-Бутиловый эфир 5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-3',4',5',6'-тетрагидро-2'H-[3,4']бипиридинил-1'-карбоновой кислоты

312.1. кислоты трет-Бутиловый эфир 5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-3',6'-дигидро-2'H-[3,4']бипиридинил-1'-карбоновой

Указанное в заголовке соединение синтезировали, исходя из Примера F1.2 (50 мг) и пинаколового эфира 3,6-дигидро-2H-пиридин-1-N-Boc-4-бороновой кислоты (81 мг), и следуя процедуре, описанной в Примере 303. Сырое вещество очищали с помощью преп. ЖХ-МС (V) с получением 33 мг указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (A): By = 0,76 мин; $[M+H]^+$: 492.34.

312.2. трет-Бутиловый эфир 5-[(R)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-3',4',5',6'-тетрагидро-2'H-[3,4']бипиридинил-1'-карбоновой кислоты

Указанное в заголовке соединение синтезировали из Примера 312.1 (30 мг) и следуя процедуре, описанной в Примере 48. Сырое вещество очищали с помощью преп. ЖХ-МС (XV) с получением 11 мг указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (B): By = 0,77 мин; $[M+H]^+$: 494.50.

Пример 313 и **Пример 314** синтезировали из Примера F1.2 и соответствующего боронового эфира следуя двухстадийной процедуре, описанной в Примере 312. Условия преп. ЖХ-МС и данные ЖХ-МС перечислены в таблице ниже. Используемые условия ЖХ-МС представляли собой ЖХ-МС (B).

№ примера	Название	By	$[M+H]^+$	Преп. ЖХ-МС
313	3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-пирролидин-1-карбоновой кислоты *трет*-бутиловый эфир	0.76	480.50	(XV)
314	(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[5-(тетрагидро-пиран-4-ил)-пиридин-3-ил]-метанол	0.556	395.40	нисколько

Пример 315: (R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-(3',4',5',6'-тетрагидро-2'H-[2,1';4',3"]терпиридин-5"-ил)-метанол

315.1. (R)-(3',6'-Дигидро-2'H-[2,1';4',3'']терпиридин-5''-ил)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-метанол

Указанное в заголовке соединение синтезировали, исходя из Примера F1.2 (43 мг) и 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2H-1,2'-бипиридина (32.6 мг), и следуя процедуре, описанной в Примере 303. Сырое вещество очищали с помощью преп. ЖХ-МС (XIII) с получением 35 мг указанного в заголовке соединения в виде порошка белого цвета. ЖХ-МС (A): By = 0,56 мин; $[M+H]^+$: 469.21.

315.2. (R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-(3',4',5',6'-тетрагидро-2'H-[2,1';4',3"]терпиридин-5"-ил)-метанол

Указанное в заголовке соединение синтезировали, исходя из Примера 315.1 (33 мг), и следуя процедуре, описанной в Примере 48, но с использованием

MeOH в качестве растворителя. Сырое вещество очищали с помощью преп. ЖХ-МС (XXI) с получением 6 мг указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (B): By = 0,466 мин; $[M+H]^+$: 471.5.

Пример 316 и **Пример 317** синтезировали исходя из Примера F1.2 и соответствующего боронового эфира, и следуя двухстадийной процедуре, описанной в Примере 315. Условия преп. ЖХ-МС и данные ЖХ-МС перечислены в таблице ниже. Используемые условия ЖХ-МС представляли собой ЖХ-МС (A).

№ примера	Название	By	$[M+H]^+$	Преп. ЖХ-МС
316	(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-(1'-фенил-1',2',3',4',5',6'-гексагидро-[3,4']бипиридинил-5-ил)-метанол	0.61	470.11	(IX) затем (VIII)
317	(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[1'-(толуол-4-сульфонил)-1',2',3',4',5',6'-гексагидро-[3,4']бипиридинил-5-ил]-метанол	0.76	547.9	нисколько

Пример 318: (R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[5-(тетрагидро-фуран-2-ил)-пиридин-3-ил]-метанол

318.1. трет-Бутиловый эфир 3-{(R)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-[5-(тетрагидро-фуран-2-ил)-пиридин-3-ил]-метил}-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты

Во флакон с магнитной мешалкой, Пример F1.11 (100 мг), добавляли [4,4′-бис(1,1-диметилэтил)-2,2′-бипиридин-N1,N1′]бис[3,5-дифтор-2-[5-(трифторметил)-2-пиридинил-N]фенил-C]иридия(III) гексафторфосфат (2,36 мг), $NiCl_2$·глим (4.72 мг), 4,4′-ди-*трет*-бутил-2,2′-дипиридил (8,64 мг) и Cs_2CO_3 (208 мг). Флакон помещали в атмосферу азота и добавляли сухой ДМФА (10 мл), а затем тетрагидро-2-фурановую кислоту (60,6 мкл). Раствор дегазировали в течение 15 минут путем барботажа азотом и облучали синим светодиодом мощностью 34 Вт, расположенным примерно в 8 см от флакона. Реакционную смесь перемешивали течение 17 ч. при облучении, разбавляли с водн. нас. $NaHCO_3$ и экстрагировали посредством Et_2O (3 раза). Объединенные орг. слои промывали посредством воды и рассола, сушили ($MgSO_4$) и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью КХ (Biotage, SNAP 4 г, растворитель A: Геп; растворитель B: ЭА; градиент в % B: 0 за 1 мин., от 0 до 100 за 12 мин., 100

за 8 мин.) и с помощью преп. ЖХ-МС (VII) с получением указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества белого цвета (7,2 мг). ЖХ-МС (A): By = 0,90 мин; $[M+H]^+$: 467.36.

318.2. (R)-(4-Изопропил-фенил)-(3-метил-азетидин-3-ил)-[5-(тетрагидро-фуран-2-ил)-пиридин-3-ил]-метанол, гидрохлоридная соль

Указанное в заголовке соединение получали, исходя из Примера 318.1, и следуя протоколу, описанному в Примере 309 стадия 309.2. ЖХ-МС (A): By = 0,59 мин; $[M+H]^+$: 367.27.

318.3. (R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[5-(тетрагидро-фуран-2-ил)-пиридин-3-ил]-метанол

Указанное в заголовке соединение получали, исходя из Примера 318.2 (9.3 мг), и следуя процедуре, описанной в Примере F1.1, стадия F1.1.2. Преп. ЖХ-МС (XIV) с получением 2,4 мг бесцветного масла.. ЖХ-МС (B): By = 0,60 мин; $[M+H]^+$: 381.4.

Пример 319 - Пример 320 синтезировали исходя из Примера F1.11 и соответствующего карбоновой кислоты, и следуя трехстадийной процедуре, описанной в Примере 318. Методы преп. ЖХ-МС и данные ЖХ-МС перечислены в таблице ниже. Используемые условия ЖХ-МС представляли собой ЖХ-МС (B).

№ примера	Название	By	$[M+H]^+$	Преп. ЖХ-МС
319	(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[5-(5-метил-тетрагидро-фуран-2-ил)-пиридин-3-ил]-метанол	0.647	395.4	(V)
320	(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-[5-(5,5-диметил-тетрагидро-фуран-2-ил)-пиридин-3-ил]-(4-изопропил-фенил)-метанол	0.689	409.5	(V)+ (XIV)

Пример 321: 3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2,2-дифтор-пропан-1-ол

321.1. трет-Бутиловый эфир 3-[(R)-[5-(2-Этоксикарбонил-2,2-дифтор-этил)-пиридин-3-ил]-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты

Во флакон, снабженный мешалкой, добавляли (4,4'-ди-*трет*-бутил-2,2'-бипиридин)бис[3,5-дифтор-2-[5-трифторметил-2-пиридинил-N)фенил-C]иридий(III) гексафторфосфат (2,36 мг), Пример F1.11 (100 мг), этил 3-бром-2,2-дифторпропионат (96.1 мг), трис(триметилсилил)силан (0,1 мл) и LiOH (10,3

мг). Флакон запечатывали, продували азотом и добавляли MeCN (1 мл). В отдельный флакон добавляли комплекс хлорида никеля(II) и этиленгликоля с диметиловым эфиром (2,36 мг) и 4,4′-ди-*трет*-бутил-2,2′-дипиридил (2,82 мг). Флакон запечатывали, продували азотом, добавляли MeCN (1 мл) и после обработки полученного раствора ультразвуком в течение 5 минут в первый флакон добавляли 0,1 мл. Полученную смесь дегазировали барботированием азотом и облучали в фотореакторе (Penn PhD M2, 100% облучение) при КТ в течение 4 ч. Смесь очищали с помощью КХ (Biotage, SNAP 12 г, растворитель А: Геп; растворитель В: ЭА; градиент в % В: 0 за 1 мин, от 0 до 100 за 12 мин, 100 за 20 мин) и с помощью преп. ЖХ-МС (XX), чтобы получить указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества бежевого цвета (12,5 мг). ЖХ-МС (А): By = 1,01 мин; $[M+H]^+$: 533.24.

321.2. трет-Бутиловый эфир 3-[(R)-[5-(2,2-Дифтор-3-гидрокси-пропил)-пиридин-3-ил]-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты

К суспензии $NaBH_4$ (0.66 мг) в EtOH (0.5 мл) добавляли по каплям раствор соединения Примера 321.1 (12.5 мг) в EtOH (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч., концентрировали в вакууме и добавляли водн. нас. NH_4Cl. Смесь экстрагировали посредством ЭА и орг. слой сушили ($MgSO_4$), отфильтровывали, и концентрировали в вакууме с получением 10 мг в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (А): By = 0,85 мин; $[M+H]^+$: 491.27.

321.3. 2,2-Дифтор-3-{5-[(R)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-(3-метил-азетидин-3-ил)-метил]-пиридин-3-ил}-пропан-1-ол, гидрохлоридная соль

Раствор соединения Примера 321.2 (10 мг) в HCl в диоксане (4М, 0.2 мл) перемешивали при КТ в течение 1 ч, и концентрировали в вакууме с получением 11 мг указанного в заголовке соединения в виде масла. ЖХ-МС (А): By = 0,57 мин; $[M+H]^+$: 391.22.

321.4. 3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2,2-дифтор-пропан-1-ол

Указанное в заголовке соединение (1,2 мг, твердого вещества белого цвета) получали, исходя из Примера 321.3 (11.1 мг), и следуя процедуре, описанной в Примере F1.1 стадия F1.1.2. Сырой продукт очищали с помощью преп. ЖХ-МС (IX). ЖХ-МС (В): By = 0,566 мин; $[M+H]^+$: 405.4.

Пример 322: (R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[5-(5-метил-оксазол-2-ил)-пиридин-3-ил]-метанол

322.1. 5-Бром-N-проп-2-инил-никотинамид

К раствору 5-бромпиридин-3-карбоновой кислоты (500 мг) в ТГФ (12 мл) добавляли HATU (1.66 г), DIPEA (0.831 мл) и пропаргиламин (0,19 мл) при КТ. Полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 1 ч. 40 мин., охлаждали до КТ, разбавляли с ЭА и промывали посредством воды и рассола. Орг. слой сушили ($MgSO_4$), отфильтровывали и концентрировали в вакууме. Сырое вещество очищали с помощью КХ (Biotage, SNAP 50 г, растворитель А: Геп; растворитель В: ЭА; градиент в % В: 50 на 4CV, от 50 до 70 на 2CV, 70 на 2CV), чтобы получить указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества белого цвета (513 мг). ЖХ-МС (А): By = 0,65 мин; $[M+H]^+$: 239.15.

322.2. 3-Бром-5-(5-метилен-4,5-дигидро-оксазол-2-ил)-пиридин

К белой суспензии Примера 322.1 (488 мг) в ДХМ (20 мл) добавляли $AuCl_3$ (61.9 мг). Полученную светло-желтую суспензию перемешивали при КТ в течение 1 ч. 30 мин., разбавляли с ДХМ и промывали посредством водн. нас. $NaHCO_3$. Водн. слой экстрагировали посредством ДХМ. Объединенные орг. слои сушили ($MgSO_4$), отфильтровывали, и концентрировали в вакууме. Сырое вещество очищали с помощью КХ (Biotage, SNAP 25 г, растворитель А: Геп; растворитель В: ЭА; градиент в % В: 10 на 3CV, от 10 до 30 на 2CV, 30 на 2CV), чтобы получить указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества белого цвета (340 мг). ЖХ-МС (А): By = 0,82 мин; $[M+H]^+$: 239.01.

322.3. 3-Бром-5-(5-метил-оксазол-2-ил)-пиридин

К раствору соединения Примера 322.2 (340 мг) в толуоле (14 мл) добавляли DBU (0.263 мл). Полученную смесь нагревали при 80°C в течение 2 ч., охлаждали до КТ и гасили посредством водн. нас. NH_4Cl. Орг. слой промывали посредством водн. нас. NH_4Cl, сушили ($MgSO_4$), отфильтровывали, и концентрировали в вакууме, чтобы получить указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества желтого цвета (222 мг). ЖХ-МС (А): By = 0,85 мин; $[M+H]^+$: 241.16.

322.4. 3-{Гидрокси-(4-изопропил-фенил)-[5-(5-метил-оксазол-2-ил)-пиридин-3-ил]-метил}-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир

Указанное в заголовке соединение получали, исходя из Примера A4.2 (125 мг) и Пример 322.3 (122 мг), и следуя процедуре, описанной в Примере A7.1 стадия A7.1.1. Сырое вещество очищали с помощью преп. ЖХ-МС (VI) и (XII). Полученное вещество растворяли в ДХМ и раствор промывали посредством водн. нас. $NaHCO_3$. Водн. слой экстрагировали дважды с ДХМ и объединенные орг. экстракты сушили ($MgSO_4$), отфильтровывали, и концентрировали в вакууме, чтобы получить указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества желтого цвета (39 мг). ЖХ-МС (A): By = 1,13 мин; $[M+H]^+$: 478.32.

322.5. трет-Бутиловый эфир 3-{(R)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-[5-(5-метил-оксазол-2-ил)-пиридин-3-ил]-метил}-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты

Пример 322.4 (39 мг) очищали с помощью преп. хиральной СФХ (XVI), чтобы получить указанное в заголовке соединение в виде чистого энантиомера (14 мг). Хиральная СФХ (P): By = 3.217 мин. ЖХ-МС (A): By = 1,13 мин; $[M+H]^+$: 478.33.

322.6. (R)-(4-Изопропил-фенил)-(3-метил-азетидин-3-ил)-[5-(5-метил-оксазол-2-ил)-пиридин-3-ил]-метанол

Раствор соединения Примера 322.5 (13 мг) в HCl в диоксане (4M, 0.4 мл) перемешивали при КТ в течение 2 ч., охлаждали до 0°C, подщелачивали посредством водн. нас. $NaHCO_3$ и экстрагировали посредством ДХМ. Объединенные орг. экстракты сушили ($MgSO_4$), отфильтровывали, и концентрировали в вакууме с получением 7 мг указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (A): By = 0,74 мин; $[M+H]^+$: 378.35.

322.7. (R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[5-(5-метил-оксазол-2-ил)-пиридин-3-ил]-метанол

Указанное в заголовке соединение (2 мг, твердого вещества белого цвета) получали, исходя из Примера 322.6 (7 мг), и следуя процедуре, описанной в Примере F1.1, стадия F1.1.2. Тем не менее, реакционную смесь подщелачивали посредством водн. нас. $NaHCO_3$, фильтровали через шприцевой фильтр и очищали с помощью преп. ЖХ-МС (VI). ЖХ-МС (B): By = 0,69 мин; $[M+H]^+$: 392.4.

Пример 323: (R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-{5-[5-(тетрагидро-пиран-4-ил)-оксазол-2-ил]-пиридин-3-ил}-метанол

323.1. трет-Бутиловый эфир 3-((R)-Гидрокси-(4-изопропил-фенил)-{5-[2-оксо-2-(тетрагидро-пиран-4-ил)-этилкарбамоил]-пиридин-3-ил}-метил)-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты

К раствору соединения Примера E1.1 (75 мг) и HATU (86.8 мг) в ДХМ (0.85 мл) добавляли DIPEA (87,4 мкл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 15 мин и добавляли гидрохлорид 2-амино-1-(оксан-4-ил)этан-1-она (41.9 мг). Реакционную смесь перемешивали при КТ, гасили посредством водн. нас. $NaHCO_3$ и экстрагировали посредством ДХМ. Орг. слои сушили ($MgSO_4$), отфильтровывали и концентрировали в вакууме. Сырое вещество очищали с помощью КХ (Biotage, SNAP 24 г, растворитель A: ДХМ; растворитель B: 9:1 ДХМ/MeOH; градиент в % B: 0 за мин, от 0 до 10 за 3 мин, 10 за 5 мин, от 10 до 100 за 20 мин, 100 за 5 мин), чтобы получить указанное в заголовке соединение в виде белого стеклянного вещества (99,8 мг). ЖХ-МС (A): By = 0,96 мин; $[M+H]^+$: 566.26.

323.2. трет-Бутиловый эфир 3-((R)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-{5-[5-(тетрагидро-пиран-4-ил)-оксазол-2-ил]-пиридин-3-ил}-метил)-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты

Раствор соединения Примера 323.1 (99.8 мг) в пиридине (0,466 мл), содержащий молекулярные сита (3A порошок, 170 мг) обрабатывали оксихлоридом фосфора(V) (81,6 мкл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 5 ч. 30 мин., разбавляли с ЭА и выливали в охлажденный льдом раствор водн. нас. $NaHCO_3$. Два слоя были разделены и водн. фазу экстрагировали дважды с ЭА. Объединенные орг. слои сушили ($MgSO_4$), отфильтровывали и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью преп. ЖХ-МС (XXII), чтобы получить указанное в заголовке соединение в виде бежевого твердого вещества (9,7 мг). ЖХ-МС (A): By = 1,16 мин; $[M+H]^+$: 548.13.

323.3. (R)-(4-Изопропил-фенил)-(3-метил-азетидин-3-ил)-{5-[5-(тетрагидро-пиран-4-ил)-оксазол-2-ил]-пиридин-3-ил}-метанол, гидрохлоридная соль

Раствор соединения Примера 323.2 (9.7 мг) в HCl (4M в диоксане, 0,1 мл) перемешивали при КТ в течение 2 ч., концентрировали в вакууме и сушили в ВВ, чтобы получить указанное в заголовке соединение (9,2 мг) в виде бежевого твердого вещества. ЖХ-МС (A): By = 0,76 мин; $[M+H]^+$: 448.35.

323.4. (R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-{5-[5-(тетрагидро-пиран-4-ил)-оксазол-2-ил]-пиридин-3-ил}-метанол

Указанное в заголовке соединение (3 мг, твердого вещества белого цвета) получали, исходя из Примера 323.3 (9,2 мг), и следуя процедуре, описанной в Примере D1.1 стадия D1.1.5. Тем не менее, реакционную смесь фильтровали через шприцевой фильтр и очищали с помощью преп. ЖХ-МС (IX). ЖХ-МС (B): By = 0,712 мин; $[M+H]^+$: 462.4.

Пример 324: (R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-[5-(4-фтор-феноксиметил)-пиридин-3-ил]-(4-изопропил-фенил)-метанол

324.1. трет-Бутиловый эфир 3-{(R)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-[5-(метокси-метил-карбамоил)-пиридин-3-ил]-метил}-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты

К суспензии соединения Примера E1.1 (500 мг) в ДХМ (6 мл) добавляли гидрохлорид N,O-диметилгидроксиламина (128 мг) и DIPEA (0.68 мл). Смесь охлаждали до 0°C и медленно добавляли пропилфосфоновый ангидрид (50% мас./мас. в ЭА, 0,88 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при КТ и гасили посредством водн. нас. раствора $NaHCO_3$. Водн. слой экстрагировали дважды с ДХМ и объединенные орг. слои сушили ($MgSO_4$), отфильтровывали и выпаривали досуха с получением 596 мг указанного в заголовке соединения в виде белой пены. ЖХ-МС (A): By = 0,98 мин; $[M+H]^+$: 483.99.

324.2. трет-Бутиловый эфир 3-[(R)-(5-Формил-пиридин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты

В ледяной раствор соединения Примера 324.1 (596 мг) в сухом ТГФ (6 мл) добавляли по каплям $LiAlH_4$ (2M в ТГФ, 1,9 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. при -78°C и гасили путем добавления по каплям водн. нас. раствора NH_4Cl. Смесь давали нагреться до КТ и добавляли ЭА. Твердые вещества отфильтровывали, промывали посредством ЭА и воды, и фильтрат переносили в делительную воронку. Слои были разделены и водн. фазу экстрагировали дважды с ЭА. Объединенные орг. слои сушили ($MgSO_4$), отфильтровывали и концентрировали досуха, чтобы получить указанное в заголовке соединение в виде светло-желтой пены (494 мг). ЖХ-МС (A): By = 1,04 мин; $[M+H]^+$: 425.19.

324.3. трет-Бутиловый эфир 3-[(R)-Гидрокси-(5-гидроксиметил-пиридин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-метил]-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты

Раствор соединения Примера 324.2 (494 мг) в сухом MeOH (5.8 мл) в атмосфере азота охлаждали до 0°C и обрабатывали с $NaBH_4$ (53.9 мг). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 5 мин и при КТ в течение 30 мин, гасили посредством водн. нас. раствора $NaHCO_3$ и экстрагировали посредством ЭА. Объединенные орг. слои сушили ($MgSO_4$), отфильтровывали, и концентрировали в вакууме с получением 516,6 мг указанного в заголовке соединения в виде светло-желтой пены. ЖХ-МС (A): By = 0,79 мин; $[M+H]^+$: 427.19.

324.4. трет-Бутиловый эфир 3-[(R)-[5-(4-Фтор-феноксиметил)-пиридин-3-ил]-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты

К ледяной смеси Примера 324,3 (100 мг), 4-фторфенол (58,4 мг) и связанный полимер трифенилфосфина (3 ммоль/г, 313 мг) в ТГФ (1,2 мл) в атмосфере азота добавляли диизопропил азодикарбоксилат (0,188 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 17 ч., отфильтровывали, и концентрировали. Полученный раствор фильтровали через шприцевой фильтр и очищали с помощью преп. ЖХ-МС (XX) с получением 11,5 мг указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (A): By = 1,01 мин; $[M+H]^+$: 521.17.

324.5. (R)-[5-(4-Фтор-феноксиметил)-пиридин-3-ил]-(4-изопропил-фенил)-(3-метил-азетидин-3-ил)-метанол, гидрохлоридная соль

Раствор соединения Примера 324.4 (11,5 мг) в HCl (4M в диоксане, 0.1 мл) перемешивали при КТ в течение 1 ч. и концентрировали в вакууме, чтобы получить указанное в заголовке соединение (10,5 мг) в виде масла. ЖХ-МС (A): By = 0,74 мин; $[M+H]^+$: 421.20.

324.6. (R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-[5-(4-фтор-феноксиметил)-пиридин-3-ил]-(4-изопропил-фенил)-метанол

Указанное в заголовке соединение (4.5 мг, твердого вещества белого цвета) получали, исходя из Примера 324.5 (10.9 мг), и следуя процедуре, описанной в Примере D1.1 стадия D1.1.5. Однако реакционную смесь разбавляли с MeCN, фильтровали через шприцевой фильтр и очищали с помощью преп. ЖХ-МС (VI). ЖХ-МС (B): By = 0,782 мин; $[M+H]^+$: 435.4.

Пример 325: 5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-илметиловый эфир изопропил-карбаминовой кислоты

325.1. трет-Бутиловый эфир 3-[(R)-Гидрокси-(5-изопропилкарбамоилоксиметил-пиридин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-метил]-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты

В ледяной раствор соединения Примера 324.3 (100 мг) и 4-диметиламинопиридин (63 мг) в ДХМ (1.2 мл) добавляли изопропил изоцианат (51,7 мкл). Реакционную смесь перемешивали при 45°C в течение 17 ч., охлажденном до КТ, гасили посредством водн. нас. раствора $NaHCO_3$ и экстрагировали посредством ДХМ. Объединенный орг. экстракты сушили ($MgSO_4$), отфильтровывали, концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью преп. ЖХ-МС (XIV) с получением 74 мг указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (A): By = 0,93 мин; $[M+H]^+$: 512.22.

325.2. Изопропил-карбаминовой кислоты 5-[(R)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-(3-метил-азетидин-3-ил)-метил]-пиридин-3-илметиловый эфир

Раствор соединения Примера 325.1 (73.6 мг) в HCl (4M в диоксане, 0,36 мл) перемешивали при КТ в течение 1 ч., концентрировали в вакууме и сушили в ВВ с получением 70 мг указанного в заголовке соединения в виде масла. ЖХ-МС (A): By = 0,64 мин; $[M+H]^+$: 412.22.

325.3. 5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-илметиловый эфир изопропил-карбаминовой кислоты

Указанное в заголовке соединение (47.2 мг, твердого вещества белого цвета) получали, исходя из Примера 325.2 (69,7 мг), и следуя процедуре, описанной в Примере D1.1, стадия D1.1.5. Реакционную смесь тем не менее разбавляли с MeCN, фильтровали через шприцевой фильтр и очищали с помощью преп. ЖХ-МС (V). ЖХ-МС (B): By = 0,656 мин; $[M+H]^+$: 426.4.

Пример 326: (R)-[5-(2-Бензилокси-этил)-пиридин-3-ил]-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-метанол

К раствору соединения Примера F1.2 (50 мг) и (2-бензилоксиэтил)трифторбората калия (32.6 мг) в толуоле (1,5 мл) и воде (0,5 мл) добавляли Cs_2CO_3 (126 мг), $Pd(OAc)_2$ (1.44 мг) и RuPhos (6.31 мг). Полученную смесь перемешивали в течение 23 ч. при 95°C, давали остыть до КТ, разбавляли водой и экстрагировали посредством ЭА. Орг. слои сушили ($MgSO_4$),

отфильтровывали и выпаривали досуха. Сырое вещество очищали с помощью преп. ЖХ-МС (VII) с получением 30 мг указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (B): By = 0,728 мин; $[M+H]^+$: 445.50.

Пример 327: 4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-1-метил-циклогексанол

327.1. (R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-[5-(1,4-диокса-спиро[4.5]дец-7-ен-8-ил)-пиридин-3-ил]-(4-изопропил-фенил)-метанол

Указанное в заголовке соединение (174 мг, твердого вещества белого цвета) синтезировали, исходя из Примера F1.2 (400 мг) и пинаколового эфира 1,4-диокса-спиро[4,5]дец-7-ен-8-бороновой кислоты (558 мг), и следуя процедуре, описанной в Примере 303. Сырое вещество тем не менее очищали с помощью КХ (Biotage, SNAP 25 г, растворитель A: ДХМ; растворитель B: MeOH; градиент в % B: 0 на 2CV, от 0 до 5 на 5CV, 5 на 2CV, от 5 до 10 на 3CV; 10 на 2CV, от 10 до 20 на 2CV, 20 на 2CV, 100 на 5CV и 100 % MeOH +0,1% TEA на 10CV). ЖХ-МС (A): By = 0,65 мин; $[M+H]^+$: 449.1.

327.2. (R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-[5-(1,4-диокса-спиро[4.5]дец-8-ил)-пиридин-3-ил]-(4-изопропил-фенил)-метанол

Указанное в заголовке соединение (116 мг, коричневое твердое вещество) синтезировали, исходя из Примера 327.1 (172 мг), и следуя процедуре, описанной в Примере 48. ЖХ-МС (A): By = 0,62 мин; $[M+H]^+$: 451.08.

327.3. 4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-циклогексанон

В ледяной раствор соединения Примера 327.2 (89 мг) в диоксане (1 мл) добавляли воду (0,2 мл) и H_2SO_4 (0,2 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч. при 0°C, подщелачивали посредством водн. нас. $NaHCO_3$ раствор, разбавляли водой и экстрагировали посредством ДХМ. Орг. слои сушили ($MgSO_4$), отфильтровывали, и выпаривали досуха с получением 72 мг указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС (A): By = 0,58 мин; $[M+H]^+$: 407.14.

327.4. 4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-1-метил-циклогексанол

Указанное в заголовке соединение (9 мг, порошок белого цвета) синтезировали, исходя из Примера 327.3 (30 мг), и следуя процедуре, описанной

в Примере 262. Сырое вещество очищали с помощью преп. ЖХ-МС (VII). ЖХ-МС (B): By = 0,591 мин; $[M+H]^+$: 423.5.

Пример 328: 2-(2-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-циклопропил)-пропан-2-ол

328.1. Этиловый эфир 2-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-циклопропанкарбоновой кислоты

Указанное в заголовке соединение (10 мг, желтое твердое вещество) синтезировали, исходя из Примера F1.2 (250 мг) и пинаколового эфира (2-(этоксикарбонил)циклопропил)бороновой кислоты, и следуя процедуре, описанной в Примере 280 стадия 280.1. Сырое вещество очищали с помощью преп. ЖХ-МС (XV). ЖХ-МС (A): By = 0,69 мин; $[M+H]^+$: 423.22.

328.2. 2-(2-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-циклопропил)-пропан-2-ол

Указанное в заголовке соединение (3.4 мг, твердого вещества белого цвета) синтезировали, исходя из Примера 328.1 (10 мг), и следуя процедуре, описанной в Примере 262. Сырое вещество очищали с помощью преп. ЖХ-МС (IX). ЖХ-МС (B): By = 0,566 мин; $[M+H]^+$: 409.5.

Пример 329: (S)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-{2-[5-(тетрагидро-пиран-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-4-ил}-метанол

329.1. трет-Бутиловый эфир 3-[(2-циано-пиридин-4-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты

Указанное в заголовке соединение синтезировали, исходя из Примера A4.2 и 4-бромпиридин-2-карбонитрил, и следуя процедуре, описанной в Примере A7.1 стадия A7.1.1. ЖХ-МС (A): By = 1,07 мин; $[M+H]^+$: 422.31.

329.2. 4-[Гидрокси-(4-изопропил-фенил)-(3-метил-азетидин-3-ил)-метил]-пиридин-2-карбонитрил, гидрохлоридная соль

Раствор соединения Примера 329.1 (4.5 г) в диоксане (25 мл) и HCl в диоксане (4M, 25 мл) перемешивали в течение 2 ч. Раствор лиофилизировали с получением 3,8 г указанного в заголовке соединения в виде светло-коричневого твердого вещества. ЖХ-МС (A): By = 0,70 мин; $[M+H]^+$: 322.00.

329.3. 4-[(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-2-карбонитрил

Указанное в заголовке соединение (1,92 г, твердого вещества не совсем белого цвета) синтезировали, исходя из Примера 329.2, и следуя процедуре,

описанной в Примере D1.1 стадия D1.1.5. Полученное сырое вещество очищали с помощью преп. ЖХ-МС (XVI). ЖХ-МС (A): By = 0,72 мин; $[M+H]^+$: 336.23.

329.4. 4-[(S)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-2-карбонитрил

Указанное в заголовке соединение (0,8 г, порошок не совсем белого цвета) получали хиральным разделением Примера 329.3 (1.92 г) с использованием метода преп. хиральной СФХ (V). ЖХ-МС (A): By = 0,72 мин; $[M+H]^+$: 336.12, Хиральная СФХ (E): 2,1 мин.

329.5. 4-[(S)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-N-гидрокси-пиридин-2-карбоксамидин

Указанное в заголовке соединение (27 мг, бежевое твердое вещество) синтезировали, исходя из Примера 329.4 (25 мг), и следуя процедуре, описанной в Примере E2.1. ЖХ-МС (A): By = 0,59 мин; $[M+H]^+$: 369.18.

329.6. (S)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-{2-[5-(тетрагидро-пиран-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-4-ил}-метанол

Указанное в заголовке соединение (6 мг, твердого вещества белого цвета) синтезировали, исходя из Примера 329.5 (27 мг), и следуя процедуре, описанной в Примере 95 стадия 95.1. Сырое вещество очищали с помощью преп. ЖХ-МС (IX). ЖХ-МС (A): By = 0,75 мин; $[M+H]^+$: 463.29.

Пример 330: (1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-(2-пирролидин-1-ил-пиримидин-5-ил)-метанол

330.1. трет-Бутиловый эфир 3-[Гидрокси-(4-изопропил-фенил)-(2-пирролидин-1-ил-пиримидин-5-ил)-метил]-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты

Указанное в заголовке соединение синтезировали, исходя из Примера A4.2 и 5-бром-2-(пирролидин-1-ил)пиримидин, и следуя процедуре, описанной в Примере A4.1 стадия A4.1.2. ЖХ-МС (A): By = 0,97 мин; $[M+H]^+$: 467.11.

330.2. (4-Изопропилфенил)(3-метилазетидин-3-ил)(2-(пирролидин-1-ил)пиримидин-5-ил)метанол, гидрохлоридная соль

Указанное в заголовке соединение синтезировали, исходя из Примера 330.1, и следуя процедуре, описанной в Примере 309. ЖХ-МС (A): By = 0,67 мин; $[M+H]^+$: 367.18.

330.3. (1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-(2-пирролидин-1-ил-пиримидин-5-ил)-метанол

Указанное в заголовке соединение (54 мг, порошок белого цвета) синтезировали, исходя из Примера 330.2 (110 мг), и следуя процедуре, описанной в Примере D1.1 стадия D1.1.5. Сырое вещество очищали с помощью преп. ЖХ-МС (IX) и Преп. ЖХ-МС (VII). ЖХ-МС (A): By = 0,69 мин; $[M+H]^+$: 381.2.

Пример 331: (1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-(6-пирролидин-1-ил-пиразин-2-ил)-метанол

331.1. 2-Бром-6-пирролидин-1-ил-пиразине

К раствору 2,6-дтбромпиразина (500 мг) в MeOH (5 мл) добавляли пирролидин (0,52 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи, гасили посредством воды и экстрагировали посредством ДХМ. Органический слой фильтровали через фазовый разделитель и концентрировали под сниженным давлением. Полученный остаток очищали с помощью преп. ЖХ-МС (V) с получением указанного в заголовке соединения (406 мг) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (A): By = 0,88 мин; $[M+H]^+$: 228.1.

331.2. (1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-(6-пирролидин-1-ил-пиразин-2-ил)-метанол

Указанное в заголовке соединение синтезировали, исходя из Примера A4.2 и Пример 331.1, и следуя процедуре, описанной в Примере 330 стадии 330.1 - 330.3. Сырое вещество очищали дважды с помощью преп. ЖХ-МС (IX). ЖХ-МС (A): By = 0,80 мин; $[M+H]^+$: 381.22.

В зависимости от условий очистки указанные в заголовке соединения/промежуточные соединения в Примере 1 - 331 могут быть выделены в виде свободных оснований или солей, таких как соли формиата или гидрохлоридные соли. При выделении указанного в заголовке соединения/промежуточного соединения в виде соли соль формиата или гидрохлорида указывается в конце химического названия и может относиться к соли моно-, ди- или триформиата или моно-, ди- или тригидрохлоридной соли.

Пример 332: (R)-N-(1-(3-(5-((1,3-диметилазетидин-3-ил)(гидрокси)(4-изопропилфенил)метил)пиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)циклопропил)ацетамид-2,2,2-d3

332.1 трет-бутил (R)-3-((5-(5-(1-(ацетамидо-2,2,2-d3)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)пиридин-3-ил)(гидрокси)(4-изопропилфенил)метил)-3-метилазетидин-1-карбоксилат

Указанное в заголовке соединение (80,2 мг) синтезировали, исходя из Примера D2.2 (64.5 мг) и Пример D3.1 (22,8 мг), и следуя процедуре, описанной в Примере 134. Сырой продукт экстрагировали посредством воды и ДХМ над фазовым сепаратором, полученный раствор выпаривали досуха. ЖХ-МС (A): By = 0,98 мин; $[M+H]^+$: 565.01.

332.2 (R)-N-(1-(3-(5-(гидрокси(4-изопропилфенил)(3-метилазетидин-3-ил)метил)пиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)циклопропил)ацетамид-2,2,2-d3, гидрохлоридная соль

Раствор соединения Примера 332.1 (80.2 мг) в HCl в диоксане (4M, 4 мл) перемешивали в течение 1 ч. при КТ. Сырой продукт выпаривали досуха и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (A): By = 0,67 мин; $[M+H]^+$: 464.99.

332.3 (R)-N-(1-(3-(5-((1,3-диметилазетидин-3-ил)(гидрокси)(4-изопропилфенил)метил)пиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)циклопропил)ацетамид-2,2,2-d3

Указанное в заголовке соединение (0.2 мг, порошок белого цвета) синтезировали из Примера 332.2 (66 мг), и следуя процедуре, описанной в Примере D1.1 стадия D.1.1.5. Сырой продукт отфильтровывали, и фильтрат очищали с помощью преп. ЖХ-МС (IX) и (V). ЖХ-МС (A): By = 0,69 мин; $[M+H]^+$: 479.18.

Пример 333 - **Пример 336** синтезировали исходя из Примера D2.2 и соответствующей кислоты формулы (D3), следуя трехстадийной процедуре, описанной в Примере **332**. Предшественники кислоты формулы (D3) указаны в таблице ниже. Условия преп. ЖХ-МС и данные ЖХ-МС перечислены в таблице ниже. Используемые условия ЖХ-МС представляли собой ЖХ-МС (A).

№ Примера	Название	By	$[M+H]^+$	(D3)	Преп. ЖХ-МС
333	(R)-N-(1-(3-(5-((1,3-диметилазетидин-3-ил)(гидрокси)(4-изопропилфенил)метил)пиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)циклопропил)-N-метилацетамид-d3	0.75	493.19	D3.2	(IX) затем (V)
334	(R)-N-((3-(5-((1,3-диметилазетидин-3-ил)(гидрокси)(4-изопропилфенил)метил)пиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-N-метилацетамид-d3	0.7	467.19	D3.3	(IX) затем (V)
335	N-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-	0.63	465.84	D3.4	(IX) затем

№ Примера	Название	By	$[M+H]^+$	(D3)	Преп. ЖХ-МС
	пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-илметил)-2-гидрокси-ацетамид				(V)
336	(R)-N-((3-(5-((1,3-диметилазетидин-3-ил)(гидрокси)(4-изопропилфенил)метил)пиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)ацетамид-2,2,2-d3	0.66	453.21	D3.5	(IX) затем (V)

Пример 337: 1-(3-{5-[(R)-Гидрокси-(1-изопропил-3-метил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-2-метил-пропан-2-ол

337.1 трет-Бутиловый эфир 3-[(R)-гидрокси-{5-[5-(2-гидрокси-2-метил-пропил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-(4-изопропил-фенил)-метил]-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты

Указанное в заголовке соединение синтезировали, исходя из Примера D2.2 (1.023 г) и 3-гидрокси-3-метилбутановой кислоты (348 мг) следуя процедуре, описанной в Примере 134. Сырое вещество очищали с помощью преп. ЖХ-МС (XXVI) с получением 560 мг желтого твердого вещества. ЖХ-МС (A): By = 1,03 мин; $[M+H]^+$: 537.29.

337.2 1-(3-{5-[(R)-Гидрокси-(4-изопропил-фенил)-(3-метил-азетидин-3-ил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-2-метил-пропан-2-ол, гидрохлоридная соль

Раствор соединения Примера 337.1 (560 мг) в HCl в диоксане (4M, 4 мл) и диоксан (4 мл) перемешивали 1 ч. при КТ. Снова добавляли HCl в диоксан (4M, 4 мл) и смесь дополнительно перемешивали в течение выходных. Сырой продукт выпаривали досуха с получением 450 мг указанного в заголовке соединения. ЖХ-МС (A): By = 0,7 мин; $[M+H]^+$: 437.21.

337.3 1-(3-{5-[(R)-Гидрокси-(1-изопропил-3-метил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-2-метил-пропан-2-ол

К раствору соединения Примера 337.2 (47.6 мг) в диоксане (2 мл) и EtOH (1 мл) добавляли Et_3N (45,5 мкл) и ацетон (56.1 мкл), а затем $NaBH(OAc)_3$ (35,7 мг). Реакционную смесь перемешивали при КТ до завершения реакции, отфильтровывали, и фильтрат очищали с помощью преп. ЖХ-МС (IX) и (VI) с

получением указанного в заголовке продукта в виде не совсем белого твердого вещества (14 мг). ЖХ-МС (A): By = 0,76 мин; $[M+H]^+$: 479.1.

Пример 338: 1-(3-{5-[(R)-(1-Этил-3-метил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-2-метил-пропан-2-ол

К раствору соединения Примера 337.2 (47.6 мг) в диоксане (2 мл) и EtOH (1 мл) добавляли Et_3N (45,5 мкл) и ацетальдегид (43.1 мкл), а затем $NaBH(OAc)_3$ (35,7 мг). Реакционную смесь перемешивали при КТ до завершения реакции, отфильтровывали, и фильтрат очищали с помощью преп. ЖХ-МС (IX) и (VI) с получением указанного в заголовке продукта в виде не совсем белого твердого вещества (16 мг). ЖХ-МС (A): By = 0,74 мин; $[M+H]^+$: 465.07.

Пример 339: 2-(3-{5-[(R)-Гидрокси-(1-изопропил-3-метил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пропан-2-ол

339.1 трет-Бутиловый эфир 3-[(R)-Гидрокси-{5-[5-(1-гидрокси-1-метил-этил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-(4-изопропил-фенил)-метил]-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты

Указанное в заголовке соединение синтезировали, исходя из Примера D2.2 (1,02 г) и 2-гидрокси-2-метилпропановой кислоты (291 мг) следуя процедуре, описанной в Примере 134. Сырое вещество очищали с помощью преп. ЖХ-МС (XVII) с получением 580 мг желтого твердого вещества. ЖХ-МС (A): By = 1,03 мин; $[M+H]^+$: 523.32.

339.2 2-(3-{5-[(R)-Гидрокси-(4-изопропил-фенил)-(3-метил-азетидин-3-ил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пропан-2-ол

Указанное в заголовке соединение синтезировали, исходя из Примера 339.1 (580 мг) следуя процедуре, описанной в Примере 309 стадия 309.2. Сырой продукт выпаривали досуха с получением 510 мг указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета в виде гидрохлоридной соли. ЖХ-МС (A): By = 0,7 мин; $[M+H]^+$: 423.21.

339.3 2-(3-{5-[(R)-Гидрокси-(1-изопропил-3-метил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пропан-2-ол

Указанное в заголовке соединение синтезировали, исходя из Примера 339.2 следуя процедуре, описанной в Примере 337 стадия 337.3. Сырое вещество очищали с помощью преп. ЖХ-МС (IX) и (VI). ЖХ-МС (A): By = 0,76 мин; $[M+H]^+$: 465.11.

Пример 340: 2-(3-{5-[(R)-(1-Этил-3-метил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пропан-2-ол

Указанное в заголовке соединение синтезировали, исходя из Примера D2.2 и 2-гидрокси-2-метилпропановой кислоты, следуя трехстадийной процедуре, состоящей из Примера 339, стадия 339.1 и стадия 339.2, а затем Примера 338. Сырое вещество очищали с помощью преп. ЖХ-МС (IX), затем (VI) и наконец, с помощью преп. ТСХ (Диоксан+2% Et3N 80% / EtOH20%). ЖХ-МС (A): By = 0,74 мин; $[M+H]^+$: 451.11.

Пример 341 и **Пример 342** синтезировали исходя из Примера E1.1 и соответствующего гидроксиамидин формулы (E2), и следуя процедуре, описанной в Примере **332**. Предшественники гидроксиамидина формулы (E2) указаны в таблице ниже. Условия преп. ЖХ-МС и данные ЖХ-МС перечислены в таблице ниже. Используемые условия ЖХ-МС представляли собой ЖХ-МС (A).

№ примера	Название	By	$[M+H]^+$	(E2)	Преп. ЖХ-МС
341	Бензиловый эфир 4-(5-{5-[(R)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-пиперидин-1-карбоновой кислоты	0.91	596.28	E2.14	(VIII)
342	1-[4-(5-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-пиперидин-1-ил]-этанон	0.74	504.24	E2.15	(IX)

Пример 343 - **Пример 364** синтезировали исходя из Примера D2.1 и соответствующей кислоты формулы (D3), и следуя процедуре, описанной в Примере 134. Предшественники кислоты формулы (D3) указаны в таблице ниже, если они не имеются в продаже. Условия преп. ЖХ-МС и данные ЖХ-МС перечислены в таблице ниже. Используемые условия ЖХ-МС представляли собой ЖХ-МС (A).

№ Примера	Название	By	$[M+H]^+$	(D3)	Преп. ЖХ-МС
343	(R)-1-(3-(3-(5-((1,3-диметилазетидин-3-ил)(гидрокси)(4-изопропилфенил)метил)пиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)азетидин-1-ил)этан-1-он-2,2,2-d3	0.7	479.07	D3.6	(IX) затем (V)
344	(R)-1-(3-(3-(5-((1,3-диметилазетидин-3-ил)(гидрокси)(4-изопропилфенил)метил)пиридин-3-ил)-	0.73	493.09	D3.7	(IX) затем (V)

№ Примера	Название	By	$[M+H]^+$	(D3)	Преп. ЖХ-МС
	1,2,4-оксадиазол-5-ил)-3-метилазетидин-1-ил)этан-1-он-2,2,2-d3				
345	(R)-1-(3-(3-(5-((1,3-диметилазетидин-3-ил)(гидрокси)(4-изопропилфенил)метил)пиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-3-фторазетидин-1-ил)этан-1-он-2,2,2-d3	0.73	496.97	D3.8	(IX) затем (V)
346	(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-{5-[5-(1-метил-1-морфолин-4-ил-этил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-метанол	0.66	506.1	-	(IX) затем (VI)
347	4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-1-метил-пиперидин-2-он	0.69	490.09	-	(IX) затем (V)
348	1-[(S)-3-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пирролидин-1-ил]-этанон	0.72	490.07	D3.9	(IX) затем (V)
349	1-[(R)-3-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пирролидин-1-ил]-этанон	0.72	490.06	D3.10	(IX) затем (V)
350	N-[1-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-1-метил-этил]-ацетамид	0.69	478.09	D3.11	(IX) затем (V)
351	1-Бензил-3-(3-{5-[(R)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пирролидин-2-он	0.81	552.1	-	(XIV) затем (VI)
352	3-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-1,3-диметил-пирролидин-2-он	0.71	490.01	-	(IX) затем (VI)
353	4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-1-изобутил-пирролидин-2-он	0.76	518.09	-	(IX) затем (VI)
354	4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-1-фуран-2-илметил-пирролидин-2-он	0.75	542.03	-	(IX) затем (VI)
355	4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-1-фенил-пирролидин-2-он	0.78	538.06	-	(XIV) затем (VI)
356	1-Бензил-4-(3-{5-[(R)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пирролидин-2-он	0.78	552.06	-	(XIV) затем (VI)
357	5-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-1-фенил-пирролидин-2-он	0.77	538.07	-	(IX) затем (VI)
358	4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-	0.64	462.08	-	(IX) затем

№ Примера	Название	By	$[M+H]^+$	(D3)	Преп. ЖХ-МС
	пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пирролидин-2-он				(V)
359	(S)-5-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пирролидин-2-он	0.65	462.09	-	(IX) затем (V)
360	(R)-5-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пирролидин-2-он	0.65	462.1	-	(IX) затем (V)
361	(S)-6-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-2-он	0.67	476.08	-	(IX) затем (V)
362	4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-2-он	0.66	476.1	-	(IX) затем (V)
363	(S)-4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-азетидин-2-он	0.65	448.09	-	(IX) затем (V)
364	(S)-3-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-азетидин-2-он	0.65	448.1	-	(IX) затем (V)

Пример 365 и **Пример 366** синтезировали исходя из Примера D2.1 и 1,3-диметил-5-Оксопирролидин-3-карбоновой кислоты, и следуя процедуре, описанной в Примере 134. Условия преп. ЖХ-МС и хиральной преп. (ВЭЖХ), хиральная ВЭЖХ и данные ЖХ-МС перечислены в таблице ниже. Используемые условия ЖХ-МС представляли собой ЖХ-МС (A).

№ примера	Название	ЖХ-МС By	$[M+H]^+$	Преп. ЖХ-МС	Хиральная преп.	Хиральная ВЭЖХ By (метод)
365	(S)- или (R)-4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-1,4-диметил-пирролидин-2-он	0.71	490.12	(V)	XXVI	6.68 (Y)
366	(R)- или (S)-4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-1,4-диметил-пирролидин-2-он	0.71	490.11	(V)	XXVI	8.54 (Y)

Пример 367 - **Пример 369** синтезировали исходя из Примера D2.1 и соответствующей коммерчески доступной кислоты, следуя двухстадийной

процедуре, описанной в Примере 332, стадии 332.1 - 332.2. Условия преп. ЖХ-МС и данные ЖХ-МС перечислены в таблице ниже. Используемые условия ЖХ-МС представляли собой ЖХ-МС (A).

№ примера	Название	By	$[M+H]^+$	Преп. ЖХ-МС
367	(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[5-(5-пиперидин-4-ил-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-пиридин-3-ил]-метанол	0.56	462.1	(VI)
368	(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-{5-[5-(4-метил-пиперидин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-метанол	0.58	476.03	(VI)
369	(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-{5-[5-(4-фтор-пиперидин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-(4-изопропил-фенил)-метанол	0.58	480.1	(VI)

Пример 370 1-[4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-бутан-1-он

К раствору соединения Примера 367 (29.8 мг) в ДХМ (1 мл), помещенного при 0°C добавляли DIPEA (38,2 мкл) и бутирилхлорид (5,84 мкл), полученную смесь оставляли нагреваться до КТ и перемешивали в течение ночи. Растворитель выпаривали и остаток очищали с помощью преп. ЖХ-МС (IX) и (VI). ЖХ-МС (A): By = 0,8 мин; $[M+H]^+$: 532.09.

Пример 371 - **Пример 388** синтезировали исходя из Примера 367 и соответствующего имеющегося в продаже хлорангидрида, хлорформиата или сульфонилхлорида, следуя процедуре, описанной в Примере **370**. Условия преп. ЖХ-МС и данные ЖХ-МС перечислены в таблице ниже. Используемые условия ЖХ-МС представляли собой ЖХ-МС (A).

№ примера	Название	By	$[M+H]^+$	Преп. ЖХ-МС
371	1-[4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-2,2-диметил-пропан-1-он	0.83	545.86	(XIV) затем (VII)
372	1-[4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-2-метокси-этанон	0.73	534.07	(IX) затем (V)
373	1-[4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-3-метокси-пропан-1-он	0.75	548.07	(IX) затем (V)

№ примера	Название	By	$[M+H]^+$	Преп. ЖХ-МС
374	Циклопропил-[4-(3-{5-[(R)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-метанон	0.78	529.83	(IX) затем (VI)
375	Циклопентил-[4-(3-{5-[(R)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-метанон	0.84	558.11	(XIV) затем (VII)
376	[4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-(тетрагидро-пиран-4-ил)-метанон	0.75	574.1	(IX) затем (V)
377	[4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-фенил-метанон	0.82	566.06	(XIV) затем (VI)
378	Метиловый эфир 4-(3-{5-[(R)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-карбоновой кислоты	0.8	520.04	(XIV) затем (VI)
379	Этиловый эфир 4-(3-{5-[(R)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-карбоновой кислоты	0.83	534.07	(XIV) затем (VII)
380	2-Метокси-этиловый эфир 4-(3-{5-[(R)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-карбоновой кислоты	0.79	564.09	(XIV) затем (VI)
381	(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-{5-[5-(1-метансульфонил-пиперидин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-метанол	0.76	540.02	(IX) затем (VI)
382	(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-(5-{5-[1-(пропан-2-сульфонил)-пиперидин-4-ил]-[1,2,4]оксадиазол-3-ил}-пиридин-3-ил)-метанол	0.82	568.06	(XIV) затем (VI)
383	(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-(5-{5-[1-(пропан-1-сульфонил)-пиперидин-4-ил]-[1,2,4]оксадиазол-3-ил}-пиридин-3-ил)-метанол	0.82	568.07	(XIV) затем (VI)
384	(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-(5-{5-[1-(2-метокси-этансульфонил)-пиперидин-4-ил]-[1,2,4]оксадиазол-3-ил}-пиридин-3-ил)-метанол	0.78	584.04	(IX) затем (VI)

№ примера	Название	By	$[M+H]^+$	Преп. ЖХ-МС
385	2-[4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-сульфонил]-этанол	0.72	570.02	(IX) затем (V)
386	(R)-{5-[5-(1-Циклопентансульфонил-пиперидин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-метанол	0.86	593.88	(XIV) затем (VII)
387	(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-(5-{5-[1-(тетрагидро-пиран-4-сульфонил)-пиперидин-4-ил]-[1,2,4]оксадиазол-3-ил}-пиридин-3-ил)-метанол	0.79	609.89	(XIV) затем (VI)
388	Метиламид 4-(3-{5-[(R)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-сульфоновой кислоты	0.76	555.02	(IX) затем (VI)

Пример 389: (R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-{5-[5-(1-метиламино-циклопропил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-метанол

Раствор соединения Примера 333 (220 мг) в MeCN (2 мл) и HCl (1M, 2 мл) перемешивали 48 ч. при 100°C. Сырой продукт выпаривали и помещали в ВВ. Остаток очищали с помощью преп. ЖХ-МС (IX) и (VI). ЖХ-МС (A): By = 0,59 мин; $[M+H]^+$: 448.25.

Пример 390 и **Пример 391** синтезировали исходя из Примера 389 и соответствующего имеющегося в продаже хлорангидрида и сульфонилхлорида следуя процедуре, описанной в Примере 370. Условия преп. ЖХ-МС и данные ЖХ-МС перечислены в таблице ниже. Используемые условия ЖХ-МС представляли собой ЖХ-МС (A).

№ примера	Название	By	$[M+H]^+$	Преп ЖХ-МС
390	Этиловый эфир [1-(3-{5-[(R)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-циклопропил]-метил-карбаминовой кислоты	0.65	520.24	(IX) затем (VI)
391	N-[1-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-циклопропил]-N-метил-метансульфонамид	0.78	526.2	(IX) затем (VI)

Пример 392: (R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-[6-(2,2-диметил-циклопентилокси)-пиридазин-4-ил]-(4-изопропил-фенил)-метанол

392.1 трет-Бутиловый эфир 3-[(R)-[6-(2,2-Диметил-циклопентилокси)-пиридазин-4-ил]-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты

К раствору соединения Примера F1.6.2 (35 мг) в диоксане (1 мл) добавляли 2,2-диметилциклопентанол (27.8 мг) и NaH (60% в минеральном масле, 12,4 мг), полученную смесь перемешивали 22 ч. при 65°C. Полученное сырое вещество охлаждали до КТ, разбавляли с MeCN, фильтровали через шприцевой фильтр и очищали с помощью преп. ЖХ-МС (VIII) с получением 18,1 мг указанного в заголовке соединения в виде порошка белого цвета. ЖХ-МС (A): By = 1,16 мин; $[M+H]^+$: 510.16.

392.2 (R)-[6-(2,2-Диметил-циклопентилокси)-пиридазин-4-ил]-(4-изопропил-фенил)-(3-метил-азетидин-3-ил)-метанол

Раствор соединения Примера 392.1 (18.1 мг), растворенного в HCl в диоксане (4M, 0,5 мл) перемешивали 2 ч. при КТ. Реакционную смесь охлаждали при 0°C, подкисляли до pH=8 с водн. нас. $NaHCO_3$, разбавляли водой и экстрагировали посредством ДХМ. Объединенные орг. слои сушили (MgSO4), отфильтровывали, выпаривали и сушили в ВВ с получением 13,8 мг указанного в заголовке соединения в виде бежевого твердого вещества. ЖХ-МС (A): By = 0,84 мин; $[M+H]^+$: 410.19.

392.3 (R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-[6-(2,2-диметил-циклопентилокси)-пиридазин-4-ил]-(4-изопропил-фенил)-метанол

Указанное в заголовке соединение (6.3 мг, порошок белого цвета) синтезировали, исходя из Примера 392.2 (13.8 мг) и следуя процедуре, описанной в Примере F1.1 стадия F1.1.2. Полученный сырой продукт очищали с помощью преп. ЖХ-МС (V). ЖХ-МС (A): By = 0,85 мин; $[M+H]^+$: 424.20.

Пример 393: (R)-[6-(3,3-Дифтор-циклопентилокси)-пиридазин-4-ил]-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-метанол

Указанное в заголовке соединение (7 мг, твердого вещества белого цвета) синтезировали, исходя из Примера F1.6.2 (35 мг) и 3,3-дифторциклопентан-1-ола (30.6 мг) следуя трехстадийной процедуре, описанной в Примере 392. Полученный сырой продукт очищали с помощью преп. ЖХ-МС (VII). ЖХ-МС (A): By = 0,78 мин; $[M+H]^+$: 432.12.

Пример 394: 2-(2-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридазин-3-илокси}-фенил)-этанол

394.1 трет-Бутиловый эфир 3-[(R)-Гидрокси-{6-[2-(2-гидрокси-этил)-фенокси]-пиридазин-4-ил}-(4-изопропил-фенил)-метил]-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты

К раствору соединения Примера F1.6.2 (200 мг) в NMP (2.3 мл) добавляли 2-гидроксифенэтиловый спирт (67 мкл), молекулярные сита (3A порошок, 200 мг) и Cs_2CO_3 (366 мг). Полученную смесь перемешивали при 65°C в течение 2,5 дней, охлажденном до КТ, разбавляли с MeCN, фильтровали через шприцевой фильтр и очищали с помощью преп. ЖХ-МС (XX) с получением 53 мг указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (A): By = 1,03 мин; $[M+H]^+$: 534.14.

394.2 2-(2-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридазин-3-илокси}-фенил)-этанол

Указанное в заголовке соединение (13.8 мг, твердого вещества белого цвета) синтезировали, исходя из Примера 394.1 (47.5 мг) и следуя процедуре, описанной в Примере 82 стадия 82.2 и 82.3. Полученный сырой продукт очищали с помощью преп. ЖХ-МС (V). ЖХ-МС (A): By = 0,71 мин; $[M+H]^+$: 448.18.

Пример 395 - **Пример 397** синтезировали исходя из Примера F1.6.2 и соответствующего имеющегося в продаже спирта следуя процедуре, описанной в Примере **394**. Условия преп. ЖХ-МС и данные ЖХ-МС перечислены в таблице ниже. Используемые условия ЖХ-МС представляли собой ЖХ-МС (A).

№ примера	Название	By	$[M+H]^+$	Преп. ЖХ-МС
395	2-(4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридазин-3-илокси}-фенил)-этанол	0.71	448.23	(V)
396	(R)-[6-(Хроман-6-илокси)-пиридазин-4-ил]-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-метанол	0.81	460.21	(VII)
397	6-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридазин-3-илокси}-3H-бензооксазол-2-он	0.69	461.17	(XV) затем (IX)

Пример 398 - **407** синтезировали исходя из соответствующего Примера формулы (F1) и соответствующего алкина формулы (F5), и следуя процедуре, описанной в Примере 15. Предшественники формулы (F1) и (F5) указаны в таблице ниже, если они не имеются в продаже. Условия преп. ЖХ-МС и данные

ЖХ-МС перечислены в таблице ниже. Используемые условия ЖХ-МС представляли собой ЖХ-МС (A).

№ примера	Название	By	$[M+H]^+$	(F1)	(F5)	Преп. ЖХ-МС
398	1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-3-(6-метил-пиримидин-4-ил)-пент-1-ин-3-ол	0.76	485.21	F1.2	F5.19	(VI) затем (IX)
399	(S)-4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(6-метил-пиримидин-4-ил)-бут-3-ин-2-ол	0.72	471.27	F1.2	F5.20	(IX) затем (V)
400	(R)-4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(6-метил-пиримидин-4-ил)-бут-3-ин-2-ол	0.71	471.35	F1.2	F5.21	(V) затем (IX)
401	(S)- или (R)-4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(1,5-диметил-1H-пиразол-3-ил)-бут-3-ин-2-ол	0.7	473.28	F1.2	F5.22	(IX) затем (V)
402	(R)- или (S)-4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(1,5-диметил-1H-пиразол-3-ил)-бут-3-ин-2-ол	0.7	473.28	F1.2	F5.23	(IX) затем (V)
403	(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-{5-[1-(4-фтор-фенил)-циклопропилэтинил]-пиридин-3-ил}-(4-изопропил-фенил)-метанол	0.91	469.27	F1.2	-	(VIII) затем (XIV)
404	(S)- или (R)-4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-бут-3-ин-2-ол	0.68	459.26	F1.2	F5.24	(V) затем (IX)
405	(R)- или (S)-4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-бут-3-ин-2-ол	0.68	459.26	F1.2	F5.25	(V) затем (IX)
406	*трет*-Бутиловый эфир 3-{5-[(R)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-илэтинил}-3-гидрокси-пирролидин-1-карбоновой кислоты	0.79	520.15	F1.2	-	(VI) затем (IX)
407	*трет*-Бутиловый эфир 4-{5-[(R)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-	0.86	518.15	F1.2	-	-

№ примера	Название	By	$[M+H]^+$	(F1)	(F5)	Преп. ЖХ-МС
	гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-илэтинил}-пиперидин-1-карбоновой кислоты					

Пример 408: 1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-3-(6-метил-пиримидин-4-ил)-пентан-3-ол

Раствор соединения Примера 398 (15 мг) растворяли в MeOH (0.3 мл), Pd/C (10% мас./мас., 50% воды, 3 мг) добавляли и полученную смесь перемешивали в течение 17 ч. в атмосфере водорода. Реакционную смесь отфильтровывали и выпаривали досуха с получением 12 мг указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (A): By = 0,64 мин; $[M+H]^+$: 489.21.

Пример 409 - Пример 412 синтезировали исходя из Примера F1.2 и соответствующего алкина формулы (F5), в соответствии с двухстадийной процедурой, описанной в Примере 15 (условия преп. ЖХ-МС для очистки, описанные в таблице ниже), а затем Примера 408 (очистку не осуществляли). Предшественники алкина формулы (F5) указаны в таблице ниже, если они не имеются в продаже. Данные ЖХ-МС перечислены в таблице ниже. Используемые условия ЖХ-МС представляли собой ЖХ-МС (A).

№ примера	Название	By	$[M+H]^+$	(F5)	Преп. ЖХ-МС стадия 1
409	Метиловый эфир 2-(2-{5-[(R)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-этил)-бензойной кислоты	0.73	473.21	-	(VIII)
410	(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-{5-[2-(2-гидроксиметил-фенил)-этил]-пиридин-3-ил}-(4-изопропил-фенил)-метанол	0.65	445.21	-	(VII) затем (IX)
411	4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(6-метокси-пиримидин-4-ил)-бутан-2-ол	0.62	491.2	F5.26	(VI) затем (IX)
412	*трет*-Бутиловый эфир 3-(2-{5-[(R)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-этил)-3-гидрокси-пирролидин-1-карбоновой кислоты	0.67	524.29	-	(VI) затем (IX)

Пример 413: (R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-{5-[2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-этил]-пиридин-3-ил}-метанол

413.1 (R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-(5-триметилсиланилэтинил-пиридин-3-ил)-метанол

Указанное в заголовке соединение (21 мг, порошок белого цвета) синтезировали из Примера F1.2 (200 мг) и триметилацетилена (97,3 мкл), и следуя процедуре, описанной в Примере 15. Полученный сырой продукт очищали с помощью преп. ЖХ-МС (VII) затем (XIV). ЖХ-МС (A): By = 0,88 мин; $[M+H]^+$: 407.20.

413.2 (R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(5-этинил-пиридин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-метанол

Указанное в заголовке соединение (18 мг, желтого масла) синтезировали из Примера 413.1 (20 мг) следуя процедуре, описанной в Примере F5.1 стадия F5.1.2. ЖХ-МС (A): By = 0,73 мин; $[M+H]^+$: 335.17.

413.3 (R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[5-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-илэтинил)-пиридин-3-ил]-метанол

Указанное в заголовке соединение (12 мг, желтый порошок) синтезировали из Примера 413.2 (18 мг) и 2-йод-1H-пирроло[2,3-B]пиридина (18 мг), и следуя процедуре, описанной в Примере 15. Полученный сырой продукт очищали с помощью преп. ЖХ-МС (VII). ЖХ-МС (A): By = 0,77 мин; $[M+H]^+$: 451.03.

413.4 (R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-{5-[2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-этил]-пиридин-3-ил}-метанол

Указанное в заголовке соединение (8 мг, светло-желтое твердое вещество) синтезировали из Примера 413.3 (11 мг) следуя процедуре, описанной в Примере 1119-7775. ЖХ-МС (A): By = 0,57 мин; $[M+H]^+$: 455.19.

Пример 414: *трет*-Бутиловый эфир 4-(2-{5-[(R)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-этил)-пиперидин-1-карбоновой кислоты

Указанное в заголовке соединение (28 мг, розовая смола) синтезировали из Примера 407 (52 мг) следуя процедуре, описанной в Примере 48. Полученный сырой продукт подщелачивали посредством водн. нас. $NaHCO_3$ раствор и экстрагировали посредством ДХМ над фазовым сепаратором и растворитель выпаривали досуха. ЖХ-МС (A): By = 0,73 мин; $[M+H]^+$: 522.18.

Пример 415 - **Пример 417** синтезировали исходя из Примера F1.2 и соответствующего алкина формулы (F5), в соответствии с двухстадийной процедурой, описанной в Примере 15, а затем в Примере 48. Предшественники алкина формулы (F5) указаны в таблице ниже. Условия преп. ЖХ-МС из обеих стадии и данные ЖХ-МС перечислены в таблице ниже. Используемые условия ЖХ-МС представляли собой ЖХ-МС (A).

№ примера	Название	By	$[M+H]^+$	(F5)	Преп. ЖХ-МС стадия 1	Преп. ЖХ-МС стадия 2
415	4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-пиридин-2-ил-бутан-2-ол	0.51	460.21	F5.28	(XV) затем (IX)	(IX)
416	1-Циклопропил-3-{5-[(R)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-1-пиридин-2-ил-пропан-1-ол	0.56	486.17	F5.29	(IX)	(IX)
417	4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(5-метил-пиридин-3-ил)-бутан-2-ол	0.48	474.17	F5.30	(V) затем (XIV)	-

Пример 418: 8-(2-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридазин-3-ил}-этил)-5,6,7,8-тетрагидро-хинолин-8-ол

418.1 8-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридазин-3-илэтинил}-5,6,7,8-тетрагидро-хинолин-8-ол

Указанное в заголовке соединение (27 мг, коричневое твердое вещество) синтезировали из Примера F1.6 (50 мг) и Пример F5.14 (33,8 мг), и следуя процедуре, описанной в Примере 15. Полученный сырой продукт очищали с помощью преп. ЖХ-МС (IX) ЖХ-МС (A): By = 0,63 мин; $[M+H]^+$: 483.16.

418.2 8-(2-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридазин-3-ил}-этил)-5,6,7,8-тетрагидро-хинолин-8-ол

Указанное в заголовке соединение (2 мг, твердого вещества белого цвета) синтезировали из Примера 418.1 (27 мг) следуя процедуре, описанной в Примере 48. Полученный сырой продукт очищали с помощью преп. ЖХ-М (IX) ЖХ-МС (A): By = 0,58 мин; $[M+H]^+$: 487.2.

Пример 419: 4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридазин-3-ил}-2-(6-метокси-пиридин-2-ил)-бутан-2-ол

419.1 трет-Бутиловый эфир 3-[гидрокси-{6-[(R)-3-гидрокси-3-(6-метокси-пиридин-2-ил)-бут-1-инил]-пиридазин-4-ил}-(4-изопропил-фенил)-метил]-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты

Указанное в заголовке соединение (154 мг, бледно-розовый порошок) синтезировали из Примера F1.6.2 (200 мг) и Пример F5.9 (89 мг), и следуя процедуре, описанной в Примере 15. Полученный сырой продукт очищали с помощью преп. ЖХ-МС (VII). ЖХ-МС (A): By = 1,07 мин; $[M+H]^+$: 573.09.

419.2 трет-Бутиловый эфир 3-[гидрокси-{6-[(R)-3-гидрокси-3-(6-метокси-пиридин-2-ил)-бутил]-пиридазин-4-ил}-(4-изопропил-фенил)-метил]-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты

Указанное в заголовке соединение (126 мг, желтое твердое вещество) синтезировали из Примера 419.1 (152 мг) следуя процедуре, описанной в Примере 408. ЖХ-МС (A): By = 1,04 мин; $[M+H]^+$: 578.05.

419.3 4-{5-[(R)-Гидрокси-(4-изопропил-фенил)-(3-метил-азетидин-3-ил)-метил]-пиридазин-3-ил}-2-(6-метокси-пиридин-2-ил)-бутан-2-ол

Указанное в заголовке соединение (25 мг, коричневое твердое вещество) синтезировали из Примера 419.2 (54 мг) следуя процедуре, описанной в Примере 309 стадия 309.2. Полученный сырой продукт очищали с помощью преп. ЖХ-МС (VII). ЖХ-МС (A): By = 0,72 мин; $[M+H]^+$: 477.03.

419.4 4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридазин-3-ил}-2-(6-метокси-пиридин-2-ил)-бутан-2-ол

Указанное в заголовке соединение (9 мг, порошок белого цвета) синтезировали из Примера 419.3 (23 мг) следуя процедуре, описанной в Примере F1.1 стадия F1.1.2. Полученный сырой продукт очищали с помощью преп. ЖХ-МС (VI). ЖХ-МС (A): By = 0,74 мин; $[M+H]^+$: 491.01.

Пример 420: 4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридазин-3-ил}-2-(6-метил-пиридин-2-ил)-бутан-2-ол

Указанное в заголовке соединение (10 мг, порошок белого цвета) синтезировали из Примера F1.6.2 и Примера F5.27, и следуя четырехстадийной

процедуре, описанной в Примере 419. Полученный сырой продукт очищали с помощью преп. ЖХ-МС (VI). ЖХ-МС (A): By = 0,57 мин; $[M+H]^+$: 475.21.

Пример 421: (1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-(6-пирролидин-1-ил-пиридин-2-ил)-метанол

Указанное в заголовке соединение (0,7 мг, коричневое твердое вещество) синтезировали, исходя из Примера A4.2 и 2-бром-6-(пирролидин-1-ил)пиридина, следуя процедуре, описанной в Примере D1.1, но пропуская стадии D1.1.2 и D1.1.3. Полученный сырой продукт очищали с помощью преп. ЖХ-МС (XIV) затем (XVIII). ЖХ-МС (A): By = 0,85 мин; $[M+H]^+$: 380.22.

Пример 422 и **Пример 423** синтезировали исходя из AcCl и соответствующего предшественника амина, и следуя процедуре, описанной в Примере 370. Предшественники амина указаны в таблице ниже. Условия преп. ЖХ-МС и данные ЖХ-МС перечислены в таблице ниже. Используемые условия ЖХ-МС представляли собой ЖХ-МС (A).

№ Примера	Название	By	$[M+H]^+$	Предшественник	Преп. ЖХ-МС
422	1-[4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-4-фтор-пиперидин-1-ил]-этанон	0.74	522.09	Пример **369**	(IX) затем (VI)
423	1-[4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-4-метил-пиперидин-1-ил]-этанон	0.75	518.11	Пример **368**	(IX) затем (VI)

Пример 424: 4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-илокси}-циклогексанон

Указанное в заголовке соединение представляет собой Пример 261.2 и его синтезировали, как как описано точно в Примере 261 стадии 261.1 и 261.2. ЖХ-МС (A): By = 0,65 мин; $[M+H]^+$: 423.23.

Пример 425: 4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-циклогексанол

Указанное в заголовке соединение (7 мг, порошок белого цвета) синтезировали из Примера 327 стадия 327,3 (41 мг) и следуя процедуре,

описанной в Примере 261 стадия 261.3. Полученный сырой продукт очищали с помощью преп. ЖХ-МС (VI). ЖХ-МС (A): By = 0,55 мин; $[M+H]^+$: 409.09.

Пример 426 (R)-(5-Циклопентилоксиметил-пиридин-3-ил)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-метанол

К раствору соединения Примера F1.2 (30 мг) и циклопентоксиметилтрифторбората калия (15.9 мг) в смеси диоксан/вода (10:1, 1 мл) добавляли Cs_2CO_3 (75.4 мг), $Pd(OAc)_2$ (0.519 мг) и RuPhos (2.27 мг). Полученную смесь перемешивали в течение 45 ч. при 95°C, давали остыть до КТ, разбавляли с MeOH и водой, фильтровали через шприцевой фильтр и очищали с помощью преп. ЖХ-МС (XIV) с получением 6 мг указанного в заголовке соединения в виде бесцветной смолы. ЖХ-МС (A): By = 0,69 мин; $[M+H]^+$: 409.16.

Пример 427 (1-(4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-илметокси}-пиперидин-1-ил)-этанон

427.1 трет-Бутиловый эфир (4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-илметокси}-пиперидин-1-карбоновой кислоты

Указанное в заголовке соединение (29 мг, твердого вещества не совсем белого цвета) синтезировали из Примера F1.2 (100 мг) и (1-Boc-4-пиперидинилокси)метил-трифторборат калия (82,5 мг), и следуя процедуре, описанной в Примере 426. Полученный сырой продукт очищали с помощью преп. ЖХ-МС (VII). ЖХ-МС (A): By = 0,79 мин; $[M+H]^+$: 524.15.

427.2 (R)-(1,3-диметилазетидин-3-ил)(4-изопропилфенил)(5-((пиперидин-4-илокси)метил)пиридин-3-ил)метанол, гидрохлоридная соль

Указанное в заголовке соединение (6 мг, желтая смола) синтезировали из Примера 427.1 (9 мг) следуя процедуре, описанной в Примере 309 стадия 309.2. ЖХ-МС (A): By = 0,47 мин; $[M+H]^+$: 424.28.

427.3 (1-(4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-илметокси}-пиперидин-1-ил)-этанон

Указанное в заголовке соединение (0,7 мг, бесцветная смола) синтезировали из Примера 427.2 (6 мг) и AcOH (2,07 мкл), и следуя процедуре, описанной в Примере 140 стадия 140.3. Полученный сырой продукт очищали с помощью преп. ЖХ-МС (IX). ЖХ-МС (A): By = 0,58 мин; $[M+H]^+$: 465.88.

Пример 428: (R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[6-(тетрагидро-пиран-4-ил)-пиридазин-4-ил]-метанол

428.1 (R)-[6-(3,6-Дигидро-2H-пиран-4-ил)-пиридазин-4-ил]-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-метанол

Указанное в заголовке соединение (27 мг, желтое твердое вещество) синтезировали из Примера F1.6 (50 мг) и пинаколового эфира 3,6-дигидро-2H-пиран-4-бороновой кислоты (62,6 мг), и следуя процедуре, описанной в Примере 303. Полученный сырой продукт очищали с помощью преп. ЖХ-МС (IX). ЖХ-МС (A): By = 0,69 мин; $[M+H]^+$: 394.22.

428.2 (R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[6-(тетрагидро-пиран-4-ил)-пиридазин-4-ил]-метанол

Указанное в заголовке соединение (7 мг, твердого вещества белого цвета) синтезировали из Примера 428.1 (27 мг) следуя процедуре, описанной в Примере 48. Полученный сырой продукт очищали с помощью преп. ЖХ-М (IX). ЖХ-МС (A): By = 0,68 мин; $[M+H]^+$: 396.24.

Пример 429: 4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридазин-3-ил}-2-фенил-бутан-2-ол

429.1 трет-Бутиловый эфир 3-[(R)-гидрокси-[6-(3-гидрокси-3-фенил-бут-1-инил)-пиридазин-4-ил]-(4-изопропил-фенил)-метил]-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты

Указанное в заголовке соединение (52,5 мг, порошок белого цвета) синтезировали из Примера F1.6.2 (80 мг) и DL-2-фенил-3-бутин-2-ола (41.4 мг), и следуя процедуре, описанной в Примере 165 стадия 165.1. Полученный сырой продукт очищали с помощью преп. ЖХ-МС (XII). ЖХ-МС (A): By = 1,07 мин; $[M+H]^+$: 542.08.

429.2 3-хлор-4-(5-((R)-гидрокси(4-изопропилфенил)(3-метилазетидин-3-ил)метил)пиридазин-3-ил)-2-фенилbut-3-ен-2-ол, гидрохлоридная соль

Указанное в заголовке соединение (69 мг, желтое твердое вещество) синтезировали из Примера 429.1 (52.5 мг) следуя процедуре, описанной в Примере 309 стадия 309.2. ЖХ-МС (A): By = 0,77 мин; $[M+H]^+$: 478.10.

429.3. 3-Хлор-4-{5-[(R)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридазин-3-ил}-2-фенил-бут-3-ен-2-ол

Указанное в заголовке соединение (20.4 мг, бежевое твердое вещество) синтезировали, исходя из Примера 429.2 (69 мг), и следуя процедуре, описанной

в Примере F1.1 стадия F1.1.2. Полученный сырой продукт очищали с помощью преп. ЖХ-МС (IX). ЖХ-МС (A): By = 0,79 мин; $[M+H]^+$: 492.13.

429.4. 4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридазин-3-ил}-2-фенил-бутан-2-ол

Указанное в заголовке соединение (5 мг, порошок белого цвета) синтезировали из Примера 429.3 (20.4 мг) следуя процедуре, описанной в Примере 48. Полученный сырой продукт очищали с помощью преп. ЖХ-МС (IX). ЖХ-МС (A): By = 0,74 мин; $[M+H]^+$: 460.18.

Пример 430 (R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-{6-[(S)-(тетрагидро-фуран-3-ил)окси]-пиридазин-4-ил}-метанол

430.1. трет-Бутиловый эфир 3-((R)-Гидрокси-(4-изопропил-фенил)-{6-[(S)-(тетрагидро-фуран-3-ил)окси]-пиридазин-4-ил}-метил)-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты

Указанное в заголовке соединение (25.3 мг, порошок белого цвета) синтезировали из Примера F1.6.2 (35 мг) и (S)-(+)-гидрокситетрагидрофурана (19,6 мкл) и следуя процедуре, описанной в Примере 277 бут нагревания смесь при 65°C в течение 1 ч. Полученный сырой продукт очищали с помощью преп. ЖХ-МС (VI). ЖХ-МС (A): By = 1,03 мин; $[M+H]^+$: 484.15.

430.2. (R)-(4-Изопропил-фенил)-(3-метил-азетидин-3-ил)-{6-[(S)-(тетрагидро-фуран-3-ил)окси]-пиридазин-4-ил}-метанол

Указанное в заголовке соединение (21.4 мг, бежевое твердое вещество) синтезировали из Примера 430.1 (25,3 мг) следуя процедуре, описанной в Примере 309 стадия 309.2. ЖХ-МС (A): By = 0,66 мин; $[M+H]^+$: 384.11.

430.3. (R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-{6-[(S)-(тетрагидро-фуран-3-ил)окси]-пиридазин-4-ил}-метанол

Указанное в заголовке соединение (11.3 мг, порошок белого цвета) синтезировали, исходя из Примера 430.2 (21.4 мг), и следуя процедуре, описанной в Примере F1.1 стадия F1.1.2. Полученный сырой продукт очищали с помощью преп. ЖХ-МС (V). ЖХ-МС (A): By = 0,67 мин; $[M+H]^+$: 398.16.

Пример 431 (R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-{6-[(R)-(тетрагидро-фуран-3-ил)окси]-пиридазин-4-ил}-метанол

Указанное в заголовке соединение (5,6 мг, порошок белого цвета) синтезировали из Примера F1.6.2 (35 мг) и (R)-(+)-гидрокситетрагидрофуран (19.6 мкл), и следуя трехстадийной процедуре, описанной в Примере 430.

Полученный сырой продукт очищали с помощью преп. ЖХ-МС (V). ЖХ-МС (A): By = 0,67 мин; $[M+H]^+$: 398.17.

Пример 432 - 444 синтезировали исходя из Примера F1.6 и соответствующего имеющегося в продаже карбамата (F4) или содержащего амид реагента формулы (F3), и следуя процедуре, описанной в Примере 167 стадия 167.1. Условия преп. ЖХ-МС и данные ЖХ-МС перечислены в таблице ниже. Используемые условия ЖХ-МС представляли собой ЖХ-МС (A).

№ примера	Название	By	$[M+H]^+$	Преп. ЖХ-МС
432	1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридазин-3-ил}-4-метил-пирролидин-2-он	0.72	409.18	(IX)
433	1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридазин-3-ил}-3-изопропил-пирролидин-2-он	0.80	437.19	(XIV)
434	1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридазин-3-ил}-3,3-диметил-пирролидин-2-он	0.75	423.18	(IX)
435	1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридазин-3-ил}-4,4-диметил-пирролидин-2-он	0.75	423.15	(IX)
436	5-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридазин-3-ил}-5-аза-спиро[2.4]гептан-6-он	0.74	421.17	(IX)
437	1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридазин-3-ил}-4-трифторметил-пирролидин-2-он	0.76	463.10	(IX)
438	4-Циклопропил-1-{5-[(R)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридазин-3-ил}-пирролидин-2-он	0.79	435.18	(IX)
439	2-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридазин-3-ил}-8-окса-2-аза-спиро[4.5]декан-3-он	0.69	465.09	(IX)
440	3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридазин-3-ил}-1-окса-3-аза-спиро[4.5]декан-2-он	0.82	465.04	(XIV)
441	1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридазин-3-ил}-4-пиридин-2-ил-пирролидин-2-он	0.62	472.13	(IX)
442	1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридазин-3-ил}-3-(2-метокси-этил)-пирролидин-2-он	0.73	453.16	(IX) затем (VI)
443	1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридазин-3-ил}-4-фенил-пирролидин-2-он	0.82	471.15	(XIV) затем (VII)
444	2-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридазин-3-ил}-2,3-дигидро-изоиндол-1-он	0.79	443.14	(IX) затем (VI)

Пример 445: 2-(3-{5-[(S)-(3-Фтор-1-метил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пропан-2-ол

445.1 *Трет*-бутиловый эфир 3-[(5-циано-пиридин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-3-фтор-азетидин-1-карбоновой кислоты

К раствору соединения Примера A4.13 (1.50 г) и 5-бромникотинонитрила (1.08 г) в ТГФ (30 мл) при -78 °C добавляли по каплям раствор HexLi в ТГФ (2.3 M, 1.3 мл) в течение 2 мин. Реакционную смесь перемешивали при -78 °C в течение 2 мин., прежде чем удаляли охлаждающую баню и реакцию гасили посредством водн. NH_4Cl. Смесь экстрагировали посредством ЭА дважды, объединенные органические слои промывали посредством рассол, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью КХ (CombiFlash, RediSep 40 г, градиент *н*-гептан/ЭА от 90:10 до 60:40 за 25 мин. при 40 мл/мин.) с получением целевого продукта в виде желтой пены (1,49 г). Его дополнительно очищали с помощью преп. ЖХ-МС (XVII затем XII) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета (1,04 г). ЖХ-МС (A): By = 1,09 мин; $[M+H]^+$: 426.24.

445.2 3-[(S)-(5-Циано-пиридин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-3-фтор-азетидин-1-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир

Пример 445.1 (1.04 г) очищали с помощью преп. хиральной ВЭЖХ (XL) с получением указанного в заголовке соединения в виде чистого энантиомера (450 мг). Хиральная СФХ (F): By = 1,86 мин.

445.3 трет-Бутиловый эфир 3-фтор-3-[(S)-гидрокси-[5-(N-гидроксикарбамимидоил)-пиридин-3-ил]-(4-изопропил-фенил)-метил]-азетидин-1-карбоновой кислоты

Пример 445.2 (150 мг) вместе с гидрохлоридом гидроксиламина (74 мг) и K_2CO_3 (195 мг) суспендировали в EtOH (2.3 мл). Смесь нагревали до 85 °C и перемешивали в течение 15 ч. Реакционную смесь фильтровали, остаток промывали посредством большего количества EtOH, и фильтрат концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества (149 мг), которое использовали в последующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС (A): By = 0,80 мин; $[M+H]^+$: 459.28.

445.4 3-Фтор-3-[(S)-гидрокси-{5-[5-(1-гидрокси-1-метил-этил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-(4-изопропил-фенил)-метил]-азетидин-1-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир

Пример 445.3 (120 мг), альфа-гидроксиизомасляную кислоту (37 мг), PyBOP (423 мг) и K_3PO_4 (227 мг) обрабатывали с ДМФА (2 мл) и NEt_3 (0.14 мл). Смесь нагревали до 85 °C и перемешивали в течение 15 ч. Реакцию охлаждали до КТ, разбавляли с ЭА, промывали посредством водн. $NaHCO_3$, водн. NH_4Cl и рассола, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением оранжевого масла. Остаток очищали с помощью КХ (CombiFlash, RediSep 12 г, градиент *н*-Гептан/ЭА от 90:10 до 50:50 в течение 20 мин. при 30 мл/мин), чтобы получить указанное в заголовке соединение в виде бесцветного аморфного твердого вещества (90 мг). ЖХ-МС (A): By = 1,06 мин; $[M+H]^+$: 527.28.

445.5 2-(3-{5-[(S)-(3-Фтор-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пропан-2-ол, гидрохлоридная соль

Пример 445.4 (90 мг) растворяли в раствор HCl в диоксане (4 M, 0.43 мл) и перемешивали при КТ в течение 1,5 ч. Получилась густая суспензия и для улучшения перемешивания добавляли диоксан (0,5 мл) и немного MeOH (0.15 мл). Еще через 1,5 ч. при КТ достигали полного превращения, и смесь концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета (76 мг). Его использовали в следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС (A): By = 0,69 мин; $[M+H]^+$: 427.26.

445.6 2-(3-{5-[(S)-(3-Фтор-1-метил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пропан-2-ол

К раствору соединения Примера 445.5 (35 мг) в ДХМ (0.5 мл) при 0 °C добавляли раствор формальдегида в H_2O (37 мас.% 14 мкл). После перемешивания в течение 5 мин., добавляли $NaBH(OAc)_3$ (23 мг), суспензию перемешивали при 0 °C в течение 1 ч. Смесь обрабатывали с NEt_3 (0.01 мл) и дополнительным водн. раствором формальдегида (37 мас. %, 0,02 мл) и $NaBH(OAc)_3$ (18 мг). После перемешивания при 4 °C в течение 16 ч., реакционную смесь концентрировали в вакууме, фильтровали через шприцевой фильтр и очищали с помощью преп. ЖХ-МС (V) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого белого вещества (21 мг). ЖХ-МС (A): By = 0,70 мин; $[M+H]^+$: 441.25.

Пример 446: 2-(3-{5-[(S)-(1-Циклопропил-3-фтор-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пропан-2-ол

Раствор соединения Примера 445.5 (42 мг) в ДХМ (0.5 мл) и NEt_3 (0,01 мл) охлаждали до 0 °C, прежде чем добавляли (1-этоксициклопропокси)триметилсилан (0,05 мл) и AcOH (0.02 мл). После перемешивания в течение 5 мин. добавляли $NaBH(OAc)_3$ (28 мг) и суспензию перемешивали при 0 °C в течение 1 ч. Добавляли уксусную кислоту (0,03 мл) и смеси давали нагреться до КТ. После перемешивания в течение 2,5 ч., реакционную смесь нагревали до 40 °C и перемешивали в течение 2 ч. Смесь охлаждали до КТ, гасили посредством нас. водн. $NaHCO_3$ и экстрагировали посредством ЭА три раза. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением желтого масла (в основном промежуточное соединение реакции). Остаток ресуспендировали в MeOH (0.5 мл) и к нему добавляли $NaBH_3CN$ (18 мг). Смесь нагревали до 65 °C и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, повторно растворяли MeCN, фильтровали через шприцевой фильтр и подвергали преп. ЖХ-МС (VI затем IX) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого белого вещества (11 мг). ЖХ-МС (A): By = 0,73 мин; $[M+H]^+$: 467.29.

Пример 447: 1-[4-(3-{5-[(S)-(3-Фтор-1-метил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-этанон

трет-Бутиловый эфир 447.1 3-[(S)-{5-[5-(1-Ацетил-пиперидин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-3-фтор-азетидин-1-карбоновой кислоты

Смесь Примера 445.3 (179 мг), 1-ацетилпиперидин-4-карбоновой кислоты (84 мг), PyBOP (568 мг), K_3PO_4 (304 мг) и DIPEA (0.18 мл) в ДМФА (2,5 мл) перемешивали при 85 °C в течение 15 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ, разбавляли с ЭА, промывали посредством водн. $NaHCO_3$, водн. NH_4Cl и рассол, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением оранжевого масла, которое очищали с помощью КХ (CombiFlash, RediSep 12 г, градиент ДХМ - ДХМ/MeOH 90:10 в течение 20 мин. при 30 мл/мин) с получением бесцветного аморфного твердого вещества (149 мг). ЖХ-МС (A): By = 1,10 мин; $[M+H]^+$: 594.12.

447.2 1-[4-(3-{5-[(S)-(3-Фтор-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-этанон, гидрохлоридная соль

Пример 447.1 (145 мг) обрабатывали раствором HCl в диоксане (4 М, 0.43 мл) и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением целевого продукта в виде слегка желтого твердого вещества (155 мг). Соединение использовали в следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС (А): By = 0,70 мин; $[M+H]^+$: 494.28.

447.3 1-[4-(3-{5-[(S)-(3-Фтор-1-метил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-этанон

Суспензию Примера 447.2 в ДХМ (1.0 мл) охлаждали до 0 °С. К ней добавляли раствор формальдегида в воде (37 мас.% 14 мкл) и $NaBH(OAc)_3$ (68 мг). Смесь перемешивали в течение 5 ч. при 0 °С и 1 ч. при КТ. Добавляли больше раствора формальдегида (37 мас.% 0,05 мл) и $NaBH(OAc)_3$ (65 мг). Смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в водн. $NaHCO_3$ и экстрагировали посредством ДХМ/MeOH (9:1) три раза. Объединенные органические слои пропускали через фазовый разделитель и концентрировали в вакууме с получением бесцветного масла, которое очищали с помощью преп. ЖХ-МС (V) с получением твердого белого вещества (64 мг). ЖХ-МС (А): By = 0,71 мин; $[M+H]^+$: 508.29.

Пример 448: 1-[4-(3-{5-[(S)-(1-Циклопропил-3-фтор-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-этанон

448.1 5-[(S)-(3-Фтор-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-никотинонитрил

Обработка Примера 445.2 (450 мг) раствором HCl в диоксане (4 М, 2,65 мл) обеспечила бесцветный раствор, что быстро превратилось в густую суспензию. Чтобы помочь перемешиванию добавляли MeOH (1.0 мл) и смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Смесь концентрировали в вакууме, затем очищали с помощью преп. ЖХ-МС (V) с получением твердого белого вещества (160 мг). ЖХ-МС (А): By = 0,67 мин; $[M+H]^+$: 326.20.

448.2 5-[(S)-(1-Циклопропил-3-фтор-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-никотинонитрил

К раствору соединения Примера 448.1 (100 мг) в MeOH (5 мл) добавляли (1-этоксициклопропокси)триметилсилан (0.19 мл), уксусную кислоту (0,04 мл) и $NaBH_3CN$ (41 мг). Суспензию нагревали до 55 °C и перемешивали в течение 90 мин., затем охлаждали до КТ и перемешивали в течение 17 ч. Реакционную смесь разбавляли с ДХМ и промывали посредством водн. $NaHCO_3$. Водную фазу экстрагировали один раз посредством ДХМ/MeOH (9:1). Объединенные органические слои пропускали через фазовый разделитель и концентрировали в вакууме с получением бесцветного масла, которое очищали с помощью преп. ЖХ-МС (VI) с получением продукта в виде белой пены (74 мг). ЖХ-МС (A): By = 0,72 мин; $[M+H]^+$: 366.24.

448.3 5-[(S)-(1-Циклопропил-3-фтор-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-N-гидрокси-никотинамидин

Суспензию Примера 448.2 (74 мг), гидрохлорид гидроксиламина (43 мг) и K_2CO_3 (112 мг) в EtOH (1.5 мл) нагревали до 90 °C и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением целевого продукта в виде твердого белого вещества (109 мг). Сырой продукт использовали в следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС (A): By = 0,55 мин; $[M+H]^+$: 399.22.

448.4 1-[4-(3-{5-[(S)-(1-Циклопропил-3-фтор-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-этанон

В реакционный сосуд загружали соединение Примера 448.3 (109 мг), PyBOP (326 мг), K_3PO_4 (175 мг) и 1-ацетилпиперидин-4-карбоновую кислоту (48 мг), а затем ДМФА (1.0 мл) и DIPEA (0.11 мл). Смесь перемешивали в течение 17 ч. при 80 °C и в течение 7 ч при 95 °C. добавляли еще PyBOP (200 мг) и реакционную смесь перемешивали при 100 °C в течение 20 ч. Добавляли еще 1-ацетилпиперидин-4-карбоновую кислоту (30 мг), PyBOP (200 мг) и K_3PO_4 (100 мг) и смесь перемешивали при 100 °C в течение еще 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ, разбавляли с ЭА, промывали посредством водн. $NaHCO_3$ и рассола, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением желтого масла, которое очищали с преп. ЖХ-МС (VI затем IX) и КХ (CombiFlash, RediSep 4 г, градиент ДХМ - ДХМ/MeOH/NH4OH 94.5:5.0:0.5 в течение 20 мин. при 18 мл/мин.) с получением твердого белого вещества (5 мг). ЖХ-МС (A): By = 0,74 мин; $[M+H]^+$: 534.31.

Пример 449: 2-(3-{5-[(R)-(1-Циклопропил-3-метил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пропан-2-ол

449.1 5-[(R)-(1-Циклопропил-3-метил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-никотинонитрил

К раствору соединения Примера D1.1.4 (541 мг) в MeOH (6 мл) добавляли (1-этоксипропокси)триметилсилан (0,73 мл), уксусную кислоту (0,14 мл) и $NaBH_3CN$ (158 мг). Суспензию нагревали до 65 °C и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали, разбавляли с ДХМ и промывали посредством водн. $NaHCO_3$. Водную фазу реэкстрагировали посредством ДХМ/MeOH (9:1). Объединенные органические слои пропускали через фазовый разделитель и концентрировали в вакууме с получением бесцветного масла, которое очищали с помощью преп. ЖХ-МС (VI) с получением целевого продукта в виде твердого белого вещества (174 мг). ЖХ-МС (A): By = 0,71 мин; $[M+H]^+$: 362.20.

449.2 5-[(R)-(1-Циклопропил-3-метил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-N-гидрокси-никотинамидин

Смесь Примера 449.1 (87 мг), гидроксиламин гидрохлорид (49 мг) и K_2CO_3 (127 мг) в EtOH (1.5 мл) нагревали до 85 °C и перемешивали в течение 1,5 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ, фильтровали, концентрировали и сушили в ВВ с получением твердого белого вещества (101 мг), которое использовали в следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС (A): By = 0,55 мин; $[M+H]^+$: 395.26.

449.3 2-(3-{5-[(R)-(1-Циклопропил-3-метил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пропан-2-ол

Смесь Примера 449.2 (43 мг), альфа-гидроксиизомасляную кислоту (7 мг), PyBOP (35 мг) и NEt_3 (10 мг) в ДМФА (0,5 мл) нагревали до 80 °C и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ, разбавляли с $MeCN/H_2O$, фильтровали через шприцевой фильтр и очищали с помощью преп. ЖХ-МС (2 x VI) с получением указанного в заголовке соединения в виде слегка желтоватого твердого вещества. ЖХ-МС (A): By = 0,72 мин; $[M+H]^+$: 463.31.

Пример 450 - Пример 453 получали из примера 449.2 и соответствующей карбоновой кислоты в соответствии с процедурой, описанной для примера 449.3.

Условия преп. ЖХ-МС и данные ЖХ-МС перечислены в таблице ниже. Используемые условия ЖХ-МС представляли собой ЖХ-МС (A).

№ примера	Название	By (мин)	$[M+H]^+$	Преп. ЖХ-МС
450	1-[4-(3-{5-[(R)-(1-Циклопропил-3-метил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-этанон	0.74	530.15	(VI)
451	(R)-(1-Циклопропил-3-метил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-{5-[5-(тетрагидро-пиран-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-метанол	0.77	489.34	(VI)
452	транс-4-(3-{5-[(R)-(1-Циклопропил-3-метил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-циклогексанол	0.73	503.35	(VI)
453	(R)-(1-Циклопропил-3-метил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[5-(5-оксетан-3-ил-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-пиридин-3-ил]-метанол	0.73	461.27	(VI)

Пример 454: 1-[(R)-3-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-илметил)-пирролидин-1-ил]-этанон

трет-Бутиловый эфир 454.1 (R)-3-(3-{5-[(R)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-илметил)-пирролидин-1-карбоновой кислоты

Смесь Примера D2.1 (39 мг), (R)-(1-Boc-пирролидин-3-ил)-уксусной кислоты (36 мг), PyBOP (128 мг), K3PO4 (89 мг) и DIPEA (41 мг) в ДМФА (2 мл) перемешивали при 85 °C в течение 64 ч. Смесь охлаждали до КТ, разбавляли с H2O/MeCN, пропускали через шприцевой фильтр и очищали с помощью преп. ЖХ-МС (XIV) с получением целевого продукта в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (A): By = 0,85 мин; [M+H]+: 562.21.

454.2 (R)-(1,3-диметилазетидин-3-ил)(4-изопропилфенил)(5-(5-(((R)-пирролидин-3-ил)метил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)пиридин-3-ил)метанол гидрохлоридная соль

Пример 454.1 (76 мг) обрабатывали раствором HCl в диоксане (4 M, 2 мл) и перемешивали при КТ в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали и сушили в ВВ. Полученное твердое вещество белого цвета использовали в следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС (A): By = 0,55 мин; [M+H]+: 462.24.

454.3 1-[(R)-3-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-илметил)-пирролидин-1-ил]-этанон

К раствору соединения Примера 454.2 (15 мг) в ТГФ (1 мл) добавляли DIPEA (19 мг) и ацетилхлорид (2.4 мг) при 0 °C. Смесь перемешивали при 0 °C в течение 45 мин, прежде, чем ее концентрировали и сушили в ВВ. Сырой продукт очищали с помощью преп. ВЭЖХ (IX) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого белого вещества (3 мг). ЖХ-МС (A): By = 0,71 мин; [M+H]+: 504.24.

Пример 455 - Пример 459 синтезировали в соответствии с 3-стадийной процедуры, описанной для примера 454, с использованием соответствующих кислот в первой стадии. Условия преп. ЖХ-МС (первая и третья стадии) и данные ЖХ-МС перечислены в таблице ниже. Используемые условия ЖХ-МС представляли собой ЖХ-МС (A).

№ примера	Название	By (мин)	$[M+H]^+$	Преп. ЖХ-МС (Стадия 1)	Преп. ЖХ-МС (Стадия 3)
455	1-[3-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-этанон	0.73	504.26	(XIV)	(IX)
456	1-[3-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-3-гидрокси-пиперидин-1-ил]-этанон	0.67	520.27	(IX)	(IX)
457	1-[3-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-3-метил-пиперидин-1-ил]-этанон	0.75	518.28	(XIV)	(IX)
458	1-[3-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-илметил)-пиперидин-1-ил]-этанон	0.74	518.30	(XIV)	(IX)
459	1-[4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-илметил)-4-гидрокси-пиперидин-1-ил]-этанон	0.66	534.27	(IX)	(IX)

Пример 460: N-[1-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-илметил)-циклопропил]-ацетамид

460.1 *трет*-Бутиловый эфир [1-(3-{5-[(R)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-илметил)-циклопропил]-карбаминовой кислоты

Смесь Примера D2.1 (30 мг), 2-[1-({*трет*-бутоксикарбонил}амино)циклопропил]уксусную кислоту (15 мг), PyBOP (60 мг), K3PO4 (59 мг) и DIPEA (27 мг) в ДМФА (0.75 мл) нагревали до 90 °C и перемешивали в течение 3 ч. После охлаждения до КТ, реакционную смесь фильтровали и непосредственно очищали с помощью преп. ЖХ-МС (XIV) с получением целевого продукта в виде твердого белого вещества (4 мг). ЖХ-МС (A): By = 0,82 мин; [M+H]+: 548.18.

460.2 (R)-{5-[5-(1-Амино-циклопропилметил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-метанол, гидрохлоридная соль

Пример 460.1 (4 мг) обрабатывали раствором HCl в диоксане (4 M, 1 мл) и перемешивали при КТ в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением целевого продукта в виде твердого белого вещества (3 мг). ЖХ-МС (A): By = 0,57 мин; [M+H]+: 448.17.

460.3 N-[1-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-илметил)-циклопропил]-ацетамид

К суспензии соединения Примера 460.2 (2 мг) и уксусной кислоты (0.3 мг) в ДМФА (1 мл) добавляли HATU (1,9 мг) и DIPEA (1,7 мг). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 20 ч., фильтровали и затем непосредственно очищали с помощью преп. ЖХ-МС (IX) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого белого вещества (0,5 мг). ЖХ-МС (A): By = 0,69 мин; [M+H]+: 490.04.

Примеры 461 и **462** получали из Примера 460.2, как описано для примера 460, но с использованием соответствующих кислот. Условия преп. ЖХ-МС и данные ЖХ-МС перечислены в таблице ниже. Используемые условия ЖХ-МС представляли собой ЖХ-МС (A).

№ примера	Название	By	$[M+H]^+$	Преп. ЖХ-МС
461	[1-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-илметил)-циклопропил]-амид тетрагидро-пиран-4-карбоновой кислоты	0.71	560.12	(IX)
462	N-[1-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-илметил)-циклопропил]-2-метокси-ацетамид	0.71	520.12	(IX)

Пример 463: N-[1-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-илметил)-циклопропил]-N-метил-ацетамид

Указанное в заголовке соединение получали из Примера D2.1, в соответствии с 3-стадийной процедурой, описанной для примера 460, но с использованием соответствующей карбоновой кислоты в первой стадии. Преп. ЖХ-МС использовали для очистки промежуточного соединения после стадии 1 (VII) и конечного продукта (IX). ЖХ-МС (A): By = 0,72 мин.; [M+H]+: 504.29.

Пример 464: N-[2-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-1,1-диметил-этил]-пропионамид гидрохлорид

464.1 *трет*-Бутиловый эфир [2-(3-{5-[(R)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-1,1-диметил-этил]-карбаминовой кислоты

Смесь Примера D2.1 (789 мг), N-Boc-3-амино-3-метилбутановой кислоты (633 мг), PyBOP (3.00 г), K3PO4 (1.63 г) и DIPEA (738 мг) в ДМФА (12 мл) нагревали до 80 °C и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ, разбавляли с H2O/MeCN, фильтровали через шприцевой фильтр и очищали с помощью преп. ЖХ-МС (VII) с получением светло-желтого твердого вещества (516 мг). ЖХ-МС (A): By = 0,88 мин.; [M+H]+: 550.31.

464.2 (R)-{5-[5-(2-Амино-2-метил-пропил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-метанол, гидрохлоридная соль

Пример 464.1 (516 мг) обрабатывали раствором HCl в диоксане (4 M, 4,7 мл) и перемешивали при КТ в течение 1,5 ч. Реакционную смесь

концентрировали в вакууме с получением целевого продукта в виде твердого белого вещества (577 мг). ЖХ-МС (A): By = 0,59 мин.; [M+H]+: 450.08.

464.3 N-[2-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-1,1-диметил-этил]-пропионамид

К раствору пропионовой кислоты (5 мг) в ДМФА (0.15 мл) добавляли DBU (32 мг) и HATU (32 мг). Раствор перемешивали при КТ в течение 10 мин. и затем добавляли к раствору соединения Примера 464.2 (30 мг) и DBU (25 мг) в ДМФА (0.15 мл) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 ч, прежде чем еще примешать (в течение 10 мин.) пропионовую кислоту (5 мг), DBU (32 мг) и HATU (32 мг) в ДМФА (0.15 мл) добавляли. Смесь перемешивали в течение 1 ч. при 0 °C, прежде чем ее разбавляли с MeCN/H2O, фильтровали через шприцевой фильтр и очищали с помощью преп. ЖХ-МС (IX) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета (5,5 мг). ЖХ-МС (A): By = 0,78 мин; [M+H]+: 506.31.

Пример 465 - Пример 468 синтезировали исходя из Примера 464.2 в соответствии с процедурой, описанной для примера 464, с отличием, что соответствующую предварительно активированную кислоту (1,2 экв.) добавляли только один раз (так как превращения было достаточно). Условия преп. ЖХ-МС и данные ЖХ-МС перечислены в таблице ниже. Используемые условия ЖХ-МС представляли собой ЖХ-МС (A).

№ Примера	Название	By (мин)	$[M+H]^+$	Метод Преп. ЖХ-МС
465	N-[2-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-1,1-диметил-этил]-2-метокси-ацетамид	0.77	522.31	(IX)
466	[2-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-1,1-диметил-этил]-амид тетрагидро-пиран-4-карбоновой кислоты	0.74	562.14	(IX)+(IX)
467	N-[2-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-1,1-диметил-этил]-изобутирамид	0.80	520.32	(IX)+(IX)
468	[2-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-1,1-диметил-этил]-амид циклопропанкарбоновой кислоты	0.76	518.33	(IX)

Пример 469 - Пример 472 синтезировали из Примера D2.1 и соответствующих замещенных 1-Boc-пиперидин-4-карбоновых кислот в соответствии с 3-стадийной процедурой, описанной для примера 464. На последней стадии использовали соответственно разные карбоновые кислоты. Условия преп. ЖХ-МС (первая и третья стадии) и данные ЖХ-МС перечислены в таблице ниже. Используемые условия ЖХ-МС представляли собой ЖХ-МС (A).

№ Примера	Название	By (мин)	$[M+H]^+$	Метод преп. ЖХ-МС (Стадия 1)	Метод преп. ЖХ-МС (Стадия 3)
469	1-[цис-4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-2-метил-пиперидин-1-ил]-этанон	0.73	518.20	(XIV)	(IX)+(VI)
470	1-[4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-4-гидрокси-пиперидин-1-ил]-2-метил-пропан-1-он	0.71	548.36	(VII)	(IX)+(IX)
471	1-[4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-4-гидрокси-пиперидин-1-ил]-пропан-1-он	0.68	534.37	(VII)	(IX)+(V)
472	1-[4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-4-метокси-пиперидин-1-ил]-этанон	0.73	534.37	(XIV)	(IX)+(IX)

Пример 473: 1-[4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-3,3,3-трифтор-пропан-1-он

473.1 *трет*-Бутиловый эфир 4-(3-{5-[(R)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-карбоновой кислоты

К раствору N-Boc-пиперидин-4-карбоновой кислоты (69 мг) в ДМСО (0,25 мл) добавляли CDI (52 мг). Смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин. К ней добавляли раствор соединения Примера D2.1 (100 мг) в ДМСО (0.25 мл). Полученный раствор перемешивали при 85 °C в течение 30 мин и сразу очищали с помощью преп. ЖХ-МС (IX) с получением указанного в заголовке соединения

в виде твердого вещества белого цвета (83 мг). ЖХ-МС (A): By = 0,87 мин; [M+H]+: 562.43.

473.2 (R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[5-(5-пиперидин-4-ил-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-пиридин-3-ил]-метанол

Пример 473.1 (83 мг) обрабатывали раствором HCl в диоксане (4 M, 1.11 мл) и перемешивали при КТ в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали и сушили в ВВ. Остаток очищали с помощью преп. ЖХ-МС (VII) с получением целевого продукта в виде твердого вещества белого цвета (31 мг). ЖХ-МС (A): By = 0,57 мин; [M+H]+: 462.38.

473.3 1-[4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-3,3,3-трифтор-пропан-1-он

К раствору 3,3,3-трифторпропионовой кислоты (3,4 мг) и HATU (10 мг) в ДМФА (0,5 мл) добавляли DIPEA (10 мг) и смесь перемешивали в течение 5 мин. прежде чем добавляли Пример 473.2 (10 мг) в ДМФА (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. при КТ, затем ее разбавляли с MeCN/H2O, фильтровали через шприцевой фильтр и очищали с помощью преп. ЖХ-МС (VI) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета (2.5 мг). ЖХ-МС (A): By = 0,79 мин; [M+H]+: 572.37.

Пример 474: 1-[4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-2-оксетан-3-ил-этанон

474.1 Оксетан-3-ил-уксусная кислота (R)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-(5-{5-[1-(2-оксетан-3-ил-ацетил)-пиперидин-4-ил]-[1,2,4]оксадиазол-3-ил}-пиридин-3-ил)-метиловый эфир

Соединение синтезировали из Примера D2.1 (100 мг) и N-Boc-пиперидин-4-карбоновой кислоты (86 мг) в соответствии с 3-стадийной процедурой, описанной для примера 464. На третьей стадии использовали соответствующую кислоту (3-оксетануксусная кислота). Очистку преп. ЖХ-МС использовали после первой стадии (XIV) и третьей стадии (V). ЖХ-МС (A): By = 0,73 мин; [M+H]+: 658.39.

474.2 1-[4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-2-оксетан-3-ил-этанон

К раствору соединения Примера 474.1 (11 мг) в MeOH (1 мл) добавляли K_2CO_3 (22 мг) и смесь перемешивали при 45 °C в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ, разбавляли с ЭА и промывали посредством воды. Водную фазу повторно экстрагировали посредством ЭА дважды, объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью преп. ЖХ-МС (V) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого белого вещества (4,4 мг). ЖХ-МС (A): By = 0,72 мин; [M+H]+: 560.31.

Примеры 475, 476 и **477** синтезировали из Примера D2.1 и соответствующих пиперидинкарбоновых кислот, в соответствии с 4-стадийной процедурой, описанной для примера 474 (в первой стадии Примера 475, использовали молекулярные сита вместо K_3PO_4). В третьей стадии использовали соответствующие карбоновые кислоты. Для примера 477, реакционную смесь в первой стадии перемешивали при 100 °C в течение 41 ч. для достижения полного превращения. Условия преп. ЖХ-МС (стадии 1, 3 и 4) и данные ЖХ-МС перечислены в таблице ниже. Используемые условия ЖХ-МС представляли собой ЖХ-МС (A).

№ Примера	Название	By (мин)	$[M+H]^+$	Метод ЖХ-МС (Стадия 1)	Метод ЖХ-МС (Стадия 3)	Метод ЖХ-МС (Стадия 4)
475	1-[4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-4-этил-пиперидин-1-ил]-этанон	0.80	532.43	(XIV)	(VII)	(VI)
476	[4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-оксетан-3-ил-метанон	0.71	546.33	(XIV)	(V)	(V)
477	1-[4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-4-изопропил-пиперидин-1-ил]-2-метокси-этанон	0.78	576.41	(VI)	(VII)	(VII)+ (IX)

Пример 478: 1-[цис-4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-3-метил-пиперидин-1-ил]-этанон

478.1 *трет*-Бутиловый эфир цис-4-({{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[(E)-гидроксиимино]-метил}-карбамоил)-3-метил-пиперидин-1-карбоновой кислоты

Смесь Примера D2.1 (65 мг), цис-N-Boc-3-метилпиперидин-4-карбоновой кислоты (56 мг), PyBOP, молекулярных сит (3A, 50 мг) и DIPEA (67 мг) в ДМФА (3 мл) перемешивали при КТ в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали, разбавляли с MeCN/H2O, пропускали через шприцевой фильтр и сразу очищали с помощью преп. ЖХ-МС (IX) с получением целевого соединения в виде масла желтого цвета (143 мг). ЖХ-МС (A): By = 0,78 мин; [M+H]+: 594.44.

478.2 *трет*-Бутиловый эфир 4-(3-{5-[(R)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-цис-3-метил-пиперидин-1-карбоновой кислоты

Смесь Примера 478.1 (143 мг), молекулярных сит (3A, 150 мг) и DIPEA (32 мг) в ДМФА (1 мл) нагревали до 100 °C и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ, разбавляли с MeCN/H2O, пропускали через шприцевой фильтр и очищали с помощью преп. ЖХ-МС (метод XIV) с получением целевого продукта в виде коричневого порошка (40 мг). ЖХ-МС (A): By = 0,90 мин; [M+H]+: 576.43.

478.3 (R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-{5-[5-(цис-3-метил-пиперидин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-метанол, гидрохлоридная соль

Пример 478.2 (40 мг) обрабатывали с HCl в диоксане (4 M, 0.5 мл) и смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали и сушили в ВВ с получением целевого продукта в виде липкого твердого вещества (31 мг). ЖХ-МС (A): By = 0,59 мин; [M+H]+: 476.37.

478.4 (R)-{5-[5-(цис-1-Ацетил-3-метил-пиперидин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-метиловый эфир уксусной кислоты

К раствору соединения Примера 478.3 (31 мг) в ДМФА (0,5 мл) добавляли DBU (27 мг), перед охлаждением до 0 °C. К нему добавляли предварительно примешанный (10 мин) раствор уксусной кислоты (5.1 мг), DBU (11 мг) и HATU

(38 мг) в ДМФА (0,5 мл). Смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 ч. и 1 ч. при КТ. Реакционную смесь разбавляли с MeCN/H2O, пропускали через шприцевой фильтр и очищали с помощью преп. ЖХ-МС (IX) с получением бис-ацилированного продукта в виде твердого белого вещества (11 мг). ЖХ-МС (A): By = 0,79 мин; [M+H]+: 560.43.

478.5 1-[цис-4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-3-метил-пиперидин-1-ил]-этанон

К раствору соединения Примера 478.4 (11 мг) в MeOH (0,5 мл) добавляли K_2CO_3 (26 мг) и смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли с $MeCN/H_2O$, пропускали через шприцевой фильтр и очищали с помощью преп. ЖХ-МС (метод VI) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета (6 мг). ЖХ-МС (A): By = 0,77 мин; [M+H]+: 518.24.

Пример 479: 5-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-1-метил-пиперидин-2-он

Смесь Примера D2.1 (25 мг), 1-метил-6-оксо-пиперидин-3-карбоновой кислоты (16 мг), PyBOP (83 мг), K3PO4 (58 мг) и DIPEA (26 мг) в ДМФА (1 мл) нагревали до 85 °C и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли с MeCN/H2O, пропускали через шприцевой фильтр и очищали с помощью преп. ЖХ-МС (IX затем V) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета (7.6 мг). ЖХ-МС (A): By = 0,69 мин; [M+H]+: 490.11.

Пример 480 - Пример 497 синтезировали из Примера D2.1 и соответствующих карбоновых кислот в соответствии с процедурой, описанной для примера 479. При необходимости для достижения полной конверсии реакционную смесь можно перемешивать до 20 ч. при несколько более высокой температуре (90 °C). Условия преп. ЖХ-МС и данные ЖХ-МС перечислены в таблице ниже. Используемые условия ЖХ-МС представляли собой ЖХ-МС (A).

№ Примера	Название	By (мин)	$[M+H]^+$	Метод преп. ЖХ-МС
480	5-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-	0.69	490.15	(IX)

№ Примера	Название	By (мин)	$[M+H]^+$	Метод преп. ЖХ-МС
	3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-5-метил-пиперидин-2-он			
481	5-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-2-он	0.66	476.16	(IX)
482	4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-4-метил-пирролидин-2-он	0.68	476.15	(IX)
483	1-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-илметил)-3,3-диметил-пирролидин-2,5-дион	0.76	518.10	(IX)
484	1-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-илметил)-имидазолидин-2,4-дион	0.65	491.09	(IX)
485	1-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-илметил)-пирролидин-2-он	0.70	476.13	(IX)
486	3-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-илметил)-имидазолидин-2,4-дион	0.66	491.09	(IX)
487	3-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-илметил)-1-метил-имидазолидин-2,4-дион	0.69	505.13	(IX)
488	1-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-илметил)-3-метил-имидазолидин-2,4-дион	0.69	505.10	(IX)
489	3-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-илметил)-оксазолидин-2-он	0.69	478.12	(IX)
490	1-Циклопропил-3-(3-{5-[(R)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-илметил)-имидазолидин-2-он	0.73	517.15	(IX)
491	1-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-илметил)-пирролидин-2,5-дион	0.70	490.13	(IX)
492	1-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-илметил)-3-метил-имидазолидин-2-он	0.70	491.13	(IX)
493	1-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-илметил)-имидазолидин-2-он	0.67	477.14	(V)
494	2-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-	0.62	453.27	(V)

№ Примера	Название	By (мин)	$[M+H]^+$	Метод преп. ЖХ-МС
	3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пропан-1,2-диол			
495	(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[5-(5-пиридин-3-ил-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-пиридин-3-ил]-метанол	0.76	456.32	(IX)
496	1-[4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-илметил)-пиперидин-1-ил]-этанон	0.74	518.12	(IX)+(VI)
497	(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-ацетонитрил	0.71	418.33	(VI)+(IX)

Пример 498: 1-[4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-4-гидрокси-пиперидин-1-ил]-этанон

Указанное в заголовке соединение синтезировали из Примера D2.1 и Пример D3.13 в соответствии с процедурой, описанной для примера 479. Продукт очищали с помощью преп. ЖХ-МС (IX затем V) и преп. хиральной СФХ (XXXII) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого липкого твердого вещества. ЖХ-МС (A): By = 0,66 мин; [M+H]+: 520.36.

Пример 499: 3-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пропионитрил

В раствор 3-цианопропионовой кислоты (33 мг) в ДМСО (0,25 мл) добавляли CDI (55 мг) и смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин. К ней добавляли раствор соединения Примера D2.1 (65 мг) в ДМСО (0.25 мл). Смесь перемешивали при 85 °C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ, разбавляли с $MeCN/H_2O$, пропускали через шприцевой фильтр и очищали с помощью преп. ЖХ-МС (XIV) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого белого вещества (25 мг). ЖХ-МС (A): By = 0,73 мин; [M+H]+: 432.35.

Пример 500: 1-[4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-3-метокси-пиперидин-1-ил]-этанон

Указанное в заголовке соединение синтезировали из Примера D2.1 и Примера D3.14, в соответствии с процедурой, описанной для примера 499. Продукт очищали с помощью преп. ЖХ-МС (V+IX) с получением указанного в

заголовке соединения в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (A): By = 0,73 мин; [M+H]+: 534.41.

Пример 501: 1-[(R)-3-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-этанон

501.1 *трет*-Бутиловый эфир 3-[(R)-{5-[5-((R)-1-ацетил-пиперидин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты

Смесь Примера D2.2 (125 мг), (3R)-1-ацетилпиперидин-3-карбоновой кислоты (74 мг), PyBOP (244 мг), K3PO4 (238 мг) и DIPEA (109 мг) в ДМФА (3 мл) нагревали до 90 °C и перемешивали в течение 20 ч. Из-за неполной конверсии снова добавляли такое же количество карбоновой кислоты и PyBOP и смесь перемешивали еще 6 ч. при 90 °C. Реакционную смесь охлаждали до КТ, разбавляли с MeCN/H2O, пропускали через шприцевой фильтр и очищали с помощью преп. ЖХ-МС (XII) с получением целевого продукта в виде твердого вещества не совсем белого цвета (120 мг). ЖХ-МС (A): By = 1,08 мин; [M+H]+: 590.24.

501.2 1-[(R)-3-(3-{5-[(R)-Гидрокси-(4-изопропил-фенил)-(3-метил-азетидин-3-ил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-этанон гидрохлоридная соль

Пример 501.1 (113 мг) обрабатывали раствором HCl в диоксане (4 M, 1.5 мл) и перемешивали при КТ в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением целевого продукта в виде твердого вещества не совсем белого цвета (106 мг). ЖХ-МС (A): By = 0,72 мин; [M+H]+: 490.16.

501.3 1-[(R)-3-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-этанон

К раствору соединения Примера 501.2 (89 мг) в диоксане (4.7 мл) добавляли NEt3 (55 мг), раствор формальдегида в H_2O (37 мас.% 52 мг) и NaBH(OAc)3 (60 мг). Смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч., прежде чем ее разбавляли с MeCN/H_2O, фильтровали и очищали с помощью преп. ЖХ-МС (IX) с получением целевого продукта в виде твердого вещества не совсем белого цвета (49 мг). ЖХ-МС (A): By = 0,73 мин; [M+H]+: 504.14.

Пример 502 - Пример 508 получали из D2.2 и соответствующих карбоновых кислот, в соответствии с 3-стадийной процедурой, описанной для примера 501. В случае неполного превращения в первой стадии, добавляли больше карбоновой кислоты и PyBOP, или реакционную смесь перемешивали при несколько более высокой температуре (до 100 °C). Для примеров 507 и 508, K_3PO_4 были заменены молекулярными ситами (3A). Пример 504 дополнительно очищали с помощью КХ (CombiFlash, RediSep 4 г, градиент ДХМ - ДХМ/MeOH/NH_4OH 90:10:1 в течение 20 мин. при 18 мл/мин.) после преп. ЖХ-МС. Условия преп. ЖХ-МС (стадии 1, 3) и Данные ЖХ-МС перечислены в таблице ниже. Используемые условия ЖХ-МС представляли собой ЖХ-МС (A).

№ Примера	Название	By (мин)	$[M+H]^+$	Преп. ЖХ-МС (Стадия 1)	Преп. ЖХ-МС (Стадия 3)
502	4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-тетрагидро-пиран-4-ол	0.72	479.30	(VI)	(VI)
503	(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-{5-[5-(3-гидроксиметил-бицикло[1.1.1]пент-1-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-(4-изопропил-фенил)-метанол	0.76	475.29	(VI)	(VI)
504	4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-1-метил-пиперидин-2,6-дион	0.72	504.30	(VI)	(VI)+(КХ)
505	2-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-2,2-дифтор-этанол	0.72	459.32	(VI)	(VI)
506	(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-{5-[5-(3-метокси-фенил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-метанол	0.85	485.20	(VIII)	(VI)
507	(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-[5-(5-изопропил-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-пиридин-3-ил]-(4-изопропил-фенил)-метанол	0.80	421.26	(VIII)	(VIII)
508	(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-{5-[5-(6-метил-пиримидин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-метанол	0.76	471.35	(XII)	(VI)

Пример 509 - Пример 514 получали в соответствии с 3-стадийной процедурой, описанной для примера 501, с использованием Примера D2.2 и соответствующих карбоновых кислот, указанных в таблице ниже. Примеры 510

и 511 были получены из одной и той же карбоновой кислоты (Пример D3.16), соответствующая эпимерная смесь после стадии 1 была разделена с помощью преп. хиральной СФХ (XXXIII). Условия преп. ЖХ-МС (стадии 1, 3) и данные ЖХ-МС перечислены в таблице ниже. Используемые условия ЖХ-МС представляли собой ЖХ-МС (A).

№ Примера	Название	Карбоновая кислота (Стадия 1)	By (мин)	$[M+H]^+$	Преп. ЖХ-МС (Стадия 1)	Преп. ЖХ-МС (Стадия 3)
509	(R)- или (S)-4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-1-метил-пирролидин-2-он	D3.15	0.68	476.11	(XX)	(IX)
510	(S)- или (R)-4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-1-этил-пирролидин-2-он	D3.16	0.72	490.30	(VI)+ Хиральн. СФХ (2-е элюирование)	(VI)
511	(R)- или (S)-4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-1-этил-пирролидин-2-он	D3.16	0.72	490.32	(VI)+ Хиральн. СФХ (1-е элюирование)	(VI)
512	(S)- или (R)-4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-1-изопропил-пирролидин-2-он	D3.17	0.73	504.12	(XX)	(IX)
513	(R)- или (S)-4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-1-изопропил-пирролидин-2-он	D3.18	0.73	504.13	(XX)	(IX)
514	1-[(S)-3-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-илметил)-пирролидин-1-ил]-этанон	D3.19	0.73	504.34	(VI)	(V)

Пример 515 и **Пример 516** синтезировали в соответствии с 3-стадийной процедурой, описанной для примера 501, с использованием Примера D2.2 и 2-оксопиперидин-4-карбоновой кислоты. Эпимерную смесь после стадии 1 разделяли с помощью преп. хиральной ВЭЖХ (XLIII). Условия преп. ЖХ-МС

(стадии 1, 3) и Данные ЖХ-МС перечислены в таблице ниже. Используемые условия ЖХ-МС представляли собой ЖХ-МС (A).

№ Примера	Название	By (мин)	$[M+H]^+$	Преп. ЖХ-МС (Стадия 1)	Преп. ЖХ-МС (Стадия 3)
515	(S)- или (R)-4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-2-он	0.67	476.16	(XX)+ хиральн. ВЭЖХ (1-е элюирование)	(IX)
516	(R)- или (S)-4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-2-он	0.67	476.14	(XX)+ хиральн. ВЭЖХ (2-е элюирование)	(IX) + (IX)

Пример 517: (R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[5-(5-метил-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-пиридин-3-ил]-метанол

517.1 *трет*-Бутиловый эфир 3-{(R)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-[5-(5-метил-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-пиридин-3-ил]-метил}-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты

К раствору уксусной кислоты (9,5 мг) в ДМСО (0.25 мл) добавляли CDI (28 мг). Смесь перемешивали при КТ прежде, чем добавляли раствор соединения Примера D2.2 (60 мг) в ДМСО (0,25 мл). Реакционную смесь перемешивали при 85 °C в течение 16 ч. Ее затем очищали с помощью преп. ЖХ-МС (VII) с получением целевого продукта в виде твердого белого вещества (43 мг). ЖХ-МС (A): By = 1,08 мин; [M+H]+: 479.38.

517.2 (R)-(4-Изопропил-фенил)-(3-метил-азетидин-3-ил)-[5-(5-метил-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-пиридин-3-ил]-метанол, гидрохлоридная соль

Пример 517.1 (43 мг) обрабатывали раствором HCl в диоксане (4 M, 0.6 мл) и перемешивали при КТ в течение 0,5 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением целевого продукта в виде желтого аморфного твердого вещества (46 мг). ЖХ-МС (A): By = 0,71 мин; [M+H]+: 379.27.

517.3 (R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[5-(5-метил-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-пиридин-3-ил]-метанол

К раствору соединения Примера 517.2 (46 мг) в диоксане (1 мл) добавляли NEt3 (55 мг), раствор формальдегида в H_2O (37 мас.% 17 мг) и NaBH(OAc)3 (35 мг). Смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч, прежде чем ее разбавляли с

MeCN/H_2O, фильтровали и очищали с помощью преп. ЖХ-МС (VI) с получением целевого продукта в виде твердого белого вещества (20 мг). ЖХ-МС (A): By = 0,73 мин; [M+H]+: 393.31.

Пример 518: (R)-{5-[5-(1,1-Дифтор-этил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-метанол

Указанное в заголовке соединение синтезировали из Примера D2.2 и 2,2-дифтопропионовой кислоты, в соответствии с 3-стадийной процедурой, описанной для примера 517. Сырое вещество очищали с помощью преп. ЖХ-МС (VII) (стадия 1) и (VI) (стадия 3).

ЖХ-МС (A): By = 0,81 мин; [M+H]+: 443.33.

Пример 519: 4-(5-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-тетрагидро-пиран-4-ол

519.1 *трет*-Бутиловый эфир 3-[(R)-гидрокси-{5-[3-(4-гидрокси-тетрагидро-пиран-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-пиридин-3-ил}-(4-изопропил-фенил)-метил]-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты

К раствору соединения Примера E1.1 (50 мг) в ДМФА (1 мл) добавляли CDI (23 мг). Смесь перемешивали в течение 30 мин., прежде чем добавляли DIPEA (30 мг). Затем ее перемешивали при КТ в течение 16 ч. Пример E2.16 (27 мг) добавляли и реакционную смесь нагревали до 90 °C в течение 3 ч., после чего добавляли молекулярные сита (3A, 60 мг) и смесь снова нагревали при 90 °C в течение 14 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ, разбавляли с MeCN/H2O, пропускали через шприцевой фильтр и очищали с помощью преп. ЖХ-МС (VI) с получением целевого соединения в виде твердого белого вещества (12 мг). ЖХ-МС (A): By = 1,01 мин; [M+H]+: 565.40.

519.2 4-(5-{5-[(R)-Гидрокси-(4-изопропил-фенил)-(3-метил-азетидин-3-ил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-тетрагидро-пиран-4-ол гидрохлоридная соль

Пример 519.1 (12 мг) обрабатывали раствором HCl в диоксане (4 M, 1 мл), перемешивали при КТ в течение 90 мин., затем концентрировали в вакууме с получением целевого продукта в виде твердого белого вещества (14 мг). ЖХ-МС (A): By = 0,67 мин; [M+H]+: 465.13.

519.3 4-(5-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-тетрагидро-пиран-4-ол

К суспензии соединения Примера 519.2 (14 мг) в диоксане (0.2 мл) добавляли NEt3 (9 мг), раствор формальдегида в H_2O (37 мас.% 9 мг) и NaBH(OAc)3 (10 мг). Смесь перемешивали при КТ в течение 90 мин. Реакционную смесь разбавляли с MeCN/H2O, пропускали через шприцевой фильтр и очищали с помощью преп. ЖХ-МС (IX затем V) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого белого вещества (3 мг). ЖХ-МС (A): By = 0,67 мин; [M+H]+: 479.38.

Пример 520 - Пример 523 получали из Примера E1.1 и соответствующих гидроксиамидинов (примеры указаны в таблице ниже) в соответствии с 3-стадийной процедурой, описанной для примера 501, но с использованием одного эквивалента кислоты (Пример E1.1) и 1.5-2.0 эквивалента гидроксиамидина. Используемый гидроксиамидин формулы E2, время удерживания ЖХ-МС и наблюдаемые массы, а также методы очистки, использованные после стадий 1 и 3, показаны в таблице ниже. Примеры 520 и 521 получены из одной и той же последовательности реакций. Соединение примера 523 получали из Примера E1.1 и соответствующего гидроксиамидина (указанного в таблице) в соответствии с процедурой, описанной для примера 519. Используемые условия ЖХ-МС представляли собой ЖХ-МС (A).

№ Примера	Название	Гидроксиамидин	By	[M+H]+	Метод преп. ЖХ-МС (Стадия 1)	Метод преп. ЖХ-МС (Стадия 3)
520	(R)-[5-(3-*трет*-Бутоксиметил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиридин-3-ил]-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-метанол	E2.17	0.82	465.22	(VII)	(VII)
521	(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-[5-(3-гидроксиметил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиридин-3-ил]-(4-изопропил-фенил)-метанол	E2.17	0.65	409.32	(VII)	(VII)
522	1-[4-(5-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-пиперазин-1-ил]-этанон	E2.18	0.73	505.42	(VI)	(IX)
523	1-[3-(5-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-3-	E2.22	0.71	490.40	(XV)	(V)

№ Примера	Название	Гидроксиамидин	By	[M+H]+	Метод преп. ЖХ-МС (Стадия 1)	Метод преп. ЖХ-МС (Стадия 3)
	илметил)-азетидин-1-ил]-этанон					

Пример 524: 4-(5-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-3-илметил)-тетрагидро-пиран-4-ол

Указанное в заголовке соединение синтезировали из Примера E1.1 и соответствующий гидроксиамидин (Пример E2.20) в соответствии с 3-стадийной процедурой, описанной для Примера 517, но с использованием 1 эквивалента кислоты и 1,5 эквивалента гидроксиамидина. Преп. ЖХ-МС использовали для очистки промежуточного соединения после стадии 1 (метод VI) и конечного продукта после стадии 3 (метод V). ЖХ-МС (A): By = 0,68 мин; [M+H]+: 493.39.

Пример 525: [4-(5-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[1,4]диоксан-2-ил-метанон

525.1 5-[(R)-Гидрокси-(4-изопропил-фенил)-(3-метил-азетидин-3-ил)-метил]-никотиновая кислота, гидрохлоридная соль

Пример E1.1 (1,20 г) обрабатывали раствором HCl в диоксане (4 M, 14 мл). Смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Суспензию фильтровали, остаток промывали посредством диоксан, затем сушили в ВВ с получением целевого соединения в виде твердого белого вещества (1.13 г). ЖХ-МС (A): By = 0,67 мин; [M+H]+: 341.22.

525.2 5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-никотиновая кислота, соль муравьиной кислоты

К суспензии соединения Примера 525.1 (1,13 г) в диоксане (27 мл) добавляли NEt3 (1.14 мл), раствор формальдегида в H_2O (37 мас.% 0,32 мл) и $NaBH(OAc)_3$ (895 мг). Смесь перемешивали при КТ в течение 90 мин., фильтровали и сразу очищали с помощью преп. ЖХ-МС (IX) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого белого вещества (142 мг). ЖХ-МС (A): By = 0,59 мин; [M+H]+: 355.25.

525.3 *трет*-Бутиловый эфир 4-(5-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-пиперидин-1-карбоновой кислоты

К раствору соединения Примера 525.2 (140 мг) в ДМФА (3.2 мл) добавляли DIPEA (0,17 мл) и PyBOP (236 мг). После перемешивания при КТ в течение 15 мин. добавляли раствор E2.19 (170 мг) в ДМФА (0.9 мл) и K_3PO_4 (282 мг). Смесь перемешивали при 85 °C в течение 16 ч. После охлаждения до КТ, добавляли больше PyBOP (259 мг), K_3PO_4 (282 мг) и DIPEA (0.17 мл) и реакционную смесь перемешивали при 85 °C в течение еще 4 ч. Смесь охлаждали до КТ, разбавляли с $MeCN/H_2O$, пропускали через шприцевой фильтр и очищали с помощью преп. ЖХ-МС (метод VIII) с получением целевого продукта в виде твердого белого вещества (88 мг). ЖХ-МС (A): By = 0,88 мин; [M+H]+: 562.35.

525.4 (R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[5-(3-пиперидин-4-ил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиридин-3-ил]-метанол

Пример 525.3 (88 мг) обрабатывали раствором HCl в диоксане (4 M, 1,2 мл) и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества (102 мг). ЖХ-МС (A): By = 0,56 мин; m/z $[M+2H+MeCN]_2$+: 252.35.

525.5 [4-(5-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[1,4]диоксан-2-ил-метанон

К раствору соединения Примера 525.4 (50 мг) в ДМФА (0,36 мл) добавляли DBU (51 мг) и предварительно смешанный (10 мин.) раствор 1,4-диоксан-2-карбоновой кислоты (23 мг), HATU (72 мг) и DBU (20 мг) в ДМФА (0,36 мл) при 0 °C. Смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 ч. Реакционную смесь затем разбавляли с $MeCN/H_2O$, пропускали через шприцевой фильтр и очищали с помощью преп. ЖХ-МС (V затем IX) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого белого вещества (25 мг). ЖХ-МС (A): By = 0,73 мин; [M+H]+: 576.41.

Пример 526: 1-[4-(5-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-пиперидин-1-ил]-2-метокси-этанон

526.1 (R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-(5-{3-[1-(2-метокси-ацетил)-пиперидин-4-ил]-[1,2,4]оксадиазол-5-ил}-пиридин-3-ил)-метиловый эфир метокси-уксусной кислоты

Указанное в заголовке соединение синтезировали из Примера 525.4 и метоксиуксусной кислоты, в соответствии с процедурой, описанной для примера 525 (стадия 5). ЖХ-МС (A): By = 0,74 мин; [M+H]+: 606.44.

526.2 1-[4-(5-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-пиперидин-1-ил]-2-метокси-этанон, соль муравьиной кислоты

К раствору соединения Примера 526.1 (59 мг) в MeOH добавляли K_2CO_3 (128 мг) и смесь перемешивали при 45 °C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ, фильтровали, разбавляли с MeCN/H_2O, пропускали через шприцевой фильтр и очищали с помощью преп. ЖХ-МС (V затем IX) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого белого вещества (30 мг). ЖХ-МС (A): By = 0,72 мин; [M+H]+: 534.45.

Пример 527: (R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-{5-[3-(1-метансульфонил-пиперидин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-пиридин-3-ил}-метанол

К раствору соединения Примера 525.4 (51 мг) и DIPEA (46 мг) в ДХМ (1.5 мл) при 0 °C добавляли метансульфонилхлорид (10 мг). Смесь перемешивали при 0 °C в течение 90 мин. Растворитель затем удаляли в вакууме, остаток очищали с помощью преп. ЖХ-МС (IX) с получением целевого продукта в виде твердого белого вещества (22 мг). ЖХ-МС (A): By = 0,75 мин; [M+H]+: 540.36.

Пример 528: (R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-(5-{3-[1-(2-метокси-этансульфонил)-пиперидин-4-ил]-[1,2,4]оксадиазол-5-ил}-пиридин-3-ил)-метанол

Пример 528 синтезировали из Примера 525.4 и 2-метоксиэтан-1-сульфонилхлорид в соответствии с процедурой, описанной для примера 527. ЖХ-МС (A): By = 0,78 мин; [M+H]+: 584.38.

Пример 529: 1-[4-(5-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-пиперидин-1-ил]-2-гидрокси-этанон

529.1 2-(*трет*-Бутил-дифенил-силанилокси)-1-[4-(5-{5-[(R)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-пиперидин-1-ил]-этанон

К раствору соединения Примера 525.2 (45 мг) в ДМФА (0.56 мл) добавляли DIPEA (44 мг) и PyBOP (182 мг). После перемешивания при КТ в течение 15 мин., добавляли раствор E2.21 (74 мг) в ДМФА (0,5 мл) и K_3PO_4 (97 мг) и реакционную смесь перемешивали при 85 °C в течение 16 ч. Добавляли больше PyBOP (91 мг), K_3PO_4 (50 мг) и DIPEA (44 мг) и смесь перемешивали при 100 °C в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ, разбавляли с $MeCN/H_2O$, пропускали через шприцевой фильтр и очищали с помощью преп. ЖХ-МС (2x метод XX) с получением целевого продукта в виде твердого белого вещества (10 мг). ЖХ-МС (A): By = 1,02 мин; [M+H]+: 758.52.

529.2 1-[4-(5-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-пиперидин-1-ил]-2-гидрокси-этанон

К раствору соединения Примера 529.1 (10 мг) в ТГФ (0.2 мл) добавляли раствор TBAF в ТГФ (1.0 M, 0.02 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 90 мин., затем разбавляли с $MeCN/H_2O$, пропускали через шприцевой фильтр и очищали с помощью преп. ЖХ-МС (V затем IX) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого белого вещества (1.5 мг). ЖХ-МС (A): By = 0,69 мин; [M+H]+: 520.39.

Пример 530: (R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-(5-[1,2,4]оксадиазол-3-ил-пиридин-3-ил)-метанол

530.1 *трет*-Бутиловый эфир 3-[(R)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-(5-[1,2,4]оксадиазол-3-ил-пиридин-3-ил)-метил]-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты

К раствору соединения Примера D2.2 (50 мг) в DMA (0,5 мл) добавляли триметилортоформиат (0.11 мл) и диэтилэфират трифторида бора (4,6 мг). Реакционную смесь перемешивали при 50 °C в течение 2,5 ч. Добавляли MeCN и смесь пропускали через шприцевой фильтр и очищали с помощью преп. ЖХ-МС (VII) с получением целевого продукта в виде твердого белого вещества (32 мг). ЖХ-МС (A): By = 1,06 мин; [M+H]+: 465.34.

530.2 (R)-(4-Изопропил-фенил)-(3-метил-азетидин-3-ил)-(5-[1,2,4]оксадиазол-3-ил-пиридин-3-ил)-метанол

Пример 530.1 (32 мг) обрабатывали раствором HCl в диоксане (4 М, 0.3 мл) и перемешивали при КТ в течение 30 мин. Растворитель выпаривали и остаток сушили в ВВ с получением целевого продукта в виде твердого белого вещества (39 мг). ЖХ-МС (А): By = 0,69 мин; [M+H]+: 365.18.

530.3 (R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-(5-[1,2,4]оксадиазол-3-ил-пиридин-3-ил)-метанол

К раствору соединения Примера 530.2 (39 мг) в диоксане (1 мл) добавляли NEt3 (10 мг), раствор формальдегида в H_2O (37 мас.% 16 мг) и $NaBH(OAc)_3$ (32 мг). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1,5 ч. Смесь фильтровали и концентрировали в вакууме, сырой продукт очищали с помощью преп. ЖХ-МС (VI) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого белого вещества (29 мг). ЖХ-МС (А): By = 0,71 мин; [M+H]+: 379.26.

Пример 531: 1-[4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-этанон

531.1 *трет*-Бутиловый эфир 3-[(R)-{5-[5-(1-ацетил-пиперидин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-3-метил-азетидин-1-карбоновой кислоты

К раствору соединения Примера D2.2 (1,7 г) в ДМФА (34 мл) добавляли 1-ацетилпиперидин-4-карбоновой кислоты (967 мг), затем PyBOP (4,57 г), DIPEA (1,96 мл) и K_3PO_4 (3,23 г). Полученный раствор перемешивали при 85°C в течение ночи. Добавляли дополнительные 0,5 эквивалента реагентов и полученную смесь перемешивали при 85°C в течение ночи. Реакционной смеси давали остыть до КТ, отфильтровывали, и выпаривали в вакууме. Сырое вещество очищали с помощью преп. ЖХ-МС (XXXV) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого белого вещества (1,76 г). ЖХ-МС (А) By = 1,08 мин; [M+H]+: 590.13.

531.2 1-[4-(3-{5-[(R)-Гидрокси-(4-изопропил-фенил)-(3-метил-азетидин-3-ил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-этанон

Раствор соединения Примера 531.1 (1,76 г) в HCl 4М в диоксане (35 мл) перемешивали при КТ в течение 1 ч. Реакционную смесь выпаривали в вакууме и сушили в ВВ с получением 1,57 г в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (А) By = 0,72 мин; [M+H]+: 490.2.

531.3 1-[4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-этанон

Указанное в заголовке соединение получали, исходя из примера 531.2 (1,57 г), и следуя процедуре, описанной в Примере D1.1 стадия D1.1.5. Сырое вещество очищали с помощью преп. ЖХ-МС (XXXVI), а затем с помощью преп. ЖХ-МС (XXXVII) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого белого вещества (900 мг). ЖХ-МС (A): By = 0,72 мин; [M+H]+: 504.12.

Пример 532 - Пример 566 были синтезированы, исходя из соответствующего предшественника формулы (A7) или (D5) и следуя процедуре, описанной в Примере 1, за исключением того, что TEA использовали для нейтрализации гидрохлоридной соли и ДХМ заменяли на диоксан. Условия преп. ЖХ-МС и данные ЖХ-МС Примера 532 - Пример 566 перечислены в таблице ниже. Используемые условия ЖХ-МС представляли собой ЖХ-МС (A).

№ примера	Название	By	$[M+H]^+$	Преп. ЖХ-МС	Предшест-венник A7 или D5
532	2-(3-{5-[(R)-(4-Бром-фенил)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пропан-2-ол	0.65	472.96	V	D5.1
533	2-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-нафталин-2-ил-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пропан-2-ол	0.67	445.10	-	A7.4
534	2-[3-(5-{(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-[4-(1-трифторметил-циклопропил)-фенил]-метил}-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-пропан-2-ол	0.72	503.04	VI	A7.5
535	2-[3-(5-{(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-[4-(2,2,2-трифтор-1,1-диметил-этил)-фенил]-метил}-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-пропан-2-ол	0.72	505.01	VI	A7.6
536	2-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропокси-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пропан-2-ол	0.66	453.28	V	A7.7
537	2-[3-(5-{(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-[4-(1,2,2,2-тетрафтор-1-трифторметил-этил)-фенил]-метил}-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-пропан-2-ол	0.76	563.00	VI	D5.2

№ примера	Название	By	$[M+H]^+$	Преп. ЖХ-МС	Предшественник A7 или D5
538	(R)-2-(3-(5-((1,3-диметилазетидин-3-ил)(гидрокси)(4-(пентафтор-l6-сульфанил)фенил) метил)пиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропан-2-ол	0.69	521.00	V	D5.3
539	2-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(3-фтор-4-изопропил-фенил)-гидрокси-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пропан-2-ол	0.71	455.00	VI	A7.8
540	2-(3-{5-[(R)-(4-*трет*-Бутил-фенил)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пропан-2-ол	0.70	451.17	VI	A7.9
541	2-(3-{5-[(R)-Бензо[b]тиофен-5-ил-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пропан-2-ол	0.64	451.09	V	A7.10
542	2-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-пентафторэтил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пропан-2-ол	0.71	512.91	VI	A7.11
543	2-[3-(5-{(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-[4-(1-метил-циклопропил)-фенил]-метил}-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-пропан-2-ол	0.69	449.04	V	A7.12
544	2-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-3-метил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пропан-2-ол	0.71	451.19	VI	A7.13
545	2-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-трифторметокси-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пропан-2-ол	0.67	479.10	V	A7.14
546	1-[4-(3-{5-[(R)-(4-Бром-фенил)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-этанон	0.68	539.97	V	D5.4
547	2-[3-(5-{(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-[4-(1-фтор-1-метил-этил)-фенил]-гидрокси-метил}-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-пропан-2-ол	0.65	455.17	V	A7.15

№ примера	Название	By	$[M+H]^+$	Преп. ЖХ-МС	Предшественник A7 или D5
548	2-(3-{5-[(R)-[4-(1,1-Дифтор-этил)-фенил]-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пропан-2-ол	0.64	459.15	V	A7.16
549	2-(3-{5-[(R)-(4-Бицикло[1.1.1]пент-1-ил-фенил)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пропан-2-ол	0.73	461.21	VI	A7.17
550	(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-{5-[5-(тетрагидро-пиран-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-[4-(2,2,2-трифтор-этил)-фенил]-метанол	0.71	503.14	V	D5.5
551	2-[3-(5-{(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-[4-(1,1-диметил-пропил)-фенил]-гидрокси-метил}-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-пропан-2-ол	0.77	465.07	VII	A7.18
552	1-[4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(3-фтор-4-изопропил-фенил)-гидрокси-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-этанон	0.74	522.11	VI	A7.19
553	1-{4-[3-(5-{(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-[4-(1-трифторметил-циклопропил)-фенил]-метил}-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-пиперидин-1-ил}-этанон	0.75	570.12	V	A7.20
554	1-[4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-трифторметокси-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-этанон	0.72	545.82	V	A7.21
555	1-[4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропокси-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-этанон	0.70	520.10	V	A7.22
556	2-(3-{5-[(R)-(3-Хлор-4-изопропил-фенил)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пропан-2-ол	0.75	471.16	VI	A7.23
557	2-(3-{5-[(R)-(4-Циклобутил-фенил)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пропан-2-ол	0.73	449.07	VI	A7.24

№ примера	Название	By	$[M+H]^+$	Преп. ЖХ-МС	Предшественник A7 или D5
558	1-[4-(3-{5-[(R)-(4-Циклобутил-фенил)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-этанон	0.76	516.20	VI	A7.25
559	1-[4-(3-{5-[(R)-(3,5-Дифтор-4-изопропил-фенил)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-этанон	0.76	540.18	VI	A7.26
560	2-(3-{5-[(R)-(3,5-Дифтор-4-изопропил-фенил)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пропан-2-ол	0.74	473.18	VI	A7.27
561	1-[4-(3-{5-[(R)-(4-Циклобутокси-фенил)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-этанон	0.72	532.12	VI	A7.28
562	2-[3-(5-{(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-[4-(1-этил-пропил)-фенил]-гидрокси-метил}-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-пропан-2-ол	0.78	465.07	VI	A7.29
563	1-{4-[3-(5-{(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-[4-(1-этил-пропил)-фенил]-гидрокси-метил}-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-пиперидин-1-ил}-этанон	0.81	532.23	VI	A7.30
564	2-[3-(5-{(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-[4-(2,2-диметил-пропил)-фенил]-гидрокси-метил}-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-пропан-2-ол	0.77	465.04	VI	A7.31
565	1-{4-[3-(5-{(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-[4-(2,2-диметил-пропил)-фенил]-гидрокси-метил}-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-пиперидин-1-ил}-этанон	0.78	532.16	VII	A7.32
566	1-{4-[3-(5-{(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-[4-(1-метил-циклопропил)-фенил]-метил}-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-пиперидин-1-ил}-этанон	0.74	516.22	VI	A7.33

Пример 567 - Пример 577 были синтезированы, исходя из соответствующего предшественника формулы (J1), (J3) или (J5) и

соответствующего предшественника формулы (J2), (J4) или (J6), соответственно, следуя методу, указанному в таблице ниже. Условия преп. ЖХ-МС и данные ЖХ-МС Примера 567 - Примера 577 перечислены в таблице ниже. Используемые условия ЖХ-МС представляли собой ЖХ-МС (A).

Метод A

Смесь соединения (J1) (1 экв.), соединений бора (J2) (от 1,3 до 1,6 экв.), cataCXium®A Pd G3 (от 0,05 до 0,1 экв.) и Cs2CO3 (3 экв.) в смеси толуола (5 мл/ммоль) и воды (0,5 мл/ммоль) продували аргоном, нагревали при 100°C в закрытой пробирке и перемешивали в течение 18 ч. Ее фильтровали через Celite, осадок промывали посредством ЭА и фильтрат концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью преп. ЖХ-МС (см. метод в таблице ниже) и/или КХ с использованием предварительно упакованных картриджей SNAP KP-NHTM от Biotage и элюируя с ЭА/MeOH или ДХМ/MeOH.

Метод B

Смесь эфира бороновой кислоты (J3) (1 экв.), реагента меди(I) (J4) (1.2 экв.) и KF (1 экв.) в ДМФА (10 мл/ммоль) нагревали при 50°C в запечатанном флаконе и перемешивали в течение 18 ч. Ее фильтровали через Celite, осадок промывали посредством ЭА и фильтрат концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью преп. ЖХ-МС (см. метод в таблице ниже) и/или КХ с использованием предварительно упакованных картриджей SNAP KP-NHTM от Biotage и элюируя с ЭА/MeOH или ДХМ/MeOH.

Метод C

К раствору фенола (J5) (1 экв.) в ДМФА (20 мл/ммоль) добавляли при КТ, галогенид (J6) (5 экв.) и K_2CO_3 (2,4 экв.). Смесь нагревали при 100°C и перемешивали в течение 40 ч. Ее распределяли между ЭА и полунас. $NaHCO_3$. Водн. фазу экстрагировали посредством ЭА/MeOH 95/5 и объединенные орг. фазы сушили над $MgSO_4$ и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью преп. ЖХ-МС (см. метод в таблице ниже) и/или КХ с использованием предварительно упакованных картриджей SNAP KP-NHTM от Biotage и элюируя с ЭА/MeOH или ДХМ/MeOH.

№ Примера	Название	By	$[M+H]^+$	Преп. ЖХ-МС	Предшественник (J1), (J3) или (J5)	Предшественник (J2), (J4) или (J6)	Метод
567	2-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-пропил-фенил)-	0.70	437.09	V	Пример 532	Пропил-трифторборат калия	A

№ Примера	Название	By	$[M+H]^+$	Преп. ЖХ-МС	Предшественник (J1), (J3) или (J5)	Предшественник (J2), (J4) или (J6)	Метод
	метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пропан-2-ол						
568	2-(3-{5-[(R)-(4-Циклопропил-фенил)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пропан-2-ол	0.66	435.10	V	Пример 532	Циклопропил-трифторборат калия	A
569	2-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-этил-фенил)-гидрокси-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пропан-2-ол	0.66	423.11	V	Пример 532	Этилбороновая кислота	A
570	2-(3-{5-[(R)-(4-Бутил-фенил)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пропан-2-ол	0.74	451.13	VI	Пример 532	Бутилбороновая кислота	A
571	2-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-трифторметил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пропан-2-ол	0.66	463.05	V	J3.1	(Phen)$CuCF_3$	B
572	2-[3-(5-{(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-[4-(2,2,2-трифтор-этил)-фенил]-метил}-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-пропан-2-ол	0.67	477.06	V	Пример 532	4,4,5,5-тетраметил-2-(2,2,2-трифтор этил)-1,3,2-диоксаборолан	A
573	2-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изобутил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пропан-2-ол	0.73	451.14	VI	Пример 532	Изобутилбороновая кислота	A
574	2-(3-{5-[(R)-(4-Циклобутокси-фенил)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-метил]-пиридин-3-ил}-	0.69	464.99	VI	J5.1	Бромциклобутан	C

№ Примера	Название	By	$[M+H]^+$	Преп. ЖХ-МС	Предшественник (J1), (J3) или (J5)	Предшественник (J2), (J4) или (J6)	Метод
	[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пропан-2-ол						
575	2-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропенил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пропан-2-ол	0.67	435.16	V	Пример 532	(Проп-1-ен- 2-ил)-бороновая кислота	A
576	1-{4-[3-(5-{(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-[4-(2,2,2-трифтор-этил)-фенил]-метил}-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-пиперидин-1-ил}-этанон	0.71	544.02	V	Пример 546	4,4,5,5-тетраметил-2-(2,2,2-трифтор этил)-1,3,2-диоксаборолан	A
577	1-[4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-пропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-этанон	0.73	504.21	VI	546	Пропилбороновая кислота	A

Пример 578 1-[4-(3-{5-[(R)-Гидрокси-(1-изопропил-3-метил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-этанон

Пример 531.2 (40 мг) растворяли в диоксане (881 мкл), затем добавляли ацетон (23.5 мкл) и триацетоксиборгидрид натрия (35,7 мг), и смесь перемешивали при КТ в течение 1 мин. Реакционную смесь ресуспендировали в ДХМ, гасили посредством водн. нас. $NaHCO_3$. Фазы разделяли фазовым разделителем, выпаривали и очищали с помощью преп. ЖХ-МС (VI), затем посредством КХ (Biotage, 11 г KP-NH, растворитель А: Гепт, растворитель В: ЭА, градиент (в % В): 25 на 1CV, от 15 до 100 на 4CV, 100 на 9CV) с получением 5 мг бесцветного стекловидного масла. ЖХ-МС (А) By = 0,78 мин; $[M+H]^+$: 532.22.

Пример 579 1-[4-(3-{5-[(R)-[1-(2,2-Дифтор-этил)-3-метил-азетидин-3-ил]-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-этанон

Пример 531.2 (32 мг) растворяли в MeOH (0.256 мкл), затем TEA (44.6 мкл) и добавляли 2-йод-1,1-дифторэтан (11.5 мкл). Смесь встряхивали при 60°C в течение 6 дней, а 2x 2-иод-1,1-дифторэтан (11,5 мкл, 23 мкл) добавляли через 4 ч и 22 ч. Смесь фильтровали через шприцевой фильтр, разбавляли с MeOH и очищали с помощью преп. ЖХ-МС (VI) с получением 20 мг не совсем белой пены. ЖХ-МС (A) By = 0,76 мин; [M+H]+: 554.10

Пример 580 1-[4-(3-{5-[(R)-Гидрокси-[1-(2-гидрокси-этил)-3-метил-азетидин-3-ил]-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-этанон

580.1 1-[4-(3-{5-[(R)-{1-[2-(*трет*-Бутил-диметил-силанилокси)-этил]-3-метил-азетидин-3-ил}-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-этанон

Пример 531.2 (50 мг) и Cs_2CO_3 (65,2 г) ресуспердировали в ДМФА (500 мкл), затем добавляли (2-бромэтокси)-*трет*-бутилдиметилсилан (33,1 мкл). Смесь встряхивали при 70°C в течение 1 ч. 40 мин., фильтровали через шприцевой фильтр, разбавляли с ДМФА и очищали с помощью преп. ЖХ-МС (VIII) с получением 29 мг пены не совсем белого цвета. ЖХ-МС (A) By = 0,97 мин; [M+H]+: 648.34.

580.2 1-[4-(3-{5-[(R)-Гидрокси-[1-(2-гидрокси-этил)-3-метил-азетидин-3-ил]-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-этанон

Пример 580.1 (29 мг) растворяли в ТГФ (500 мкл), охлаждали до 0°C и затем добавляли TBAF 1M в ТГФ (102 мкл), смесь перемешивали в течение 1 ч. при КТ. Смесь ресуспендировали с ЭА, промывали посредством водн. нас. $NaHCO_3$ и воды. Орг. слой промывали посредством рассола, сушили над $MgSO_4$, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью преп. ЖХ-МС (V) с получением 11 мг бежевого стекловидного масла. ЖХ-МС (A) By = 0,72 мин; [M+H]+: 534.13.

Пример 581 - Пример 585 синтезировали, следуя процедуре, описанной в Примере F1.1 стадия F1.1.2 исходя из Примера 531.2 и с использованием соответствующего коммерчески доступного альдегида и очищали с помощью преп. ЖХ-МС и КХ (Biotage, 11 г SPHERE Амино, растворитель A: Гепт, растворитель B: ЭА), если необходимо. Условия очистки и данные ЖХ-МС (A) перечислены в таблице ниже.

№ примера	Название	Преп. ЖХ-МС	КХ градиент (в % B)	By	$[M+H]^+$
581	1-[4-(3-{5-[(R)-(1-Циклопропилметил-3-метил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-этанон	(VI)	-	0.79	544.15
582	1-{4-[3-(5-{(R)-Гидрокси-(4-изопропил-фенил)-[1-(2-метокси-этил)-3-метил-азетидин-3-ил]-метил}-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-пиперидин-1-ил}-этанон	(VI)	-	0.76	548.13
583	1-{4-[3-(5-{(R)-Гидрокси-(4-изопропил-фенил)-[3-метил-1-(3,3,3-трифтор-пропил)-азетидин-3-ил]-метил}-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-пиперидин-1-ил}-этанон	(VI)	-	0.82	586.24
584	1-[4-(3-{5-[(R)-Гидрокси-(4-изопропил-фенил)-(3-метил-1-пропил-азетидин-3-ил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-этанон	(VI)	25 на 1CV, от 25 до 100 на 4CV, 100 на 4CV	0.79	532.23
585	1-[4-(3-{5-[(R)-(1-Этил-3-метил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-этанон	(VI)	25 на 1CV, от 25 до 100 на 4CV, 100 на 19CV	0.77	518.17

Пример 586 - Пример 635 синтезировали исходя из соответствующего Примера F1.2 и соответствующего алкина, и следуя процедуре, описанной в Примере 15. Предшественник алкина указан в таблице ниже, если его нет в продаже. Условия преп. ЖХ-МС и данные ЖХ-МС перечислены в таблице ниже. Используемые условия ЖХ-МС представляли собой ЖХ-МС (A).

№ примера	Название	By	$[M+H]^+$	Алкин	Преп. ЖХ-МС
586	1-(4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-илэтинил}-пиперидин-1-ил)-этанон	0.72	460.18	F5.54	(VI) затем (IX)
587	4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-1,1,1-трифтор-2-метил-бут-3-ин-2-ол	0.72	447.13	F5.59	(XIV)
588	(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-1,1-диметил-проп-2-инил)-амид циклопропанкарбоновой кислоты	0.71	460.16	F5.60	(XIV) затем (VII)
589	N-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-1,1-диметил-проп-2-инил)-изобутирамид	0.73	462.18	F5.61	(IX) затем (VII)

№ примера	Название	By	$[M+H]^+$	Алкин	Преп. ЖХ-МС
590	N-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-1,1-диметил-проп-2-инил)-2-метокси-ацетамид	0.69	464.14	F5.62	(XIV) затем (VI)
591	3-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-1,1-диметил-проп-2-инил)-оксазолидин-2-он	0.72	462.17	F5.63	(VI) затем (VII)
592	1-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-1,1-диметил-проп-2-инил)-пирролидин-2-он	0.73	460.18	F5.64	(VI) затем (IX)
593	1-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-1,1-диметил-проп-2-инил)-3-метил-имидазолидин-2-он	0.72	475.17	F5.66	(XIV) затем (VI)
594	1-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-1,1-диметил-проп-2-инил)-имидазолидин-2-он	0.69	461.18	F5.65	(XIV) затем (VI)
595	3-(1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-илэтинил}-циклопропил)-оксазолидин-2-он	0.69	460.14	F5.67	(XIV) затем (VI)
596	1-((R)-2-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-илэтинил}-2-метил-пирролидин-1-ил)-этанон	0.73	460.17	F5.55	(IX) затем (VI)
597	1-(4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-илэтинил}-4-гидрокси-пиперидин-1-ил)-этанон	0.65	476.16	F5.31	(V) затем (IX)
598	1-[4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-1-гидрокси-1-метил-проп-2-инил)-пиперидин-1-ил]-этанон	0.69	504.15	F5.32	(IX) затем (V)
599	1-[4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-1-гидрокси-проп-2-инил)-пиперидин-1-ил]-этанон	0.67	490.16	F5.33	(IX) затем (V)
600	1-[4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-проп-2-инил)-пиперидин-1-ил]-этанон	0.73	474.18	F5.56	(XIV)
601	1-[4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-1-гидрокси-проп-2-инил)-4-метил-пиперидин-1-ил]-этанон	0.69	504.16	F5.57	(XIV)
602	1-(4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-илэтинил}-4-метил-пиперидин-1-ил)-этанон	0.75	474.06	F5.58	(XIV)

№ примера	Название	By	$[M+H]^+$	Алкин	Преп. ЖХ-МС
603	(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[5-(1-метансульфонил-пиперидин-4-илэтинил)-пиридин-3-ил]-метанол	0.73	496.09	F5.70	(XIV) затем (VI)
604	Метиламид 4-{5-[(R)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-илэтинил}-4-метил-пиперидин-1-сульфоновой кислоты	0.76	525.12	F5.71	(XIV) затем (VI)
605	(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[5-(3-метансульфонил-3-метил-бут-1-инил)-пиридин-3-ил]-метанол	0.70	455.12	-	(XIV) затем (VI)
606	Диметиламид 1-{5-[(R)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-илэтинил}-циклопропансульфоновой кислоты	0.74	481.90	-	(XIV)
607	Амид 1-{5-[(R)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-илэтинил}-циклопропансульфоновой кислоты	0.66	454.10	-	(XIV) затем (V)
608	(R)-[5-(3-Циклопропансульфонил-3-метил-бут-1-инил)-пиридин-3-ил]-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-метанол	0.73	480.98	F5.72	(XIV) затем (VI)
609	(R)-3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-илэтинил}-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он	0.63	448.17	-	(XIV)
610	(S)-3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-илэтинил}-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он	0.63	448.15	-	(XIV)
611	4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-илэтинил}-3,4-дигидро-2H-пирано[3,2-b]пиридин-4-ол	0.68	484.06	F5.35	(XIV)
612	3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-илэтинил}-3-гидрокси-1-метил-1,3-дигидро-индол-2-он	0.72	496.05	F5.36	(IX) затем (VI)
613	4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(1H-индазол-3-ил)-бут-3-ин-2-ол	0.72	495.10	F5.37	(VI)
614	4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(1-метил-1H-индазол-3-ил)-бут-3-ин-2-ол	0.76	509.06	F5.38	(VI)
615	2-(1-Циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-4-{5-[(R)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-бут-3-ин-2-ол	0.89	585.16	F5.73	(VI) затем (IX)
616	4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(2-метил-пиримидин-4-ил)-бут-3-ин-2-ол	0.68	471.15	F5.39	(XIV) затем (V)

№ примера	Название	By	$[M+H]^+$	Алкин	Преп. ЖХ-МС
617	4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(5-метил-пиразин-2-ил)-бут-3-ин-2-ол	0.68	471.14	F5.40	(XIV) затем (VI)
618	4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(2-метил-тиазол-5-ил)-бут-3-ин-2-ол	0.71	476.09	F5.41	(XIV) затем (VI)
619	2-(6-Циклопропил-пиримидин-4-ил)-4-{5-[(R)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-бут-3-ин-2-ол	0.73	497.04	F5.42	(XIV) затем (VI)
620	(R)- или (S)-4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(6-метокси-пиримидин-4-ил)-бут-3-ин-2-ол	0.70	487.13	F5.43	(IX) затем (V)
621	N-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-1,1-диметил-проп-2-инил)-ацетамид	0.62	433.81	-	(IX)
622	(S)- или (R)-4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(6-метокси-пиримидин-4-ил)-бут-3-ин-2-ол	0.70	487.13	F5.44	(IX) затем (V)
623	(R)- или (S)-4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(2-метокси-пиримидин-4-ил)-бут-3-ин-2-ол	0.70	487.13	F5.45	(IX) затем (V)
624	(S)- или (R)-4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(2-метокси-пиримидин-4-ил)-бут-3-ин-2-ол	0.70	487.13	F5.46	(IX) затем (V)
625	(R)- или (S)-4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(2,6-диметил-пиримидин-4-ил)-бут-3-ин-2-ол	0.67	485.18	F5.47	(XIV) затем (V)
626	(S)- или (R)-4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(2,6-диметил-пиримидин-4-ил)-бут-3-ин-2-ол	0.67	485.16	F5.48	(XIV) затем (V)
627	(R)- или (S)-2-(2,6-Диметокси-пиримидин-4-ил)-4-{5-[(R)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-бут-3-ин-2-ол	0.75	517.13	F5.49	(XIV) затем (VI)
628	(S)- или (R)-2-(2,6-Диметокси-пиримидин-4-ил)-4-{5-[(R)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-бут-3-ин-2-ол	0.75	517.13	F5.50	(XIV) затем (VI)
629	(S)- или (R)-4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(2-метокси-6-метил-пиримидин-4-ил)-бут-3-ин-2-ол	0.74	501.15	F5.51	(XIV) затем (VI)

№ примера	Название	By	$[M+H]^+$	Алкин	Преп. ЖХ-МС
630	(R)- или (S)-4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(6-метокси-2-метил-пиримидин-4-ил)-бут-3-ин-2-ол	0.74	501.22	F5.52	(VI)
631	(S)- или (R)-4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(6-метокси-2-метил-пиримидин-4-ил)-бут-3-ин-2-ол	0.74	501.19	F5.53	(VI)
632	4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(6-трифторметил-пиримидин-4-ил)-бут-3-ин-2-ол	0.77	525.17	F5.74	(XIV) затем (VI)
633	2-(6-Дифторметил-пиримидин-4-ил)-4-{5-[(R)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-бут-3-ин-2-ол	0.75	507.17	F5.75	(XIV) затем (VI)
634	(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[5-(1-пиридин-2-ил-циклопропилэтинил)-пиридин-3-ил]-метанол	0.74	452.18	F5.68	(VIII) затем (XIV)
635	(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-{5-[1-(6-метил-пиримидин-4-ил)-циклопропилэтинил]-пиридин-3-ил}-метанол	0.80	467.19	F5.69	(XIV) затем (VI)

Пример 636 - Пример 647 синтезировали из соответствующего алкина, следуя процедуре, описанной в Примере 408. ЖХ-МС и данные преп. ЖХ-МС перечислены в таблице ниже. Используемые условия ЖХ-МС представляли собой ЖХ-МС (A).

№ Примера	Название	By	$[M+H]^+$	Преп. ЖХ-МС	Алкин № Примера
636	1-[4-(2-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-этил)-пиперидин-1-ил]-этанон	0.61	464.2	-	**586**
637	4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-1,1,1-трифтор-2-метил-бутан-2-ол	0.62	451.07	(IX)	**587**
638	3-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-1,1-диметил-пропил)-оксазолидин-2-он	0.62	465.99	-	**591**
639	1-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-1,1-диметил-пропил)-пирролидин-2-он	0.62	464.12	-	**592**
640	1-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-1,1-диметил-пропил)-3-метил-имидазолидин-2-он	0.62	479.16	-	**593**

№ Примера	Название	By	$[M+H]^+$	Преп. ЖХ-МС	Алкин № Примера
641	1-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-1,1-диметил-пропил)-имидазолидин-2-он	0.60	465.08	(VII)	**594**
642	1-[(S)-2-(2-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-этил)-2-метил-пирролидин-1-ил]-этанон	0.63	464.19	-	**596**
643	4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(1H-индазол-3-ил)-бутан-2-ол	0.60	499.10	(XIV)	**613**
644	2-(1-Циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-4-{5-[(R)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-бутан-2-ол	0.59	489.18	-	**615**
645	4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(2-метил-пиримидин-4-ил)-бутан-2-ол	0.57	475.15	-	**616**
646	4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(5-метил-пиразин-2-ил)-бутан-2-ол	0.58	475.16	-	**617**
647	4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(2-метил-тиазол-5-ил)-бутан-2-ол	0.57	480.11	-	**618**

Пример 648 - Пример 653 синтезировали исходя из соответствующего Примера F1.2 и соответствующего алкина, и следуя процедуре, описанной в Примере 15, где количество $Pd(PPh_3)_4$ устанавливали до 0,1 экв. и основание было изменено на пирролидин (3,5 экв.). Предшественник алкина указан в таблице ниже, если его нет в продаже. Условия преп. ЖХ-МС и данные ЖХ-МС перечислены в таблице ниже. Используемые условия ЖХ-МС представляли собой ЖХ-МС (A).

№ примера	Название	By	$[M+H]^+$	Алкин	Преп. ЖХ-МС
648	4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(3-метил-изоксазол-5-ил)-бут-3-ин-2-ол	0.73	460.21	F5.78	(VI)
649	4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)-бут-3-ин-2-ол	0.56	459.21	F5.79	(V)

№ примера	Название	By	$[M+H]^+$	Алкин	Преп. ЖХ-МС
650	4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(5-метил-тиофен-2-ил)-бут-3-ин-2-ол	0.81	475.20	F5.80	(V) затем (XIV)
651	4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(1-метил-1H-пиррол-2-ил)-бут-3-ин-2-ол	0.76	458.24	F5.81	(VI)
652	(R)- или (S)-4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(2-трифторметил-пиримидин-4-ил)-бут-3-ин-2-ол	0.79	525.16	F5.76	(V) затем (XIV)
653	(S)- или (R)-4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(2-трифторметил-пиримидин-4-ил)-бут-3-ин-2-ол	0.79	525.17	F5.77	(V) затем (XIV)

Пример 654 - Пример 661 синтезировали исходя из соответствующего бромпиридина структуры F1 с использованием Пример F5.27, и следуя процедуре, описанной в Примере 15, где количество $Pd(PPh_3)_4$ устанавливали до 0,1 экв. и основание заменяли на пирролидин (3,5 экв.). Предшественник бромпиридина указан в таблице ниже. Условия преп. ЖХ-МС и данные ЖХ-МС перечислены в таблице ниже. Используемые условия ЖХ-МС представляли собой ЖХ-МС (A).

№ Примера	Название	By	$[M+H]^+$	Бромпиридин	Преп. ЖХ-МС
654	4-(5-{(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-[4-(1-трифторметил-циклопропил)-фенил]-метил}-пиридин-3-ил)-2-(6-метил-пиридин-2-ил)-бут-3-ин-2-ол	0.66	536.15	F1.8	(VI) затем (XIV)
655	4-(5-{(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-[4-(1-метил-циклопропил)-фенил]-метил}-пиридин-3-ил)-2-(6-метил-пиридин-2-ил)-бут-3-ин-2-ол	0.63	481.99	F1.7	(VI)
656	4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-трифторметил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(6-метил-пиридин-2-ил)-бут-3-ин-2-ол	0.60	496.14	F1.15	(VI) затем (XIV)
657	4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-этил-фенил)-гидрокси-метил]-пиридин-3-ил}-2-(6-метил-пиридин-2-ил)-бут-3-ин-2-ол	0.59	456.21	F1.10	(VI) затем (XIV)
658	4-{5-[(R)-(4-*трет*-Бутил-фенил)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-метил]-пиридин-3-ил}-2-(6-метил-пиридин-2-ил)-	0.65	484.26	F1.9	(XIV)

№ Примера	Название	By	$[M+H]^+$	Бромпиридин	Преп. ЖХ-МС
	бут-3-ин-2-ол				
659	4-{5-[(R)-(3-Этил-1-метил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-трифторметокси-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(6-метил-пиридин-2-ил)-бут-3-ин-2-ол	0.65	526.13	F1.13	(VII)
660	4-(5-{(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-[4-(2,2,2-трифтор-этил)-фенил]-метил}-пиридин-3-ил)-2-(6-метил-пиридин-2-ил)-бут-3-ин-2-ол	0.60	510.14	F1.12	(VI) затем (XIV)
661	4-{5-[(S)-(3-Фтор-1-метил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(6-метил-пиридин-2-ил)-бут-3-ин-2-ол	0.63	474.22	F1.14	(VI)

Пример 662 - Пример 664 синтезировали исходя из Примера F1.5 соответствующего алкина, и следуя процедуре, описанной в Примере 15. Предшественник алкина указан в таблице ниже, если его нет в продаже. Условия преп. ЖХ-МС и данные ЖХ-МС перечислены в таблице ниже. Используемые условия ЖХ-МС представляли собой ЖХ-МС (A).

№ Примера	Название	By	$[M+H]^+$	Алкин	Преп. ЖХ-МС
662	1-(4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридазин-3-илэтинил}-пиперидин-1-ил)-этанон	0.66	461.18	F5.54	(XIV) затем (V)
663	N-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридазин-3-ил}-1,1-диметил-проп-2-инил)-ацетамид	0.58	435.18	-	(XIV) затем (V)
664	1-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридазин-3-ил}-1,1-диметил-проп-2-инил)-пирролидин-2-он	0.68	461.19	F5.64	(XIV) затем (VI)

Пример 665 и **Пример 666** синтезировали, следуя процедуре, описанной в Примере D1.1, стадия D1.1.5 с использованием соответствующего свободного азетидина A7.34 и соответствующего карбонильного реагента, очищали (при необходимости) с помощью преп. ЖХ-МС. Данные ЖХ-МС (A) перечислены в таблице ниже.

№ примера	Название	By	$[M+H]^+$	Кетон/формальдегид	Преп. ЖХ-МС
665	4-{5-[(R)-Гидрокси-(1-изопропил-3-метил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(6-метил-пиридин-2-ил)-бут-3-ин-2-ол	0.67	497.97	ацетон	(V)
666	4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(6-метил-пиридин-2-ил)-бут-3-ин-2-ол	0.70	511.15	формальдегид	(XIV)

Пример 667 и **Пример 668** К раствору A7.34 (30 мг) в MeOH (1 мл) добавляли при КТ TEA (20.2 мкл), затем коммерчески доступный 2-йодоэтанол (57, мг) для примера 667 и 1,1-дифтор-2-йодэтан (57 мг) для примера 668, соответственно. Полученную смесь встряхивали при кипячении с обратным холодильником в течение выходных. Смесь очищали с помощью преп. ЖХ-МС. Данные преп. ЖХ-МС и данные ЖХ-МС (A) перечислены в таблице ниже.

№ примера	Название	Преп. ЖХ-МС	By	$[M+H]^+$
667	4-{5-[(R)-Гидрокси-[1-(2-гидрокси-этил)-3-метил-азетидин-3-ил]-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(6-метил-пиридин-2-ил)-бут-3-ин-2-ол	(V) затем (VI)	0.61	500.24
668	4-{5-[(R)-[1-(2,2-Дифтор-этил)-3-метил-азетидин-3-ил]-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(6-метил-пиридин-2-ил)-бут-3-ин-2-ол	(V)	0.66	520.15

Пример 669 1-(4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-илоксиметил}-пиперидин-1-ил)-этанон

669.1 трет-Бутиловый эфир 4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-илоксиметил}-пиперидин-1-карбоновой кислоты

Колбу загружали посредством G1.2 (11 мг), N-Boc-4-пиперидинеметанола (22,4 мг), толуол абс. (300 мкл) и цианометилентрибутилфосфан (19,6 мкл) при КТ. Полученную суспензию перемешивали при 110°C под аргоном в течение ночи, затем выпаривали и очищали с помощью преп. ЖХ-МС (VIII) с получением 25 мг порошка не совсем белого цвета. ЖХ-МС (A) By = 0,77 мин; $[M+H]^+$: 524.15.

669.2 (R)-(1,3-диметилазетидин-3-ил)(4-изопропилфенил)(5-(пиперидин-4-илметокси)пиридин-3-ил)метанол, гидрохлоридная соль

Указанное в заголовке соединение синтезировали из Примера 669.1 и следуя процедуре, описанной в Примере 309 стадия 309.2. ЖХ-МС (A) By = 0,49; $[M+H]^+$: 424.22.

669.3 1-(4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-илоксиметил}-пиперидин-1-ил)-этанон

К суспензии соединения Примера 669.2 (28 мг) в ДХМ (1 мл) добавляли DIPEA (48,3 мкл), AcOH (9,7 мкл), EDC.HCl (13 мг) и HOBt (9 мг) при КТ. Полученный раствор перемешивали при КТ в течение 1 ч., затем смесь выпаривали и очищали с помощью преп. ЖХ-МС (IX) с получением 1 мг порошка белого цвета. ЖХ-МС (A) By = 0,63 мин; $[M+H]^+$ 465.98.

Пример 670 4-{5-[(R)-(1-Циклопропил-3-метил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(6-метил-пиридин-2-ил)-бут-3-ин-2-ол

Указанное в заголовке соединение синтезировали следуя процедуре, описанной в Примере B2.1, стадия 2 с использованием (1-этоксициклопропокси) триметилсилана, вместо формальдегида и с использованием цианоборгидрида натрия вместо $NaBH(OAc)_3$. Сырой продукт очищали с помощью преп. ЖХ-МС (V). ЖХ-МС (A) By = 0,66 мин; [M+H]+: 496.21.

Пример 671 - Пример 679 были синтезированы, исходя из соответствующего примера F3.2 - F3.10, и следуя процедуре, описанной в Примере 167.1. Данные ЖХ-МС (A), методы преп. ЖХ-МС и предшественники перечислены в таблице ниже.

№ примера	Название	By	$[M+H]^+$	Преп. ЖХ-МС 1	Преп. ЖХ-МС 2	Предшественник
671	1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-4-(2-изопропил-пиримидин-4-ил)-пирролидин-2-он	0.71	513.7	(VII)	(XIV)	F3.2
672	1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-4-(2-метил-тиазол-5-ил)-пирролидин-2-он	0.57	491.1	(VII)		F3.3

№ примера	Название	By	$[M+H]^+$	Преп. ЖХ-МС 1	Преп. ЖХ-МС 2	Предшественник
673	1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-4-(6-метил-пиридин-3-ил)-пирролидин-2-он	0.52	485.13	(VI)	(XIV)	F3.4
674	1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-4-(6-изопропил-пиридин-2-ил)-пирролидин-2-он	0.64	512.99	(VIII)	(IX)	F3.5
675	1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-4-(6-трифторметил-пиридин-3-ил)-пирролидин-2-он	0.72	539.02	(VII)		F3.6
676	1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-пирролидин-2-он	0.63	474.12	(IX)		F3.7
677	1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-4-(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)-пирролидин-2-он	0.64	488.15	(IX)		F3.8
678	4-(1-Дифторметил-1H-пиразол-4-ил)-1-{5-[(R)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-пирролидин-2-он	0.67	510.12	(V)		F3.9
679	1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-4-(2-метил-2H-[1,2,3]триазол-4-ил)-пирролидин-2-он	0.63	475.15	(IX)		F3.10

Пример 680: 4-(1-Ацетил-пиперидин-4-ил)-1-{5-[(R)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридазин-3-ил}-пирролидин-2-он

680.1. 4-(1-Ацетил-пиперидин-4-ил)-пирролидин-2-он

К суспензии 4-(пиперидин-4-ил)пирролидин-2-она (100 мг) в ТГФ (2 мл) добавляли DIPEA (0.12 мл), а затем уксусный ангидрид (0,053 мл) при КТ и полученную суспензию перемешивали при КТ в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали посредством ДХМ (3x). Объединенные орг. слои сушили над $MgSO_4$ и концентрировали досуха с получением целевого продукта (98 мг) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (A): By = 0,47 мин; $[M+H]^+$: 211.2.

680.1. 4-(1-Ацетил-пиперидин-4-ил)-1-{5-[(R)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридазин-3-ил}-пирролидин-2-он

Указанное в заголовке соединение синтезировали, исходя из Примера F1.6 и Примера 680.1, и следуя процедуре, описанной в Примере 167.1. Сырой продукт очищали с помощью описанной преп. ЖХ-МС (IX)). ЖХ-МС (A): By = 0,68 мин; $[M+H]^+$: 520.13.

Пример 681: 5-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридазин-3-ил}-гексагидро-фуро[2,3-c]пиррол-4-он

Указанное в заголовке соединение синтезировали, исходя из Примера F1.6 и рац-(3aR,6aS)-гексагидро-2H-фуро[2,3-c]пиррол-4-она, и следуя процедуре, описанной в Примере 167, стадия 1. Сырой продукт очищали с помощью описанной Преп. ЖХ-МС (IX). ЖХ-МС (A): By = 0,66 мин; $[M+H]^+$: 437.1.

Пример 682: 1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридазин-3-ил}-4-(6-изопропил-пиридин-2-ил)-пирролидин-2-он

Указанное в заголовке соединение синтезировали, исходя из Примера F1.6 и Примера F3.2, и следуя процедуре, описанной в Примере 167, стадия 1. Сырой продукт очищали с помощью описанной преп. ЖХ-МС (V). ЖХ-МС (A): By = 0,63 мин; $[M+H]^+$: 513.88.

Пример 683: 1-(2-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-7,8-дигидро-5H-пиридо[4,3-d]пиримидин-6-ил)-этанон

683.1 1-(2-Хлор-7,8-дигидро-5H-пиридо[4,3-d]пиримидин-6-ил)-этанон

Указанное в заголовке соединение синтезировали из 2-хлор-5H,6H,7H,8H-пиридо[4,3-d]пиримидина гидрохлорида, следуя процедуре, описанной в Примере F5.54. ЖХ-МС (A) By = 0,53; $[M+H]^+$: 212.03

683.2 (R)-(5-((1,3-диметилазетидин-3-ил)(гидрокси)(4-изопропилфенил)метил)пиридин-3-ил)бороновая кислота

В нагретый флакон загружали F1.2 (200 мг), бис(пинаколато)дибор (200 мг), комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) с дихлорметаном (21 мг), ацетат калия (153 мг) и ДМФА (4 мл) при КТ, запечатывали, 3х вакуумировали и заполняли аргоном и встряхивали при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой и MeOH, отфильтровывали и очищали с помощью преп. ЖХ-МС, метод (VIII) с получением 107 мг бледно-фиолетового порошка. ЖХ-МС (A) By = 0,49 мин; $[M+H]^+$: 355.07

683.3 1-(2-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-7,8-дигидро-5H-пиридо[4,3-d]пиримидин-6-ил)-этанон

Флакон загружали соединением примера 683.1 (22 мг), Пример 683.2 (44.4 мг), $Pd(PPh_3)_4$ (18.3 мг), K_2CO_3 1M (1 мл) и диоксан (1 мл) при КТ, запечатывали, дегазировали аргоном в ультразвуковой ванне в течение 5 мин и встряхивали при 100°C в течение 1 ч. 30 мин. Полученную светло-коричневую суспензию встряхивали при 100°C. Реакционной смеси давали остыть, разбавляли водой и MeOH, отфильтровывали и очищали с помощью преп. ЖХ-МС (IX) с получением 22 мг порошка белого цвета после лиофилизации. ЖХ-МС (A) By = 0,65 мин; $[M+H]^+$: 486.12.

Пример 684: 1-(2-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-7,8-дигидро-5H-[1,6]нафтиридин-6-ил)-этанон

684.1 -(2-Хлор-7,8-дигидро-5H-[1,6]нафтиридин-6-ил)-этанон

Указанное в заголовке соединение синтезировали из 2-хлор-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридина гидрохлорида, следуя процедуре в Примере F5.54. ЖХ-МС (A) By = 0,63 мин; $[M+H]^+$: 211.09

684.2 1-(2-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-7,8-дигидро-5H-[1,6]нафтиридин-6-ил)-этанон

Указанное в заголовке соединение синтезировали, следуя процедуре, описанной в Примере 683, стадия 3, Примере 684.1 заменяя Пример 683.1. Сырой продукт очищали с помощью преп. ЖХ-МС (XIV). ЖХ-МС (A) By = 0,64 мин; $[M+H]^+$: 485.13

Пример 685: 1-[4-(2-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-пиримидин-5-ил)-пиперидин-1-ил]-этанон

685.1 трет-Бутиловый эфир 4-(2-хлор-пиримидин-5-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоновой кислоты

Указанное в заголовке соединение синтезировали, следуя процедуре, описанной в Примере 280, стадия 1 с использованием 5-бром-2-хлорпиримидина и 3,6-дигидро-1H-пиридин-1-N-Boc-4-бороновой кислоты, пинаколовый эфир. Вместо прямой очистки с помощью препаративной ЖХ-МС реакционную смесь экстрагировали посредством 3x ДХМ. Объединенные орг. слои сушили над $MgSO_4$, отфильтровывали, выпаривали и очищали с помощью КХ (Biotage, 10 г SNAP, растворитель A: Гепт, растворитель B: ЭА, градиент (в % B): 10 на 2CV, от 10 до 30 на 5CV, 30 на 2CV) и вторым КХ Biotage, 10 г SNAP, растворитель A: Гепт, растворитель B: ЭА, градиент (в % B): 10 на 3CV, от 10 до 30 на 3CV, 30 на 2CV. ЖХ-МС (A): By = 0,94 мин; $[M+H]^+$: 296.03

685.2 2-хлор-5-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)пиримидин, гидрохлоридная соль

Указанное в заголовке соединение синтезировали следуя процедуре, описанной в Примере F5.56.2 с использованием Примера 658.1. ЖХ-МС (A) By = 0,36 мин.; $[M+H]^+$:196.12

685.3 1-[4-(2-Хлор-пиримидин-5-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-ил]-этанон

Указанное в заголовке соединение синтезировали следуя процедуре, описанной в Примере F5.54 с использованием Примера 685.2. ЖХ-МС (A) By = 0,63; $[M+H]^+$ 138.04

685.4 1-[4-(2-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-пиримидин-5-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-ил]-этанон

Указанное в заголовке соединение синтезировали как описано в Примере 683.3 с использованием Примера 685.3 и очищали с помощью преп. ЖХ-МС (VI), затем (XX). ЖХ-МС (A) By= 7 мин; $[M+H]^+$ 512.11

685.5 1-[4-(2-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-пиримидин-5-ил)-пиперидин-1-ил]-этанон

В колбу, уже содержащую соединение Примера 685.4 (8 мг), добавляли Pd/C (1.66 мг) и MeOH (300 мкл) при КТ под аргоном. Колба была 3 раза

вакуумирована и заполнена аргоном, затем 3 раза вакуумирована и заполнена H_2. Полученную смесь перемешивали при КТ в атмосфере H_2 в течение ночи. Колбу трижды вакуумировали и снова заполняли аргоном. Реакционную смесь фильтровали через шприцевой фильтр, фильтр промывали посредством MeOH и фильтрат выпаривали и сушили в ВВ до 6 мг твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (A) By = 0,69 мин; $[M+H]^+$: 513.72

Пример 686: 1-[4-(2-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-пиримидин-4-ил)-пиперидин-1-ил]-этанон

686.1 4-(2-Хлор-пиримидин-4-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир

Указанное в заголовке соединение синтезировали следуя процедуре описанной в Примере 280, стадия 1 с использованием 4-бром-2-хлорпиримидина и 3,6-дигидро-1H-пиридин-1-N-Boc-4-бороновой кислоты, пинаколового эфира и очищали с адаптированным градиентом (в % B): 30 на 3CV, от 30 до 50 на 3CV, 50 на 2CV, от 50 до 70 на 2CV, 70 на 1CV. ЖХ-МС (A) By = 0,98 мин; $[M+H]^+$: 296.06

686.2 2-хлор-4-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)пиримидин, гидрохлоридная соль

Указанное в заголовке соединение синтезировали следуя процедуре описанной в F5.56.2 с использованием Пример 686.1. ЖХ-МС (A) By = 0,38 мин; $[M+H]^+$: 193.14

686.3 1-[4-(2-Хлор-пиримидин-4-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-ил]-этанон

Указанное в заголовке соединение синтезировали следуя процедуре, описанной в Примере F5.54 с использованием Примера 686.2. ЖХ-МС (A) By = 0,67 мин; $[M+H]^+$: 238.08

686.4 1-[4-(2-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-пиримидин-4-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-ил]-этанон

Указанное в заголовке соединение синтезировали как описано в Примере 683.3 с использованием Пример 686.3 и очищали с помощью метода преп. ЖХ-МС (VI). ЖХ-МС (A) By = 0,72 мин; $[M+H]^+$: 512.05

686.5 1-[4-(2-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-пиримидин-4-ил)-пиперидин-1-ил]-этанон

Указанное в заголовке соединение синтезировали следуя процедуре, описанной в Примере 685.5 с использованием 686.4. ЖХ-МС (А) By = 0,71 мин.; $[M+H]^+$: 513.77.

В зависимости от условий очистки указанные в заголовке соединения/промежуточные соединения в Примерах 332 - 686 могут быть выделены в виде свободных оснований или солей, таких как формиатные соли или гидрохлоридные соли. При выделении указанного в заголовке соединения/промежуточного соединения в виде соли, соль формиата или гидрохлорида указывается в конце химического названия и может относиться к соли моно-, ди- или триформиата, или моно-, ди-, или тригидрохлоридной соли.

II. Биологические анализы

Анализ FLIPR: Биологическую активность соединений тестируют в флюорометрическом считывателе планшетов (FLIPR: Molecular Devices) с использованием сконструированных клеток HEK-293, экспрессирующих CCR6 человека (GenBank: AY242126). Замороженные клетки высевали на предварительно покрытые поли-L-лизином 384-луночные планшеты за 2 дня до биоанализа в среде DMEM с добавлением 10% FCS и 1% пенициллина-стрептомицина. В день проведения биоанализа надосадочную жидкость удаляют и клетки загружают в течение 30 минут при комнатной температуре в темноте красителем Fluo-8-AM (Focus Biomolecules) в сбалансированном солевом растворе Хэнкса (Gibco), забуференном 20 мМ Hepes при pH 6,75 и дополненном 0,05% БСА. Этот буфер, но без красителя, также используют для этапов промывки и разбавления соединения (буфер для анализа). Клетки промывают от избытка красителя с помощью промывочной станции (Biotek), оставляя в конце 40 мкл буфера для анализа. Клетки инкубировали в течение 15 минут при комнатной температуре в темноте перед добавлением соединений. Исходные растворы испытуемых соединений готовят в концентрации 10 мМ в ДМСО и серийно разбавляют сначала в ДМСО, а затем переносят в буфер для анализа до концентраций, необходимых для кривых ингибирования доза-ответ. После 45-минутного периода инкубации в буфере для анализа при комнатной температуре 10 мкл каждого разведения соединения переносят из планшета с соединением в планшет, содержащий рекомбинантные клетки, в приборе FLIPR в соответствии с инструкциями производителя. После предварительной инкубации клеток и соединений в течение 30 минут при комнатной температуре в темноте добавляют

10 мкл агониста CCL20 (Peprotech) в конечной концентрации 10 нМ, снова используя прибор FLIPR. Изменения флуоресценции отслеживают до и после добавления испытуемых соединений и агониста. Пиковые значения выбросов выше базового уровня после добавления CCL20 экспортируются после вычитания базовой линии.

Рассчитанные значения IC_{50} могут колебаться в зависимости от ежедневных результатов анализа. Флуктуации такого рода известны специалистам в данной области техники. В случае, когда значения IC_{50} определяли несколько раз для одного и того же соединения, приводятся средние значения. Данные представлены в Таблице 1.

№ Примера	FLIPR IC_{50} (нМ)	№ Примера	FLIPR IC_{50} (нМ)	№ Примера	FLIPR IC_{50} (нМ)	№ Примера	FLIPR IC_{50} (нМ)
1	114	**173**	77.9	**345**	252	**516**	104
2	147	**174**	75.2	**346**	62.5	**517**	63.5
3	28	**175**	183	**347**	120	**518**	41.2
4	36.2	**176**	39.2	**348**	135	**519**	168
5	33.3	**177**	284	**349**	113	**520**	62.6
6	47.2	**178**	47.5	**350**	242	**521**	153
7	54.3	**179**	64.5	**351**	27.6	**522**	119
8	110	**180**	55.7	**352**	110	**523**	297
9	74.7	**181**	295	**353**	40.3	**524**	178
10	64.1	**182**	86.5	**354**	29.0	**525**	187
11	130	**183**	31.7	**355**	24.8	**526**	171
12	73.5	**184**	16.5	**356**	12.7	**527**	74.3
13	43.5	**185**	27.9	**357**	26.1	**528**	66.9
14	70.6	**186**	43.5	**358**	131	**529**	134
15	80.8	**187**	15.8	**359**	234	**530**	58.7
16	52	**188**	23.4	**360**	292	**531**	90
17	53.5	**189**	19.1	**361**	164	**532**	718
18	33.5	**190**	38	**362**	90.0	**533**	1020
19	44.9	**191**	317	**363**	178	**534**	47.0
20	23	**192**	85.4	**364**	142	**535**	331
21	47.9	**193**	184	**365**	147	**536**	2450
22	126	**194**	20.5	**366**	165	**537**	152
23	46.8	**195**	29.3	**367**	321	**538**	144.8
24	6.44	**196**	67.6	**368**	271	**539**	56.0
25	7.69	**197**	106	**369**	187	**540**	122
26	13	**198**	70.8	**370**	65.9	**541**	452
27	43.7	**199**	487	**371**	49.7	**542**	34.8
28	44.6	**200**	407	**372**	102.8	**543**	22.8
29	85.5	**201**	159	**373**	88.9	**544**	257
30	33.9	**202**	29.9	**374**	39.0	**545**	61.0
31	81.2	**203**	64.9	**375**	39.7	**546**	776
32	18.7	**204**	48.2	**376**	102	**547**	797
33	20.8	**205**	26.9	**377**	39.5	**548**	742
34	21.1	**206**	89	**378**	54.9	**549**	58.2
35	141	**207**	52.5	**379**	41.2	**550**	70.8
36	61.7	**208**	38.4	**380**	71.5	**551**	135
37	20.7	**209**	205	**381**	53.4	**552**	76.8
38	130	**210**	326	**382**	43.7	**553**	62.3

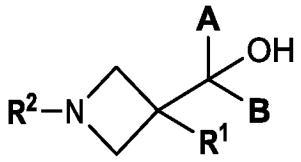
№ Примера	FLIPR IC_{50} (нМ)	№ Примера	FLIPR IC_{50} (нМ)	№ Примера	FLIPR IC_{50} (нМ)	№ Примера	FLIPR IC_{50} (нМ)
39	76.5	**211**	50.1	**383**	53.8	**554**	117
40	92.5	**212**	70.8	**384**	42.1	**555**	986
41	133	**213**	459	**385**	117	**556**	615
42	41.5	**214**	184	**386**	41.0	**557**	46.3
43	55.9	**215**	50.9	**387**	55.1	**558**	84.5
44	63.3	**216**	476	**388**	28.2	**559**	85.6
45	32.8	**217**	43.3	**389**	58.1	**560**	74.6
46	145	**218**	60.4	**390**	175	**561**	766
47	35	**219**	135	**391**	58.8	**562**	44.7
48	100	**220**	214	**392**	24.2	**563**	45.2
49	219	**221**	350	**393**	25.1	**564**	91.9
50	90.2	**222**	164	**394**	1040	**565**	116
51	134	**223**	29	**395**	60.1	**566**	209
52	200	**224**	48.5	**396**	34.4	**567**	59.1
53	46.3	**225**	83.3	**397**	29.1	**568**	97.6
54	66.9	**226**	26.6	**398**	51.8	**569**	118
55	65.8	**227**	26.1	**399**	106.6	**570**	65.8
56	61	**228**	44.6	**400**	160	**571**	1190
57	349	**229**	59.1	**401**	117	**572**	149
58	440	**230**	36.7	**402**	88.3	**573**	75.9
59	7.1	**231**	14.9	**403**	40.4	**574**	1340
60	9.06	**232**	46.7	**404**	164	**575**	103
61	19.4	**233**	29.7	**405**	102	**576**	267
62	242	**234**	123	**406**	37.6	**577**	66.1
63	601	**235**	23.4	**407**	51.8	**578**	97.2
64	441	**236**	210	**408**	138	**579**	411
65	44.7	**237**	217	**409**	48.8	**580**	294
66	223	**238**	22.4	**410**	84.9	**581**	113
67	11.8	**239**	283	**411**	86.3	**582**	485
68	17.9	**240**	82.9	**412**	90.0	**583**	239
69	16.1	**241**	128	**413**	36.7	**584**	130
70	434	**242**	22.1	**414**	34.7	**585**	116
71	147	**243**	211	**415**	61.9	**586**	67.0
72	15	**244**	274	**416**	14.7	**587**	14.8
73	112	**245**	26	**417**	118	**588**	119
74	154	**246**	33.3	**418**	190	**589**	154
75	184	**247**	250	**419**	155	**590**	235
76	627	**248**	247	**420**	277	**591**	71.6
77	52.1	**249**	78.4	**421**	712	**592**	44.8
78	80.6	**250**	10.9	**422**	66.7	**593**	51.6
79	30	**251**	8.25	**423**	61.8	**594**	45.4
80	10.5	**252**	238	**424**	107	**595**	93.2
81	19.1	**253**	13.1	**425**	1730	**596**	117
82	185	**254**	19.3	**426**	17.7	**597**	395
83	128	**255**	774	**427**	292	**598**	94.8
84	52.8	**256**	57.8	**428**	598	**599**	149
85	89.9	**257**	87.4	**429**	103	**600**	45.7
86	75.3	**258**	15.5	**430**	209	**601**	75.5
87	61.5	**259**	56.7	**431**	197	**602**	39.5
88	98.4	**260**	324	**432**	146	**603**	31.2
89	231	**261**	206	**433**	58.5	**604**	18.9
90	163	**262**	72.6	**434**	147	**605**	78.6
91	46.2	**263**	162	**435**	175	**606**	22.6
92	81.5	**264**	167	**436**	114.7	**607**	104
93	86.8	**265**	90.6	**437**	95.2	**608**	43.5

№ Примера	FLIPR IC_{50} (нМ)	№ Примера	FLIPR IC_{50} (нМ)	№ Примера	FLIPR IC_{50} (нМ)	№ Примера	FLIPR IC_{50} (нМ)
94	71.1	**266**	79.1	**438**	53.6	**609**	656
95	196	**267**	103	**439**	265	**610**	426
96	130	**268**	99.3	**440**	50.7	**611**	74.9
97	71.3	**269**	224	**441**	118	**612**	58.5
98	60	**270**	27.4	**442**	177	**613**	11.1
99	111	**271**	36.5	**443**	35.3	**614**	12.6
100	69.9	**272**	485	**444**	33.4	**615**	39.4
101	41.8	**273**	32	**445**	44.8	**616**	102
102	103	**274**	252	**446**	48.4	**617**	53.5
103	110	**275**	67.1	**447**	43.2	**618**	23.3
104	42.2	**276**	413	**448**	35.2	**619**	68.8
105	43.4	**277**	42.2	**449**	40.8	**620**	55.3
106	46.7	**278**	48.9	**450**	57.8	**621**	235
107	54.3	**279**	166	**451**	43.5	**622**	105
108	21	**280**	37.4	**452**	33.6	**623**	44.9
109	21.2	**281**	82.2	**453**	58.1	**624**	81.8
110	39.1	**282**	44.3	**454**	103	**625**	107
111	43	**283**	61.6	**455**	83.1	**626**	111
112	38.5	**284**	222	**456**	201	**627**	11.5
113	29.8	**285**	78	**457**	56.4	**628**	20.2
114	38	**286**	36.3	**458**	99.0	**629**	60.9
115	41	**287**	42.8	**459**	440	**630**	61.1
116	40.8	**288**	33.9	**460**	469	**631**	79.5
117	20.1	**289**	82.4	**461**	384	**632**	14.1
118	43.1	**290**	100	**462**	286	**633**	42.5
119	20.5	**291**	24.8	**463**	122	**634**	40.6
120	59.2	**292**	748	**464**	129	**635**	23.2
121	57.7	**293**	246	**465**	87.5	**636**	106.7
122	42.1	**294**	49.4	**466**	143	**637**	46.3
123	46.9	**295**	61.1	**467**	129	**638**	509
124	35.9	**296**	118	**468**	62.3	**639**	96.6
125	46.9	**297**	93.5	**469**	137	**640**	169
126	84.9	**298**	65.2	**470**	131	**641**	67.0
127	32.4	**299**	80.6	**471**	125	**642**	277
128	40.3	**300**	40.8	**472**	79.8	**643**	16.9
129	35.9	**301**	60	**473**	77.6	**644**	147
130	74.7	**302**	44.5	**474**	121	**645**	110
131	60.8	**303**	30.7	**475**	54.7	**646**	129
132	50.1	**304**	385	**476**	112	**647**	76.3
133	74.5	**305**	121	**477**	33.9	**648**	46.6
134	62	**306**	101	**478**	88.9	**649**	185
135	74	**307**	567	**479**	111.8	**650**	15.9
136	123	**308**	515	**480**	128	**651**	16.1
137	60.3	**309**	58.6	**481**	184	**652**	10.9
138	45.8	**310**	48.6	**482**	92.3	**653**	10.1
139	66.6	**311**	140	**483**	73.1	**654**	46.2
140	681	**312**	23.9	**484**	593	**655**	55.0
141	211	**313**	158	**485**	259	**656**	208
142	274	**314**	111	**486**	287	**657**	86.6
143	188	**315**	23.6	**487**	248	**658**	86.6
144	376	**316**	23.4	**488**	382	**659**	344
145	274	**317**	15.2	**489**	135	**660**	82.4
146	309	**318**	154	**490**	143	**661**	54.3
147	63.5	**319**	94.4	**491**	172	**662**	331
148	138	**320**	86	**492**	267	**663**	992

№ Примера	FLIPR IC_{50} (нМ)	№ Примера	FLIPR IC_{50} (нМ)	№ Примера	FLIPR IC_{50} (нМ)	№ Примера	FLIPR IC_{50} (нМ)
149	149	**321**	273	**493**	185	**664**	211
150	35.8	**322**	49.9	**494**	240	**665**	40.4
151	336	**323**	67.8	**495**	20.9	**666**	26.5
152	60.2	**324**	15	**496**	69.7	**667**	52.4
153	214	**325**	595	**497**	74.3	**668**	101
154	36.8	**326**	83.3	**498**	234	**669**	62.1
155	28	**327**	168	**499**	53.8	**670**	42.8
156	147	**328**	187	**500**	149.5	**671**	50.5
157	27.7	**329**	485	**501**	108	**672**	172
158	222	**330**	143	**502**	65.8	**673**	199
159	91.6	**331**	50.1	**503**	51.1	**674**	25.9
160	82.9	**332**	290	**504**	143	**675**	227
161	202	**333**	112.8	**505**	35.9	**676**	108
162	43.4	**334**	216	**506**	24.0	**677**	105
163	24.6	**335**	337	**507**	32.7	**678**	156
164	18.9	**336**	207	**508**	49.1	**679**	222
165	677	**337**	95.1	**509**	208	**680**	428
166	85.3	**338**	93.8	**510**	184.5	**681**	281
167	66.9	**339**	100.4	**511**	133	**682**	7.98
168	109	**340**	79.4	**512**	61.1	**683**	105
169	101	**341**	66.6	**513**	101	**684**	125
170	133	**342**	154	**514**	142.5	**685**	242
171	34.7	**343**	532	**515**	181	**686**	145
172	205	**344**	441	-		-	

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение Формулы (I),



Формула (I)

где

A представляет собой 6-членный гетероарил, содержащий от одного до трех кольцевых атомов азота, где указанный 6-членный гетероарил является независимо незамещенным, моно-, ди- или тризамещенным, где заместитель(и), если имеются, независимо выбран(ы) из

- галогена;
- циано;
- гидрокси-C_{1-6}-алкила, который необязательно дополнительно замещен посредствм от одного до трех атомов фтора;
- C_{1-5}-алкила, который является незамещенным или монозамещенным посредством
  - C_{1-3}-алкокси;
  - C_{3-6}-циклоалкила, который необязательно, конденсирован с пиридиновым кольцом, при этом указанный C_{3-6}-циклоалкил является незамещенным или монозамещенным посредством гидрокси;
  - –O–$\mathbf{R^{O1}}$, где $\mathbf{R^{O1}}$ представляет собой C_{3-6}-циклоалкил или пирролидинил, который является независимо незамещенным или монозамещенным посредством C_{1-3}-алкил или C_{1-4}-алкил-карбонил;
  - фенил–$\mathbf{L^1}$–, при этом указанный фенил является незамещенным или монозамещенным посредством фтора, C_{1-4}-алкокси-карбонил, или гидрокси-C_{1-4}-алкил; где –$\mathbf{L^1}$– представляет собой связь, кислород или группу –CH_2–O–;
  - C_{4-6}-гетероциклил, содержащий один или два кольцевых гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, при этом указанный C_{4-6}-гетероциклил является незамещенным, моно- или дизамещенным посредством оксо, гидрокси, C_{1-3}-алкил, C_{1-4}-алкил-карбонил или C_{1-4}-алкокси-карбонил;

- 5-членный гетероарил, содержащий один или два кольцевых атома азота, при этом указанный 5-членный гетероарил является незамещенным или монозамещенным посредством C_{1-3}-алкил;
- $-NR^{N1}R^{N1}$, где R^{N1} представляет собой водород и R^{N2} представляет собой C_{1-3}-алкил-карбонил или гидрокси-C_{1-3}-алкил-карбонил;
- индолил;
- пирролопиридинил;
- N-(C_{1-3}-алкил)-амино-карбонил-окси; или
- 1-гидрокси-1- C_{3-5}-циклоалкил-1-(пиридинил)-метил;

- C_{3-5}-алкил, который замещен посредством гидрокси и R^{A1}, при этом указанные заместители оба находятся в положении 3 относительно точки присоединения указанного C_{3-5}-алкила к остальной части молекулы; где
  - R^{A1} представляет собой
    - тетрагидропиранил;
    - фенил, который является незамещенным или монозамещенным посредством фтор или C_{1-3}-алкокси;
    - 5- или 6-членный гетероарил, содержащий один или два кольцевых гетероатома, независимо выбранных из азота или серы, где указанный 5- или 6-членный гетероарил является независимо незамещенным, моно- или дизамещенным, и где заместитель(и), если таковые имеются, независимо выбран(ы) из C_{1-3}-алкил, C_{3-5}-циклоалкил, или C_{1-3}-алкокси; или
    - индолил;
    - пирролопиридинил;
- C_{3-5}-алкенил, который является незамещенным или монозамещенным посредством гидрокси;
- C_{4-6}-циклоалкенил, который является незамещенным, моно- или дизамещенным посредством C_{1-3}-алкил, оксо или гидрокси, где необязательно один кольцевой атом углерода указанного C_{4-6}-циклоалкенила заменен атомом кислорода;

- C_{3-6}-циклоалкил, который является незамещенным, моно- или дизамещенным посредством C_{1-3}-алкила, гидрокси или гидрокси-C_{1-3}-алкил, где необязательно один кольцевой атом углерода указанного C_{3-6}-циклоалкила заменен атомом кислорода;
- $-O-R^{O2}$, где

- $\mathbf{R^{O2}}$ представляет собой
  - C_{1-4}-алкил;
  - C_{2-5}-алкил, который является монозамещенным посредством гидрокси или C_{1-3}-алкокси;
  - $-\mathbf{L^2}-\mathbf{CY^2}$, где
    - $-\mathbf{L^2}$ – независимо представляет собой связь, $-CH_2-$, или $-CH_2-CH_2-$; и
    - $\mathbf{CY^2}$ независимо представляет собой
      - фенил, который является незамещенным или монозамещенным посредством гидрокси-C_{1-3}-алкила;
      - бензил-окси;
      - от 5- до 6-членный гетероарил, содержащий от одного до трех кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, где указанный 5- или 6-членный гетероарил является независимо незамещенным, моно- или дизамещенным; где заместитель(и), если имеются, независимо выбран(ы) из C_{1-3}-алкила или C_{1-3}-циклоалкила;
      - C_{3-6}-циклоалкил, где необязательно один атом углерода в кольце заменен одним гетероатомом, выбранным из кислорода и азота; при этом указанный C_{3-6}-циклоалкил является незамещенным, моно- или дизамещенным, где заместители выбраны из C_{1-3}-алкила, гидрокси, фтор, оксо, C_{1-3}-алкил-карбонила и C_{1-3}-алкокси;
      - бензооксазолонил;
      - хроманил;
  - $-C\equiv C-\mathbf{R^{T1}}$, где
    - $\mathbf{R^{T1}}$ представляет собой
      - C_{1-4}-алкил, при этом указанный C_{1-4}-алкил независимо является монозамещенным посредством
        - гидрокси;
        - C_{1-3}-алкокси;
        - $-S(=O)_2-\mathbf{R^{SOT}}$, где $\mathbf{R^{SOT}}$ представляет собой C_{1-3}-алкил, C_{1-3}-алкил-амино или C_{3-5}-циклоалкил;
        - $-N\mathbf{R^{NT1}}\mathbf{R^{NT2}}$, где $\mathbf{R^{NT1}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{NT2}}$ представляет собой C_{1-3}-алкил-карбонил, C_{1-3}-алкокси-C_{1-3}-алкил-карбонил, или C_{3-5}-циклоалкил-карбонил;

❖ C_{4-6}-гетероциклил, содержащий один или два кольцевых гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода; при этом указанный C_{4-6}-гетероциклил является монозамещенным посредством оксо; или дизамещенным посредством оксо и одного C_{1-3}-алкила; или

❖ N-(C_{1-3}-алкил-карбонил)-пиперидинил-C_{1-3}-алкил;

▪ C_{1-4}-алкил, который является дизамещенным, где один заместитель представляет собой гидрокси, а второй заместитель представляет собой трифторметил;

▪ C_{3-6}-циклоалкил, который является монозамещенным посредством

❖ гидрокси;

❖ амино-сульфонила, который является необязательно дизамещенным посредством метила;

❖ фенила, который является монозамещенным посредством галоген;

❖ пиридинила;

❖ пиримидинила, который является монозамещенным посредством C_{1-3}-алкила; или

❖ оксазолидинонила;

▪ C_{3-6}-циклоалкил, конденсированный с пиридиновым кольцом, при этом указанный C_{3-6}-циклоалкил является монозамещенным посредством гидрокси; где необязательно один кольцевой атом углерода в указанном C_{3-6}-циклоалкиле заменен одним атомом кислорода;

▪ C_{4-6}-гетероциклил, содержащий один кольцевой гетероатом, независимо выбранный из азота и кислорода; при этом указанный C_{4-6}-гетероциклил является моно-, ди- или тризамещенным, где заместитель(и) независимо выбраны из C_{1-3}-алкила, гидрокси, оксо, C_{1-3}-алкил-карбонила, C_{1-3}-алкокси-карбонила, C_{1-3}-алкил-сульфонила и C_{1-3}-алкил-амино-сульфонила;

▪ пиразолил, который является N-замещенным посредством метила;

▪ индолил;

▪ 3-гидрокси-1-метил-1,3-дигидро-индол-2-он-3-ил; или

▪ 4-гидрокси-3,4-дигидро-2H-пирано[3,2-b]пиридин-4-ил;

• –C≡C-C(OH)($\mathbf{R}^{T2}$)($\mathbf{R}^{T3}$), где

➢ $\mathbf{R}^{T2}$ представляет собой водород или C_{1-3}-алкил;

➢ $\mathbf{R}^{T3}$ представляет собой

- фенил, который является незамещенным или монозамещенным, где заместитель, если имеется, выбран из C_{1-3}-алкокси и галогена;
- от 5- до 6-членный гетероарил, содержащий один или два кольцевых гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы; где указанный 5- или 6-членный гетероарил является независимо незамещенным, моно- или дизамещенным, и где заместитель(и), если таковые имеются, независимо выбран(ы) из C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-циклоалкила, C_{1-3}-фторалкила и C_{1-3}-алкокси;
- C_{4-7}-гетероциклил, содержащий один кольцевой гетероатом, выбранный из азота и кислорода; при этом указанный C_{4-7}-гетероциклил является незамещенным, моно- или дизамещенным, где заместитель(и), если имеются, независимо выбран(ы) из C_{1-3}-алкила или C_{1-3}-алкил-карбонила; или
- индазолил;

- $-N\mathbf{R}^{N3}\mathbf{R}^{N4}$, где
  - $\mathbf{R}^{N3}$ представляет собой C_{1-3}-алкил; и

$\mathbf{R}^{N4}$ представляет собой гидрокси-C_{1-3}-алкил или 2-(бензил-окси)-C_{1-3}-алкил; или

- $\mathbf{R}^{N3}$ и $\mathbf{R}^{N4}$ образуют вместе с азотом, к которому они присоединены, гетероциклическое кольцо из 4 - 6 членов, где члены, необходимые для завершения указанного гетероциклического кольца, каждый независимо выбирают из $-CH_2-$, -O-, -(C=O)-, $-CH\mathbf{R}^{X}-$ и $-C(\mathbf{R}^{Y})_2-$; при этом указанное гетероциклическое кольцо не содержит более одного члена, независимо выбранного из группы, состоящей из -O- и –(C=O)-; при этом указанное гетероциклическое кольцо содержит не более двух членов, выбранных из группы, состоящей из $-CH\mathbf{R}^{X}-$; и при этом указанное гетероциклическое кольцо содержит не более двух членов, выбранных из группы, состоящей из $-C(\mathbf{R}^{Y})_2-$; где $\mathbf{R}^{X}$ независимо представляет собой фтор, метил, изопропил, изобутил, *трет*-бутил, гидрокси, трифторметил, гидрокси-метил, 1-гидрокси-этил, 1-гидрокси-1-метил-этил, циклопропил, 2-метокси-этил, 2-метил-тиазол-5-ил, 4-метил-тиазол-2-ил, фенил, бензил, тетрагидропиран-4-ил, N-ацетил-пиперидин-4-ил, 1,2,4-оксадиазолил, 3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил, 2-метил-2H-[1,2,3]триазол-4-ил, 1-метил-1H-пиразол-4-ил, 1-дифторметил-1H-пиразол-4-ил, 1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил, пиридин-2-ил, 6-метил-пиридин-3-ил, 6-изопропил-пиридин-2-ил, 6-трифторметил-пиридин-3-ил, 2-изопропил-пиримидин-4-ил, или 1-метокси-

метил; и где $\mathbf{R^Y}$ независимо представляет собой фтор, гидрокси, циклопропил, метил, гидрокси-метил, или трифторметил;

- –(C=O)–N($\mathbf{R^{N5}}$)($\mathbf{R^{N6}}$), где
  - $\mathbf{R^{N5}}$ представляет собой водород; и
  - $\mathbf{R^{N6}}$ представляет собой C_{3-6}-циклоалкил или тетрагидропиранил; или
  - $\mathbf{R^{N5}}$ и $\mathbf{R^{N6}}$ образуют вместе с азотом, к которому они присоединены, пирролидинил;
  - пиперидин-4-ил или пирролидин-3-ил, которые монозамещены у атома азота в кольце, где заместитель независимо выбирают из C_{1-4}-алкокси-карбонила, пиридинила, фенила и 4-метилфенил-сульфонила;
  - 5- или 6-членный гетероарил, содержащий от одного до трех кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; при этом указанный 5- или 6-членный гетероарил является независимо незамещенным, моно-, ди- или тризамещенным, где заместитель(и), если имеются, независимо выбран(ы) из
    - C_{1-4}-алкила, который является
      - незамещенным; или
      - монозамещенным посредством
        - гидрокси;
        - C_{1-4}-алкокси; или
        - –N($\mathbf{R^{N7}}$)($\mathbf{R^{N8}}$), где $\mathbf{R^{N7}}$ представляет собой водород или C_{1-3}-алкил; и $\mathbf{R^{N8}}$ независимо представляют собой C_{3-5}-циклоалкил-карбонил, C_{1-3}-алкил, C_{1-3}-алкил-карбонил, в том числе дейтерированный C_{1-3}-алкил-карбонил, C_{1-3}-алкокси-C_{1-3}-алкил-карбонил, тетрагидропиранил-карбонил, или гидрокси-C_{1-3}-алкил-карбонил;
      - дизамещенным, где один заместитель представляет собой гидрокси, а другой заместитель представляет собой трифторметил; или два заместителя представляют собой гидрокси;
      - ди- или тризамещенным, где два заместителя представляют собой фтор и, если присутствует, один заместитель представляет собой гидрокси;
    - $\mathbf{–L^3–CY^3}$, где
      - $\mathbf{–L^3}$ – независимо представляет собой связь, -CH_2-, -CH_2-CH_2-, -$C(CH_3)_2$-,

-CH(OH)-, или -O-CH_2-, где если –$\mathbf{L^3}$ – представляет собой -O-CH_2-, указанный $\mathbf{CY^3}$ присоединен к атому кислорода указанного -O-CH_2-; и

- $\mathbf{CY^3}$ независимо представляет собой C_{3-6}-циклоалкил или C_{4-6}-гетероциклил, указанный C_{4-6}-гетероциклил, содержащий один или два кольцевых гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода; при этом указанный $\mathbf{CY^3}$ независимо является незамещенным, моно-, ди- или тризамещенным, где заместители независимо выбраны из
  - галогена;
  - оксо;
  - гидрокси;
  - C_{1-3}-алкила, который необязательно является монозамещенным посредством C_{1-3}-алкокси;
  - C_{1-3}-алкокси;
  - –(C=O)–$\mathbf{R^{CO}}$, где $\mathbf{R^{CO}}$ представляет собой
    - C_{1-3}-алкил, который необязательно является монозамещенным посредством гидрокси или C_{1-3}-алкокси;
    - C_{1-3}-фторалкил;
    - C_{1-3}-алкокси, при этом указанный C_{1-3}-алкокси необязательно является монозамещенным посредством C_{1-3}-алкокси;
    - C_{3-6}-циклоалкил-$(CH_2)_{\mathbf{n}}$-, где необязательно один или два атома углеродного кольца заменены на один или два кольцевых атома кислорода; где **n** представляет собой целое число 0, 1 или 2; или
    - фенил;
  - –N($\mathbf{R^{N9}}$)($\mathbf{R^{N10}}$), где $\mathbf{R^{N9}}$ представляет собой водород или C_{1-3}-алкил; и $\mathbf{R^{N10}}$ представляет собой C_{1-3}-алкил, C_{1-3}-алкил-карбонил, C_{1-3}-алкил-сульфонил, C_{1-3}-алкокси-карбонил, C_{1-3}-алкокси-C_{1-3}-алкил-карбонил или тетрагидропиранил-карбонил;
  - –$S(=O)_2$ –$\mathbf{R^{SO}}$, где $\mathbf{R^{SO}}$ представляет собой
    - C_{1-3}-алкил, который необязательно является монозамещенным посредством гидрокси, C_{1-3}-алкокси или амино; или
    - C_{3-5}-циклоалкил, где необязательно один атом углерода в кольце заменен на один атом кислорода в кольце;

- 5-членный гетероарил, содержащий один кольцевой гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы; при этом указанный 5-членный гетероарил является незамещенным; и
- фенил-$(CH_2)_p$-, где **p** представляет собой целое число 0, 1, или 2;
- фенил или 6-членный гетероарил, содержащий один или два атома азота в кольце; при этом указанный фенил или 6-членный гетероарил является независимо незамещенным или монозамещенным посредством C_{1-3}-алкила или C_{1-3}-алкокси;
- пиразолил-C_{1-3}-алкил;
- C_{1-3}-алкил-сульфонил-C_{1-3}-алкил;
- 3-гидроксиметил-бицикло[1.1.1]пент-1-ил;
- 7-окса-бицикло[2.2.1]гепт-2-ил; и
- 6-окса-спиро[2.5]окт-1-ил;

- 5-оксо-4-окса-6-азаспиро[2.4]гепт-6-ил, 5-аза-спиро[2.4]гептан-6-он-5-ил, 2,2-диметил-6-оксо-5-окса-7-азаспиро[3.4]окт-7-ил, 2-циклопропил-6-оксо-5-окса-7-азаспиро[3.4]окт-7-ил, 2-оксо-1-окса-3-азаспиро[4.4]нон-3-ил, 8,8-дифтор-2-оксо-1-окса-3-азаспиро[4.5]дец-3-ил, или 8-оксо-7-окса-9-азадиспиро[3.1.4.1]ундец-9-ил;
- 7-аза-бицикло[2.2.1]гепт-7-ил, 2-окса-5-аза-бицикло[2.2.1]гепт-5-ил, 6-окса-3-аза-бицикло[3.1.1]гепт-3-ил, или 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил;
- 5-оксо-6-азаспиро[3.4]окт-6-ил, 3-оксо-2-азаспиро[4.4]нон-2-ил, 1-окса-3-аза-спиро[4.5]декан-2-он-3-ил, 1-оксо-2-азаспиро[4.5]дец-2-ил, 1-оксо-8-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ил, 3-оксо-8-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ил или 4-оксо-гексагидро-5H-фуро[2,3-c]пиррол-5-ил;
- 3-(7-гидрокси-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-7-ил)пропил или 3-(8-гидрокси-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-8-ил)пропил);
- 6-ацетил-7,8-дигидро-5H-пиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил;
- 6-ацетил-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-2-ил;
- 2-(6,7-дигидро-5H-[1]пиридин-7-ол)-этил;
- 2-(8-гидрокси-5,6,7,8-тетрагидро-хинолин-8-ил)-этил;
- 7,8-дигидро-5H-[1,6]нафтиридин-6-ил;
- 2,3-дигидро-изоиндол-1-он-2-ил;
- 7,8-дигидро-5H-пиридо[4,3-d]пиримидин-6-ил; и

- 6-ацетил-7,8-дигидро-5H-пиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил;

B представляет собой фенил, который является незамещенным, моно-, ди- или тризамещенным, где первый заместитель, если присутствует, выбирают из

- галогена;
- C_{1-5}-алкила;
- C_{2-4}-алкенила;
- C_{1-3}-алкокси;
- C_{1-3}-алкокси-C_{1-4}-алкила;
- C_{1-4}-фторалкила;
- C_{3-5}-циклоалкила, который независимо является незамещенным или монозамещенным посредством C_{1-3}-алкил или C_{1-3}-фторалкил;
- $-SF_5$;
- бицикло[1.1.1]пент-1-ила;
- C_{3-5}-циклоалкокси; и
- C_{1-3}-фторалкокси;

и оставшийся заместитель(и) **B**, если присутствует, независимо выбран(ы) из галогена и C_{1-3}-алкила;

или **B** представляет собой бензотиофенил или нафталинил;

$\mathbf{R^1}$ представляет собой C_{1-3}-алкил, циано или галоген; и

$\mathbf{R^2}$ представляет собой C_{1-4}-алкил, C_{3-5}-циклоалкил, C_{3-5}-циклоалкил-C_{1-3}-алкил, гидрокси-C_{1-3}-алкил, C_{1-3}-алкокси-C_{1-3}-алкил, или C_{1-3}-фторалкил;

или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п. 1, где **A** представляет собой пиридинил, пиримидинил, пиразинил, или пиридазинил, где **A** является независимо незамещенным, моно-, ди- или тризамещенным, где заместитель(и), если имеются, являются такими, как определены в п. 1, или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение по п. 1 или 2, при этом указанный заместитель **A**/по меньшей мере один из указанных заместителей **A** представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, как определено в в п. 1, где заместитель(и) указанного 5- или 6-членный гетероарила, при наличии, независимо выбирают из C_{1-4}-алкила, как определено в п. 1, или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Соединение по п. 3, при этом указанный заместитель A/по меньшей мере один из указанных заместителей **A** представляет собой

- 5- или 6-членный гетероарил, содержащий от одного до трех кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; при этом указанный 5- или 6-членный гетероарил является независимо незамещенным, моно-, ди- или тризамещенным, где заместитель(и), если имеются, независимо выбран(ы) из
  - C_{1-4}-алкила, который является
    - незамещенным;
    - монозамещенным посредством
      - гидрокси; или
      - C_{1-4}-алкокси;
    - дизамещенным, где один заместитель представляет собой гидрокси, а другой заместитель представляет собой трифторметил; или два заместителя представляют собой гидрокси; или
    - ди- или тризамещенным, где два заместителя представляют собой фтор и, если присутствует, один заместитель представляет собой гидрокси,

или его фармацевтически приемлемая соль.

5. Соединение по п. 3, при этом указанный заместитель **A**/по меньшей мере один из указанных заместителей **A** представляет собой 1,2,4-оксадиазол-5-ил или 1,2,4-оксадиазол-3-ил, при этом указанные оксадиазолильные группы являются монозамещенными, где заместитель независимо выбирают из C_{1-4}-алкила, который является монозамещенным посредством гидрокси или C_{1-4}-алкокси,

или его фармацевтически приемлемая соль.

6. Соединение по п. 3, при этом указанный заместитель **A**/по меньшей мере один из указанных заместителей **A** представляет собой 1,2,4-оксадиазол-3-ил, который является монозамещенным, где заместитель представляет собой C_{1-4}-алкил, который является монозамещенным посредством гидрокси, или его фармацевтически приемлемая соль.

7. Соединение по п. 1 или 2, при этом указанный заместитель **A**/по меньшей мере один из указанных заместителей **A** представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, как определено в п. 1, где заместитель(и) указанного 5- или 6-членный гетероарил, при наличии, независимо выбирают из $-\mathbf{L}^3-\mathbf{CY}^3$, как определено в п. 1, или его фармацевтически приемлемая соль.

8. Соединение по п. 7, при этом указанный заместитель **A**/по меньшей мере один из указанных заместителей **A** представляет собой

- 1,2,4-оксадиазол-5-ил или 1,2,4-оксадиазол-3-ил, при этом указанные оксадиазолильные группы являются монозамещенными, где заместитель независимо выбирают из
  - $-\mathbf{L}^3-\mathbf{CY}^3$, где
    - $-\mathbf{L}^3$ – независимо представляет собой связь, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-C(CH_3)_2-$, -CH(OH)- или $-O-CH_2-$, где если $-\mathbf{L}^3$ – представляет собой $-O-CH_2-$, указанный $\mathbf{CY}^3$ присоединен к атому кислорода указанного $-O-CH_2-$; и
    - $\mathbf{CY}^3$ независимо представляет собой пиперидинил, при этом указанный пиперидинил независимо является незамещенным, моно-, ди- или тризамещенным, где заместители выбраны из:
      - галогена;
      - оксо;
      - гидрокси;
      - C_{1-3}-алкила, который необязательно является монозамещенным посредством C_{1-3}-алкокси;
      - C_{1-3}-алкокси;
      - $-(C=O)-\mathbf{R}^{CO}$, где $\mathbf{R}^{CO}$ представляет собой
        - C_{1-3}-алкил, который необязательно является монозамещенным посредством гидрокси или C_{1-3}-алкокси;
        - C_{1-3}-фторалкил;
        - C_{1-3}-алкокси;
        - C_{3-6}-циклоалкил-$(CH_2)_n$-, где необязательно один или два кольцевых атома углерода заменяют кольцевыми атомами кислорода; где **n** представляет собой целое число 0 или 1; или
        - фенил;
      - $-S(=O)_2-\mathbf{R}^{SO}$, где $\mathbf{R}^{SO}$ представляет собой

- C_{1-3}-алкил, который необязательно является монозамещенным посредством гидрокси, C_{1-3}-алкокси или амино; и
- C_{3-5}-циклоалкил, где необязательно один атом углерода в кольце заменен на один атом кислорода в кольце,

или его фармацевтически приемлемая соль.

9. Соединение по п. 1 или 2, при этом указанный заместитель **A**/по меньшей мере один из указанных заместителей **A** независимо представляет собой –C≡C-$\mathbf{R}^{T1}$; или –C≡C-C(OH)($\mathbf{R}^{T2}$)($\mathbf{R}^{T3}$), при этом указанные группы являются такими, как определены в п. 1, или его фармацевтически приемлемая соль.

10. Соединение по п. 9, при этом указанный заместитель **A**/по меньшей мере один из указанных заместителей **A** представляет собой

- ––C≡C-$\mathbf{R}^{T1}$, где
  - $\mathbf{R}^{T1}$ представляет собой
    - C_{1-4}-алкил, при этом указанный C_{1-4}-алкил независимо является монозамещенным посредством
      - гидрокси;
      - C_{1-3}-алкокси;
      - –$S(=O)_2$–$\mathbf{R}^{SOT}$, где $\mathbf{R}^{SOT}$ представляет собой C_{1-3}-алкил, C_{1-3}-алкил-амино, или C_{3-5}-циклоалкил;
      - –N$\mathbf{R}^{NT1}\mathbf{R}^{NT2}$, где $\mathbf{R}^{NT1}$ представляет собой водород и $\mathbf{R}^{NT2}$ представляет собой C_{1-3}-алкил-карбонил, C_{1-3}-алкокси-C_{1-3}-алкил-карбонил или C_{3-5}-циклоалкил-карбонил;
      - C_{4-6}-гетероциклил, содержащий один или два кольцевых гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода; при этом указанный C_{4-6}-гетероциклил является монозамещенным посредством оксо; или дизамещенным посредством оксо и C_{1-3}-алкила; или
      - N-(C_{1-3}-алкил-карбонил)-пиперидинил-C_{1-3}-алкил;
    - C_{1-4}-алкил, который является дизамещенным, где один заместитель представляет собой гидрокси, а второй заместитель представляет собой трифторметил;
    - C_{3-6}-циклоалкил, который является монозамещенным посредством
      - гидрокси;

❖ амино-сульфонила, который является необязательно дизамещенным посредством метила;

❖ фенила, который является монозамещенным посредством галогена;

❖ пиридинила;

❖ пиримидинила, который является монозамещенным посредством C_{1-3}-алкила;

❖ оксазолидинонила;

▪ C_{4-6}-гетероциклил, содержащий один кольцевой гетероатом, независимо выбранный из азота и кислорода; при этом указанный C_{4-6}-гетероциклил является моно-, ди- или тризамещенным, где заместитель(и) независимо выбраны из C_{1-3}-алкила, гидрокси, оксо, C_{1-3}-алкил-карбонила, C_{1-3}-алкокси-карбонила, C_{1-3}-алкил-сульфонила и C_{1-3}-алкил-амино-сульфонила;

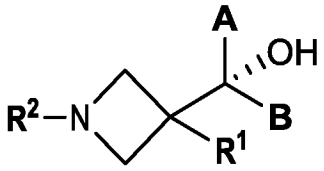
▪ индолил;

▪ 3-гидрокси-1-метил-1,3-дигидро-индол-2-он-3-ил; или

• –C≡C-C(OH)($\mathbf{R}^{T2}$)($\mathbf{R}^{T3}$), где $\mathbf{R}^{T2}$ и $\mathbf{R}^{T3}$ являются такими, как определены в п. 1,

или его фармацевтически приемлемая соль.

11. Соединение по любому из пп. 1 - 10, которое также представляет собой соединение формулы (II)



Формула (II);

или его фармацевтически приемлемая соль.

12. Соединение по п. 1, которое представляет собой:

(3-Фтор-1-метил-азетидин-3-ил)-(5-пирролидин-1-ил-пиридин-3-ил)-(4-трифторметокси-фенил)-метанол;

3-[Гидрокси-(5-пирролидин-1-ил-пиридин-3-ил)-(4-трифторметокси-фенил)-метил]-1-метил-азетидин-3-карбонитрил;

(R)-(1-Этил-3-метил-азетидин-3-ил)-(5-пирролидин-1-ил-пиридин-3-ил)-(4-трифторметокси-фенил)-метанол;

(R)-(3-Метил-1-пропил-азетидин-3-ил)-(5-пирролидин-1-ил-пиридин-3-ил)-(4-трифторметокси-фенил)-метанол;

(R)-(1-Изопропил-3-метил-азетидин-3-ил)-(5-пирролидин-1-ил-пиридин-3-ил)-(4-трифторметокси-фенил)-метанол;

(R)-(1-Циклопропилметил-3-метил-азетидин-3-ил)-(5-пирролидин-1-ил-пиридин-3-ил)-(4-трифторметокси-фенил)-метанол;

(R)-(1-Циклобутил-3-метил-азетидин-3-ил)-(5-пирролидин-1-ил-пиридин-3-ил)-(4-трифторметокси-фенил)-метанол;

(R)-(1-Изобутил-3-метил-азетидин-3-ил)-(5-пирролидин-1-ил-пиридин-3-ил)-(4-трифторметокси-фенил)-метанол;

(R)-(1-Циклопропил-3-метил-азетидин-3-ил)-(5-пирролидин-1-ил-пиридин-3-ил)-(4-трифторметокси-фенил)-метанол;

(R)-[1-(2-Фтор-этил)-3-метил-азетидин-3-ил]-(5-пирролидин-1-ил-пиридин-3-ил)-(4-трифторметокси-фенил)-метанол;

(R)-[1-(2,2-Дифтор-этил)-3-метил-азетидин-3-ил]-(5-пирролидин-1-ил-пиридин-3-ил)-(4-трифторметокси-фенил)-метанол;

(R)-(1-*трет*-Бутил-3-метил-азетидин-3-ил)-(5-пирролидин-1-ил-пиридин-3-ил)-(4-трифторметокси-фенил)-метанол;

(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[5-(3-метокси-проп-1-инил)-пиридин-3-ил]-метанол

3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-проп-1-ин-1-ол;

4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-метил-бут-3-ин-2-ол;

(R)-4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-бут-3-ин-2-ол;

(S)-4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-бут-3-ин-2-ол;

1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-илэтинил}-циклопентанол;

1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-илэтинил}-циклопропанол;

трет-Бутиловый эфир 3-{5-[(R)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-илэтинил}-3-гидрокси-азетидин-1-карбоновой кислоты;

1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-илэтинил}-циклобутанол;

4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-бут-3-ин-1-ол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[5-(1-метил-1H-пиразол-4-илэтинил)-пиридин-3-ил]-метанол;

3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-1-фенил-проп-2-ин-1-ол;

4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-фенил-бут-3-ин-2-ол;

1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-4-метил-пент-1-ин-3-ол;

4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-илэтинил}-тетрагидро-пиран-4-ол;

3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-1-(тетрагидро-пиран-4-ил)-проп-2-ин-1-ол;

3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-1-(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)-проп-2-ин-1-ол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[5-(тетрагидро-пиран-4-илэтинил)-пиридин-3-ил]-метанол;

3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-1-(2-метил-тиазол-4-ил)-проп-2-ин-1-ол;

4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(3-фтор-фенил)-бут-3-ин-2-ол;

4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(4-метокси-фенил)-бут-3-ин-2-ол;

4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(2-метокси-фенил)-бут-3-ин-2-ол;

4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-бут-3-ин-2-ол;

4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(2-метил-тиазол-4-ил)-бут-3-ин-2-ол;

4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(6-метокси-пиридин-2-ил)-бут-3-ин-2-ол;

4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-пиримидин-2-ил-бут-3-ин-2-ол;

4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(1,5-диметил-1H-пиразол-3-ил)-бут-3-ин-2-ол;

4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(6-метил-пиримидин-4-ил)-бут-3-ин-2-ол;

3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-1-(1,5-диметил-1H-пиразол-3-ил)-проп-2-ин-1-ол;

8-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-илэтинил}-5,6,7,8-тетрагидро-хинолин-8-ол;

7-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-илэтинил}-6,7-дигидро-5H-[1]пиридин-7-ол;

1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-3-пиридин-2-ил-пент-1-ин-3-ол;

1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-3-(6-метокси-пиридин-2-ил)-пент-1-ин-3-ол;

1-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-илэтинил}-3-гидрокси-азетидин-1-ил)-2-метил-пропан-1-он;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-[5-(1H-индол-2-илэтинил)-пиридин-3-ил]-(4-изопропил-фенил)-метанол;

(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[5-(3-метокси-пропил)-пиридин-3-ил]-метанол;

3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-пропан-1-ол;

4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-метил-бутан-2-ол;

(S)-4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-бутан-2-ол;

(R)-4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-бутан-2-ол;

1-(2-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-этил)-циклопентанол;

1-(2-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-этил)-циклопропанол;

трет-Бутиловый эфир 3-(2-{5-[(R)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-этил)-3-гидрокси-азетидин-1-карбоновой кислоты;

1-(2-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-этил)-циклобутанол;

4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-бутан-1-ол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-{5-[2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-этил]-пиридин-3-ил}-метанол;

3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-1-фенил-пропан-1-ол;

4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-фенил-бутан-2-ол;

1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-4-метил-пентан-3-ол;

4-(2-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-этил)-тетрагидро-пиран-4-ол;

3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-1-(тетрагидро-пиран-4-ил)-пропан-1-ол;

3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-1-(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)-пропан-1-ол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-{5-[2-(тетрагидро-пиран-4-ил)-этил]-пиридин-3-ил}-метанол;

3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-1-(2-метил-тиазол-4-ил)-пропан-1-ол;

4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(3-фтор-фенил)-бутан-2-ол;

4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(4-метокси-фенил)-бутан-2-ол;

4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(2-метокси-фенил)-бутан-2-ол;

4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-бутан-2-ол;

4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(2-метил-тиазол-4-ил)-бутан-2-ол;

4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(6-метокси-пиридин-2-ил)-бутан-2-ол;

4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-пиримидин-2-ил-бутан-2-ол;

4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(1,5-диметил-1H-пиразол-3-ил)-бутан-2-ол;

4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(6-метил-пиримидин-4-ил)-бутан-2-ол;

3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-1-(1,5-диметил-1H-пиразол-3-ил)-пропан-1-ол;

8-(2-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-этил)-5,6,7,8-тетрагидро-хинолин-8-ол;

7-(2-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-этил)-6,7-дигидро-5H-[1]пиридин-7-ол;

1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-3-пиридин-2-ил-пентан-3-ол;

1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-3-(6-метокси-пиридин-2-ил)-пентан-3-ол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-{5-[2-(1H-индол-2-ил)-этил]-пиридин-3-ил}-(4-изопропил-фенил)-метанол;

(R)-(4-Циклопропил-фенил)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-{5-[3-(тетрагидро-пиран-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-пиридин-3-ил}-метанол;

(R)-(4-Циклопропил-фенил)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-{5-[3-(2-метокси-1,1-диметил-этил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-пиридин-3-ил}-метанол;

(R)-[5-(3-Циклобутоксиметил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиридин-3-ил]-(4-циклопропил-фенил)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-пропил-фенил)-{5-[3-(тетрагидро-пиран-4-илоксиметил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-пиридин-3-ил}-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-пропил-фенил)-{5-[3-(тетрагидро-пиран-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-пиридин-3-ил}-метанол;

(R)-[5-(3-Циклобутоксиметил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиридин-3-ил]-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-(4-пропил-фенил)-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-{5-[3-(тетрагидро-пиран-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-пиридин-3-ил}-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[5-(3-морфолин-4-илметил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиридин-3-ил]-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-{5-[3-(2,6-диметил-морфолин-4-илметил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-пиридин-3-ил}-(4-изопропил-фенил)-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-{5-[3-(4-метил-тетрагидро-пиран-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-пиридин-3-ил}-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-{5-[(1S,2S,4R)-3-(7-окса-бицикло[2.2.1]гепт-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-пиридин-3-ил}-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-{5-[3-(тетрагидро-пиран-4-илоксиметил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-пиридин-3-ил}-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[5-(3-морфолин-4-ил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиридин-3-ил]-метанол;

(R)-(4-Циклопропил-фенил)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-{5-[3-(4-метокси-тетрагидро-пиран-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-пиридин-3-ил}-метанол;

(R)-(4-Циклопропил-фенил)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-{5-[3-(3-гидроксиметил-бицикло[1.1.1]пент-1-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-пиридин-3-ил}-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-{5-[3-(3-гидроксиметил-бицикло[1.1.1]пент-1-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-пиридин-3-ил}-(4-изопропил-фенил)-метанол;

2-(5-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-2-метил-пропан-1-ол;

2-(5-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-пропан-2-ол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-{5-[3-(1-метокси-1-метил-этил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-пиридин-3-ил}-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-{5-[3-(1-метокси-циклобутил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-пиридин-3-ил}-метанол;

1-(5-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-2-метил-пропан-2-ол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[5-(5-метансульфонилметил-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-пиридин-3-ил]-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-{5-[5-(2-метокси-этил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[5-(5-метоксиметил-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-пиридин-3-ил]-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-{5-[5-(тетрагидро-фуран-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-{5-[5-(тетрагидро-пиран-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-метанол;

1-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-циклогексанол;

(R)-[5-(5-*трет*-Бутоксиметил-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-пиридин-3-ил]-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-{5-[5-(тетрагидро-пиран-4-илметил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-метанол;

4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-циклогексанол;

1-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-илметил)-циклогексанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-{5-[5-(1-метокси-циклобутил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-{5-[5-(6-окса-спиро[2.5]окт-1-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-{5-[5-(тетрагидро-пиран-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-(5-{5-[1-(тетрагидро-фуран-2-ил)метил]-[1,2,4]оксадиазол-3-ил}-пиридин-3-ил)-метанол;

(R)-2-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-1,1,1-трифтор-пропан-2-ол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-{5-[5-(1-метокси-1-метил-этил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-метанол;

(R)-{5-[5-((R)-Циклогексил-гидрокси-метил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-метанол;

1-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-циклопропанол;

2-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пропан-2-ол;

1-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-циклопентанол;

3-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-циклобутанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-{5-[5-(4-фтор-тетрагидро-пиран-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-(4-изопропил-фенил)-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-{5-[5-((2R,4R,6S)-2,6-диметил-тетрагидро-пиран-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-(4-изопропил-фенил)-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-{5-[5-(тетрагидро-пиран-4-илоксиметил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-(5-{5-[1-метил-1-(тетрагидро-пиран-4-ил)-этил]-[1,2,4]оксадиазол-3-ил}-пиридин-3-ил)-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-(5-{5-[2-(тетрагидро-пиран-4-ил)-этил]-[1,2,4]оксадиазол-3-ил}-пиридин-3-ил)-метанол;

1-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-циклобутанол;

1-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-2-метил-пропан-2-ол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-{5-[5-(7-окса-бицикло[2.2.1]гепт-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-{5-[5-(4-метил-тетрагидро-пиран-4-илоксиметил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[5-(5-оксетан-3-ил-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-пиридин-3-ил]-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-{5-[5-(2-метокси-1,1-диметил-этил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-метанол;

2-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-2-метил-пропан-1-ол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-{5-[5-(2-метокси-2-метил-пропил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-метанол;

1-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-илметил)-циклобутанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-{5-[5-(1-метоксиметил-циклопропилметил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-{5-[5-(2-пиразол-1-ил-этил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-метанол;

(R)-N-(2-(3-(5-((1,3-диметилазетидин-3-ил)(гидрокси)(4-изопропилфенил)метил)пиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)ацетамид-2,2,2-d_3;

(R)-N-(1-(3-(5-((1,3-диметилазетидин-3-ил)(гидрокси)(4-изопропилфенил)метил)пиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-метилпропан-2-ил)ацетамид-2,2,2-*d_3;*

1-[4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-2-гидрокси-этанон;

(R)-1-(4-(3-(5-((1,3-диметилазетидин-3-ил)(гидрокси)(4-изопропилфенил)метил)пиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он-2,2,2-d3;

N-[2-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-этил]-2-гидрокси-N-метил-ацетамид;

(R)-N-(2-(3-(5-((1,3-диметилазетидин-3-ил)(гидрокси)(4-изопропилфенил)метил)пиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)-N-метилацетамид-d_3;

(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(6-метокси-пиридин-3-ил)-(4-трифторметокси-фенил)-метанол;

(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(6-феноксипиридин-3-ил)-(4-трифторметокси-фенил)-метанол;

(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(6-этокси-пиридин-3-ил)-(4-трифторметокси-фенил)-метанол;

(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(5-метил-пиридин-3-ил)-(4-трифторметокси-фенил)-метанол;

(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-пропил-фенил)-(5-пирролидин-1-ил-пиридин-3-ил)-метанол;

(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-метокси-фенил)-(5-пирролидин-1-ил-пиридин-3-ил)-метанол;

(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-этил-фенил)-(5-пирролидин-1-ил-пиридин-3-ил)-метанол;

(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-фенил-(5-пирролидин-1-ил-пиридин-3-ил)-метанол;

(4-Циклобутил-фенил)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-(5-пирролидин-1-ил-пиридин-3-ил)-метанол;

(4-Циклобутокси-фенил)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-(5-пирролидин-1-ил-пиридин-3-ил)-метанол;

(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-этокси-фенил)-(5-пирролидин-1-ил-пиридин-3-ил)-метанол;

(4-*трет*-Бутил-фенил)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-(5-пирролидин-1-ил-пиридин-3-ил)-метанол;

(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропокси-фенил)-(5-пирролидин-1-ил-пиридин-3-ил)-метанол;

(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(5-пирролидин-1-ил-пиридин-3-ил)-[4-(1-трифторметил-циклопропил)-фенил]-метанол;

(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-[4-(1-метил-циклопропил)-фенил]-(5-пирролидин-1-ил-пиридин-3-ил)-метанол;

(4-Циклопропокси-фенил)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-(5-пирролидин-1-ил-пиридин-3-ил)-метанол;

(S)-[2-(3,3-Дифтор-пирролидин-1-ил)-пиридин-4-ил]-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-метанол;

(S)-[2-((3R,4S)-3,4-Дифтор-пирролидин-1-ил)-пиридин-4-ил]-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-метанол;

(S)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(2-изобутокси-пиридин-4-ил)-(4-изопропил-фенил)-метанол;

4-{4-[(S)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-2-ил}-2-метил-бутан-2-ол;

(R)-[6-(3,3-Дифтор-пирролидин-1-ил)-пиридазин-4-ил]-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-метанол;

(S)-5-*трет*-Бутил-3-{5-[(R)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-оксазолидин-2-он;

(R)-1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-пирролидин-3-ол;

(S)-1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-пирролидин-3-ол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-[5-((S)-3-гидроксиметил-пирролидин-1-ил)-пиридин-3-ил]-(4-изопропил-фенил)-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-(5-пирролидин-1-ил-пиридин-3-ил)-метанол;

(S)-1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-3-метил-пирролидин-3-ол;

3-Циклопропил-1-{5-[(R)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-пирролидин-3-ол;

2-((S)-1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-пирролидин-3-ил)-пропан-2-ол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-(5-морфолин-4-ил-пиридин-3-ил)-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-(3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,3']бипиридинил-5'-ил)-метанол;

(R)-[5-(7-Аза-бицикло[2.2.1]гепт-7-ил)-пиридин-3-ил]-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[5-((S)-2-метил-пирролидин-1-ил)-пиридин-3-ил]-метанол;

1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-3-трифторметил-пирролидин-3-ол;

(R)-[5-(3,3-Дифтор-пирролидин-1-ил)-пиридин-3-ил]-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-метанол;

5'-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,3']бипиридинил-4-ол;

5'-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,3']бипиридинил-3-ол:

(R)-{5-[(2-Бензилокси-этил)-метил-амино]-пиридин-3-ил}-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-[4-(1-метил-циклопропил)-фенил]-(5-пирролидин-1-ил-пиридин-3-ил)-метанол;

(R)-[5-((3R,4S)-3,4-Дифтор-пирролидин-1-ил)-пиридин-3-ил]-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-[4-(1-трифторметил-циклопропил)-фенил]-метанол;

2-[(S)-1-(5-{(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-[4-(1-трифторметил-циклопропил)-фенил]-метил}-пиридин-3-ил)-пирролидин-3-ил]-пропан-2-ол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(5-пирролидин-1-ил-пиридин-3-ил)-[4-(1-трифторметил-циклопропил)-фенил]-метанол;

(R)-(4-*трет*-Бутил-фенил)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-(3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,3']бипиридинил-5'-ил)-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(5-пирролидин-1-ил-пиридин-3-ил)-(4-трифторметокси-фенил)-метанол;

(R)-{5-[5-(1-Циклопропансульфонил-пиперидин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-метанол;

2-({5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-метил-амино)-этанол;

(R)-1-((S)-1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-пирролидин-3-ил)-этанол;

3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-оксазолидин-2-он;

3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-5-фенил-оксазолидин-2-он;

5-Бензил-3-{5-[(R)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-оксазолидин-2-он;

3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-5-изопропил-оксазолидин-2-он;

6-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-4-окса-6-аза-спиро[2.4]гептан-5-он;

3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-1-окса-3-аза-спиро[4.4]нонан-2-он;

3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-5-(тетрагидро-пиран-4-ил)-оксазолидин-2-он;

3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-5,5-диметил-оксазолидин-2-он;

3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-8,8-дифтор-1-окса-3-аза-спиро[4.5]декан-2-он;

9-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-7-окса-9-аза-диспиро[3.1.4.1]ундекан-8-он;

2-Циклопропил-7-{5-[(R)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-5-окса-7-аза-спиро[3.4]октан-6-он;

7-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2,2-диметил-5-окса-7-аза-спиро[3.4]октан-6-он;

1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-4-фенил-пирролидин-2-он;

1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-пирролидин-2-он;

1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-4-изопропил-пирролидин-2-он;

1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-3-изопропил-пирролидин-2-он;

1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-4,4-диметил-пирролидин-2-он;

5-(5-((R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)(гидрокси)(4-изопропил-фенил)метил)пиридин-3-ил)гексагидро-4H-фуро[2,3-c]пиррол-4-он;

2-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-аза-спиро[4.4]нонан-3-он;

6-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-6-аза-спиро[3.4]октан-5-он;

2-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-8-окса-2-аза-спиро[4.5]декан-3-он;

1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-3-(тетрагидро-пиран-4-ил)-пирролидин-2-он;

2-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-аза-спиро[4.5]декан-1-он;

2-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-8-окса-2-аза-спиро[4.5]декан-1-он;

(S)-1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-4-изобутил-пирролидин-2-он;

4-Циклопропил-1-{5-[(R)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-пирролидин-2-он;

1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-4-трифторметил-пирролидин-2-он;

1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-3-(2-метокси-этил)-пирролидин-2-он;

1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-4-(2-метокси-этил)-пирролидин-2-он;

1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридазин-3-ил}-пирролидин-2-он;

(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[5-((R)-3-изопропил-пирролидин-1-ил)-пиридин-3-ил]-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-[5-((2R,6S)-2,6-диметил-морфолин-4-ил)-пиридин-3-ил]-(4-изопропил-фенил)-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[5-(6-окса-3-аза-бицикло[3.1.1]гепт-3-ил)-пиридин-3-ил]-метанол;

(R)-[5-((3R,4S)-3,4-Дифтор-пирролидин-1-ил)-пиридин-3-ил]-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-метанол;

(R)-[5-((3S,4S)-3,4-Дифтор-пирролидин-1-ил)-пиридин-3-ил]-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-[5-((2S,6S)-2,6-диметил-морфолин-4-ил)-пиридин-3-ил]-(4-изопропил-фенил)-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-[5-((2R,6R)-2,6-диметил-морфолин-4-ил)-пиридин-3-ил]-(4-изопропил-фенил)-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-{5-[3-(3-метил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пирролидин-1-ил]-пиридин-3-ил}-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-{5-[3-(4-метил-тиазол-2-ил)-пирролидин-1-ил]-пиридин-3-ил}-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[5-(3-фенил-пирролидин-1-ил)-пиридин-3-ил]-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-[5-(3,3-диметил-пирролидин-1-ил)-пиридин-3-ил]-(4-изопропил-фенил)-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[(1S,4S)-5-(2-окса-5-аза-бицикло[2.2.1]гепт-5-ил)-пиридин-3-ил]-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[5-(2,2,6,6-тетрафтор-морфолин-4-ил)-пиридин-3-ил]-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[5-((R)-2-метоксиметил-морфолин-4-ил)-пиридин-3-ил]-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[5-((S)-2-метоксиметил-морфолин-4-ил)-пиридин-3-ил]-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[5-(3-трифторметил-пирролидин-1-ил)-пиридин-3-ил]-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[(1R,4R)-5-(2-окса-5-аза-бицикло[2.2.1]гепт-5-ил)-пиридин-3-ил]-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[(1S,5R)-5-(8-окса-3-аза-бицикло[3.2.1]окт-3-ил)-пиридин-3-ил]-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-[(1S,4S)-5-(2-окса-5-аза-бицикло[2.2.1]гепт-5-ил)-пиридин-3-ил]-[4-(1-трифторметил-циклопропил)-фенил]-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-этил-фенил)-(5-пирролидин-1-ил-пиридин-3-ил)-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-этил-фенил)-[5-(6-окса-3-аза-бицикло[3.1.1]гепт-3-ил)-пиридин-3-ил]-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-этил-фенил)-[(1S,4S)-5-(2-окса-5-аза-бицикло[2.2.1]гепт-5-ил)-пиридин-3-ил]-метанол;

(R)-(5-Бензилокси-пиридин-3-ил)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-метанол;

(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[5-(2-пиридин-2-ил-этокси)-пиридин-3-ил]-метанол;

(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[5-(2-метокси-этокси)-пиридин-3-ил]-метанол;

(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[5-(оксетан-3-илметокси)-пиридин-3-ил]-метанол;

3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-илокси}-пропан-1-ол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(5-изопропокси-пиридин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-метанол;

(R)-(5-Циклогексилокси-пиридин-3-ил)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-метанол;

1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-илокси}-2-метил-пропан-2-ол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[5-(3-метокси-циклопентилокси)-пиридин-3-ил]-метанол;

(R)-[5-(3-Циклопропил-[1,2,4]оксадиазол-5-илметокси)-пиридин-3-ил]-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-{5-[2-(3,5-диметил-[1,2,4]триазол-1-ил)-этокси]-пиридин-3-ил}-(4-изопропил-фенил)-метанол;

4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-илокси}-2-метил-бутан-2-ол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-(5-метокси-пиридин-3-ил)-метанол;

(R)-[5-(2-Бензилокси-этокси)-пиридин-3-ил]-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[5-(тетрагидро-пиран-4-илокси)-пиридин-3-ил]-метанол;

2-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-илокси}-этанол;

4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-илокси}-циклогексанол;

4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-илокси}-1-метил-циклогексанол;

(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(2-фенокси-пиримидин-5-ил)-(4-трифторметокси-фенил)-метанол;

(6-Бензилокси-пиридин-3-ил)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-(4-трифторметокси-фенил)-метанол;

(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(5-пиразол-1-ил-пиридин-3-ил)-(4-трифторметокси-фенил)-метанол;

(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(6-фтор-5-пирролидин-1-ил-пиридин-3-ил)-(4-трифторметокси-фенил)-метанол;

5-[(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-трифторметокси-фенил)-метил]-3-пирролидин-1-ил-пиридин-2-карбонитрил;

(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-[6-(тетрагидро-пиран-4-илокси)-пиридин-3-ил]-(4-трифторметокси-фенил)-метанол;

(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-[6-(оксетан-3-илметокси)-пиридин-3-ил]-(4-трифторметокси-фенил)-метанол;

(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[5-(4-метил-тиазол-2-ил)-пиридин-3-ил]-метанол;

(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[5-(5-метил-тиазол-2-ил)-пиридин-3-ил]-метанол;

(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-(2-метокси-пиримидин-5-ил)-метанол;

(S)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-(2-пирролидин-1-ил-пиридин-4-ил)-метанол;

(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-[2-((R)-2-гидроксиметил-пирролидин-1-ил)-пиридин-4-ил]-(4-изопропил-фенил)-метанол;

(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-(3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,2']бипиридинил-4'-ил)-метанол;

(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-(2-морфолин-4-ил-пиридин-4-ил)-метанол;

(S)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(2-этил-пиридин-4-ил)-(4-изопропил-фенил)-метанол;

(S)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[2-(тетрагидро-пиран-4-илметокси)-пиридин-4-ил]-метанол;

(S)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[2-(2-метокси-этокси)-пиридин-4-ил]-метанол;

(S)-(2-Циклопентил-пиридин-4-ил)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(5-пирролидин-1-ил-пиридин-3-ил)-(4-трифторметил-фенил)-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-[5-((R)-3-гидроксиметил-3-метил-пирролидин-1-ил)-пиридин-3-ил]-(4-изопропил-фенил)-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-[5-((S)-3-фтор-пирролидин-1-ил)-пиридин-3-ил]-(4-изопропил-фенил)-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-{5-[4-(тетрагидро-пиран-4-ил)-[1,2,3]триазол-1-ил]-пиридин-3-ил}-метанол;

(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-(5-метил-пиридин-3-ил)-метанол;

(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(5-изопропенил-пиридин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-метанол;

(5-Циклопропил-пиридин-3-ил)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-метанол;

(5-Циклопент-1-енил-пиридин-3-ил)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-метанол;

3-{5-[(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-циклопент-2-енол;

(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-(5-изопропил-пиридин-3-ил)-метанол;

(5-Циклопентил-пиридин-3-ил)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-метанол;

3-{5-[(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-циклопентанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-пиридин-3-ил-метанол;

3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-циклопент-2-енон;

3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-1-метил-циклопент-2-енол;

(3S)-3-(5-((R)-(1,3-диметилазетидин-3-ил)(гидрокси)(4-изопропилфенил)метил)пиридин-3-ил)-1-метилциклопентан-1-ол;

(3R)-3-(5-((R)-(1,3-диметилазетидин-3-ил)(гидрокси)(4-изопропилфенил)метил)пиридин-3-ил)-1-метилциклопентан-1-ол;

3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-1-этил-циклопентанол;

3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-1-изопропил-циклопентанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[5-(4-метил-оксазол-2-ил)-пиридин-3-ил]-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(5-этил-пиридин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-(5-метил-пиридин-3-ил)-метанол;

(R)-[5-(4,5-Дигидро-фуран-3-ил)-пиридин-3-ил]-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[5-(тетрагидро-фуран-3-ил)-пиридин-3-ил]-метанол;

3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-бут-3-ен-1-ол;

N-Циклопентил-5-[(R)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-никотинамид;

{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-пирролидин-1-ил-метанон;

5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-N-(тетрагидро-пиран-4-ил)-никотинамид;

(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-[4-(3-метокси-пропил)-фенил]-(5-пирролидин-1-ил-пиридин-3-ил)-метанол;

(R)-(4-Циклопропил-фенил)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-(5-пирролидин-1-ил-пиридин-3-ил)-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(5-пирролидин-1-ил-пиридин-3-ил)-p-tolyl-метанол;

трет-Бутиловый эфир 5-[(R)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-3',4',5',6'-тетрагидро-2'H-[3,4']бипиридинил-1'-карбоновой кислоты;

трет-Бутиловый эфир 3-{5-[(R)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-пирролидин-1-карбоновой кислоты;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[5-(тетрагидро-пиран-4-ил)-пиридин-3-ил]-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-(3',4',5',6'-тетрагидро-2'H-[2,1';4',3'']терпиридин-5''-ил)-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-(1'-фенил-1',2',3',4',5',6'-гексагидро-[3,4']бипиридинил-5-ил)-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[1'-(толуол-4-сульфонил)-1',2',3',4',5',6'-гексагидро-[3,4']бипиридинил-5-ил]-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[5-(тетрагидро-фуран-2-ил)-пиридин-3-ил]-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[5-(5-метил-тетрагидро-фуран-2-ил)-пиридин-3-ил]-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-[5-(5,5-диметил-тетрагидро-фуран-2-ил)-пиридин-3-ил]-(4-изопропил-фенил)-метанол;

3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2,2-дифтор-пропан-1-ол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[5-(5-метил-оксазол-2-ил)-пиридин-3-ил]-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-{5-[5-(тетрагидро-пиран-4-ил)-оксазол-2-ил]-пиридин-3-ил}-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-[5-(4-фтор-феноксиметил)-пиридин-3-ил]-(4-изопропил-фенил)-метанол;

5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-илметиловый эфир изопропил-карбаминовой кислоты;

(R)-[5-(2-Бензилокси-этил)-пиридин-3-ил]-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-метанол;

4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-1-метил-циклогексанол;

2-(2-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-циклопропил)-пропан-2-ол;

(S)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-{2-[5-(тетрагидро-пиран-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-4-ил}-метанол;

(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-(2-пирролидин-1-ил-пиримидин-5-ил)-метанол;

(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-(6-пирролидин-1-ил-пиразин-2-ил)-метанол;

(R)-N-(1-(3-(5-((1,3-диметилазетидин-3-ил)(гидрокси)(4-изопропилфенил)метил)пиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)циклопропил)ацетамид-2,2,2-d3;

(R)-N-(1-(3-(5-((1,3-диметилазетидин-3-ил)(гидрокси)(4-изопропилфенил)метил)пиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)циклопропил)-N-метилацетамид-d3;

(R)-N-((3-(5-((1,3-диметилазетидин-3-ил)(гидрокси)(4-изопропилфенил)метил)пиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-N-метилацетамид-d3;

N-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-илметил)-2-гидрокси-ацетамид;

(R)-N-((3-(5-((1,3-диметилазетидин-3-ил)(гидрокси)(4-изопропилфенил)метил)пиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)ацетамид-2,2,2-d3;

1-(3-{5-[(R)-Гидрокси-(1-изопропил-3-метил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-2-метил-пропан-2-ол;

1-(3-{5-[(R)-(1-Этил-3-метил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-2-метил-пропан-2-ол;

2-(3-{5-[(R)-Гидрокси-(1-изопропил-3-метил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пропан-2-ол;

2-(3-{5-[(R)-(1-Этил-3-метил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пропан-2-ол;

Бензиловый эфир 4-(5-{5-[(R)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-пиперидин-1-карбоновой кислоты;

1-[4-(5-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-пиперидин-1-ил]-этанон;

(R)-1-(3-(3-(5-((1,3-диметилазетидин-3-ил)(гидрокси)(4-изопропилфенил)метил)пиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)азетидин-1-ил)этан-1-он-2,2,2-d3;

(R)-1-(3-(3-(5-((1,3-диметилазетидин-3-ил)(гидрокси)(4-изопропилфенил)метил)пиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-3-метилазетидин-1-ил)этан-1-он-2,2,2-d3;

(R)-1-(3-(3-(5-((1,3-диметилазетидин-3-ил)(гидрокси)(4-изопропилфенил)метил)пиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-3-фторазетидин-1-ил)этан-1-он-2,2,2-d3;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-{5-[5-(1-метил-1-морфолин-4-ил-этил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-метанол;

4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-1-метил-пиперидин-2-он;

1-[(S)-3-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пирролидин-1-ил]-этанон;

1-[(R)-3-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пирролидин-1-ил]-этанон;

N-[1-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-1-метил-этил]-ацетамид;

1-Бензил-3-(3-{5-[(R)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пирролидин-2-он;

3-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-1,3-диметил-пирролидин-2-он;

4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-1-изобутил-пирролидин-2-он;

4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-1-фуран-2-илметил-пирролидин-2-он;

4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-1-фенил-пирролидин-2-он;

1-Бензил-4-(3-{5-[(R)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пирролидин-2-он;

5-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-1-фенил-пирролидин-2-он;

4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пирролидин-2-он;

(S)-5-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пирролидин-2-он;

(R)-5-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пирролидин-2-он;

(S)-6-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-2-он;

4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-2-он;

(S)-4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-азетидин-2-он;

(S)-3-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-азетидин-2-он;

(S)-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-1,4-диметил-пирролидин-2-он;

(R)-4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-1,4-диметил-пирролидин-2-он;

(R) или (S)-4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-1,4-диметил-пирролидин-2-он;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[5-(5-пиперидин-4-ил-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-пиридин-3-ил]-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-{5-[5-(4-метил-пиперидин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-{5-[5-(4-фтор-пиперидин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-(4-изопропил-фенил)-метанол;

1-[4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-бутан-1-он;

1-[4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-2,2-диметил-пропан-1-он;

1-[4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-2-метокси-этанон;

1-[4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-3-метокси-пропан-1-он;

Циклопропил-[4-(3-{5-[(R)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-метанон;

Циклопентил-[4-(3-{5-[(R)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-метанон;

[4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-(тетрагидро-пиран-4-ил)-метанон;

[4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-фенил-метанон;

Метиловый эфир 4-(3-{5-[(R)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-карбоновой кислоты;

Этиловый эфир 4-(3-{5-[(R)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-карбоновой кислоты;

2-метокси-этиловый эфир 4-(3-{5-[(R)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-карбоновой кислоты;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-{5-[5-(1-метансульфонил-пиперидин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-(5-{5-[1-(пропан-2-сульфонил)-пиперидин-4-ил]-[1,2,4]оксадиазол-3-ил}-пиридин-3-ил)-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-(5-{5-[1-(пропан-1-сульфонил)-пиперидин-4-ил]-[1,2,4]оксадиазол-3-ил}-пиридин-3-ил)-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-(5-{5-[1-(2-метокси-этансульфонил)-пиперидин-4-ил]-[1,2,4]оксадиазол-3-ил}-пиридин-3-ил)-метанол;

2-[4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-сульфонил]-этанол;

(R)-{5-[5-(1-Циклопентансульфонил-пиперидин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-(5-{5-[1-(тетрагидро-пиран-4-сульфонил)-пиперидин-4-ил]-[1,2,4]оксадиазол-3-ил}-пиридин-3-ил)-метанол;

Метиламид 4-(3-{5-[(R)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-сульфоновой кислоты;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-{5-[5-(1-метиламино-циклопропил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-метанол;

Этиловый эфир [1-(3-{5-[(R)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-циклопропил]-метил-карбаминовой кислоты;

N-[1-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-циклопропил]-N-метил-метансульфонамид;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-[6-(2,2-диметил-циклопентилокси)-пиридазин-4-ил]-(4-изопропил-фенил)-метанол;

(R)-[6-(3,3-Дифтор-циклопентилокси)-пиридазин-4-ил]-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-метанол;

2-(2-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридазин-3-илокси}-фенил)-этанол;

2-(4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридазин-3-илокси}-фенил)-этанол;

(R)-[6-(Хроман-6-илокси)-пиридазин-4-ил]-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-метанол;

6-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридазин-3-илокси}-3H-бензооксазол-2-он;

1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-3-(6-метил-пиримидин-4-ил)-пент-1-ин-3-ол;

(S)-4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(6-метил-пиримидин-4-ил)-бут-3-ин-2-ол;

(R)-4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(6-метил-пиримидин-4-ил)-бут-3-ин-2-ол;

(S)-4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(1,5-диметил-1H-пиразол-3-ил)-бут-3-ин-2-ол;

(R)-4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(1,5-диметил-1H-пиразол-3-ил)-бут-3-ин-2-ол;

(R)-4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(1,5-диметил-1H-пиразол-3-ил)-бут-3-ин-2-ол;

(S)-4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(1,5-диметил-1H-пиразол-3-ил)-бут-3-ин-2-ол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-{5-[1-(4-фтор-фенил)-циклопропилэтинил]-пиридин-3-ил}-(4-изопропил-фенил)-метанол;

(S)-4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-бут-3-ин-2-ол;

(R)-4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-бут-3-ин-2-ол;

(R)-4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-бут-3-ин-2-ол;

(S)-4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-бут-3-ин-2-ол;

трет-Бутиловый эфир 3-{5-[(R)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-илэтинил}-3-гидрокси-пирролидин-1-карбоновой кислоты;

трет-Бутиловый эфир 4-{5-[(R)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-илэтинил}-пиперидин-1-карбоновой кислоты;

1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-3-(6-метил-пиримидин-4-ил)-пентан-3-ол;

Метиловый эфир 2-(2-{5-[(R)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-этил)-бензойной кислоты;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-{5-[2-(2-гидроксиметил-фенил)-этил]-пиридин-3-ил}-(4-изопропил-фенил)-метанол;

4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(6-метокси-пиримидин-4-ил)-бутан-2-ол;

трет-Бутиловый эфир 3-(2-{5-[(R)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-этил)-3-гидрокси-пирролидин-1-карбоновой кислоты;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-{5-[2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-этил]-пиридин-3-ил}-метанол;

трет-Бутиловый эфир 4-(2-{5-[(R)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-этил)-пиперидин-1-карбоновой кислоты;

4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-пиридин-2-ил-бутан-2-ол;

1-Циклопропил-3-{5-[(R)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-1-пиридин-2-ил-пропан-1-ол;

4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(5-метил-пиридин-3-ил)-бутан-2-ол;

8-(2-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридазин-3-ил}-этил)-5,6,7,8-тетрагидро-хинолин-8-ол;

4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридазин-3-ил}-2-(6-метокси-пиридин-2-ил)-бутан-2-ол;

4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридазин-3-ил}-2-(6-метил-пиридин-2-ил)-бутан-2-ол;

(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-(6-пирролидин-1-ил-пиридин-2-ил)-метанол;

1-[4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-4-фтор-пиперидин-1-ил]-этанон;

1-[4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-4-метил-пиперидин-1-ил]-этанон;

4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-илокси}-циклогексанон;

4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-циклогексанол;

(R)-(5-Циклопентилоксиметил-пиридин-3-ил)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-метанол;

1-(4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-илметокси}-пиперидин-1-ил)-этанон;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[6-(тетрагидро-пиран-4-ил)-пиридазин-4-ил]-метанол;

4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридазин-3-ил}-2-фенил-бутан-2-ол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-{6-[(S)-(тетрагидро-фуран-3-ил)окси]-пиридазин-4-ил}-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-{6-[(R)-(тетрагидро-фуран-3-ил)окси]-пиридазин-4-ил}-метанол;

1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридазин-3-ил}-4-метил-пирролидин-2-он;

1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридазин-3-ил}-3-изопропил-пирролидин-2-он;

1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридазин-3-ил}-3,3-диметил-пирролидин-2-он;

1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридазин-3-ил}-4,4-диметил-пирролидин-2-он;

5-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридазин-3-ил}-5-аза-спиро[2.4]гептан-6-он;

1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридазин-3-ил}-4-трифторметил-пирролидин-2-он;

4-Циклопропил-1-{5-[(R)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридазин-3-ил}-пирролидин-2-он;

2-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридазин-3-ил}-8-окса-2-аза-спиро[4.5]декан-3-он;

3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридазин-3-ил}-1-окса-3-аза-спиро[4.5]декан-2-он;

1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридазин-3-ил}-4-пиридин-2-ил-пирролидин-2-он;

1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридазин-3-ил}-3-(2-метокси-этил)-пирролидин-2-он;

1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридазин-3-ил}-4-фенил-пирролидин-2-он;

2-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридазин-3-ил}-2,3-дигидро-изоиндол-1-он;

2-(3-{5-[(S)-(3-Фтор-1-метил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пропан-2-ол;

2-(3-{5-[(S)-(1-Циклопропил-3-фтор-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пропан-2-ол;

1-[4-(3-{5-[(S)-(3-Фтор-1-метил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-этанон;

1-[4-(3-{5-[(S)-(1-Циклопропил-3-фтор-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-этанон;

2-(3-{5-[(R)-(1-Циклопропил-3-метил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пропан-2-ол;

1-[4-(3-{5-[(R)-(1-Циклопропил-3-метил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-этанон;

(R)-(1-Циклопропил-3-метил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-{5-[5-(тетрагидро-пиран-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-метанол;

транс-4-(3-{5-[(R)-(1-Циклопропил-3-метил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-циклогексанол;

(R)-(1-Циклопропил-3-метил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[5-(5-оксетан-3-ил-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-пиридин-3-ил]-метанол;

1-[(R)-3-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-илметил)-пирролидин-1-ил]-этанон;

1-[3-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-этанон;

1-[3-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-3-гидрокси-пиперидин-1-ил]-этанон;

1-[3-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-3-метил-пиперидин-1-ил]-этанон;

1-[3-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-илметил)-пиперидин-1-ил]-этанон;

1-[4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-илметил)-4-гидрокси-пиперидин-1-ил]-этанон;

N-[1-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-илметил)-циклопропил]-ацетамид;

[1-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-илметил)-циклопропил]-амид тетрагидро-пиран-4-карбоновой кислоты;

N-[1-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-илметил)-циклопропил]-2-метокси-ацетамид;

N-[1-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-илметил)-циклопропил]-N-метил-ацетамид;

N-[2-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-1,1-диметил-этил]-пропионамид;

N-[2-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-1,1-диметил-этил]-2-метокси-ацетамид;

[2-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-1,1-диметил-этил]-амид тетрагидро-пиран-4-карбоновой кислоты;

N-[2-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-1,1-диметил-этил]-изобутирамид;

[2-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-1,1-диметил-этил]-амид циклопропанкарбоновой кислоты;

1-[цис-4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-2-метил-пиперидин-1-ил]-этанон;

1-[4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-4-гидрокси-пиперидин-1-ил]-2-метил-пропан-1-он;

1-[4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-4-гидрокси-пиперидин-1-ил]-пропан-1-он;

1-[4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-4-метокси-пиперидин-1-ил]-этанон;

1-[4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-3,3,3-трифтор-пропан-1-он;

1-[4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-2-оксетан-3-ил-этанон;

1-[4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-4-этил-пиперидин-1-ил]-этанон;

[4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-оксетан-3-ил-метанон;

1-[4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-4-изопропил-пиперидин-1-ил]-2-метокси-этанон;

1-[цис-4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-3-метил-пиперидин-1-ил]-этанон;

5-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-1-метил-пиперидин-2-он;

5-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-5-метил-пиперидин-2-он;

5-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-2-он;

4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-4-метил-пирролидин-2-он;

1-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-илметил)-3,3-диметил-пирролидин-2,5-дион;

1-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-илметил)-имидазолидин-2,4-дион;

1-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-илметил)-пирролидин-2-он;

3-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-илметил)-имидазолидин-2,4-дион;

3-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-илметил)-1-метил-имидазолидин-2,4-дион;

1-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-илметил)-3-метил-имидазолидин-2,4-дион;

3-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-илметил)-оксазолидин-2-он;

1-Циклопропил-3-(3-{5-[(R)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-илметил)-имидазолидин-2-он;

1-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-илметил)-пирролидин-2,5-дион;

1-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-илметил)-3-метил-имидазолидин-2-он;

1-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-илметил)-имидазолидин-2-он;

2-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пропан-1,2-диол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[5-(5-пиридин-3-ил-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-пиридин-3-ил]-метанол;

1-[4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-илметил)-пиперидин-1-ил]-этанон;

(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-ацетонитрил;

1-[4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-4-гидрокси-пиперидин-1-ил]-этанон;

3-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пропионитрил;

1-[4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-3-метокси-пиперидин-1-ил]-этанон;

1-[(R)-3-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-этанон;

4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-тетрагидро-пиран-4-ол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-{5-[5-(3-гидроксиметил-бицикло[1.1.1]пент-1-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-(4-изопропил-фенил)-метанол;

4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-1-метил-пиперидин-2,6-дион;

2-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-2,2-дифтор-этанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-{5-[5-(3-метокси-фенил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-[5-(5-изопропил-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-пиридин-3-ил]-(4-изопропил-фенил)-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-{5-[5-(6-метил-пиримидин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-метанол;

(R)-4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-1-метил-пирролидин-2-он;

(S)-4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-1-метил-пирролидин-2-он;

(S)-4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-1-этил-пирролидин-2-он;

(R)-4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-1-этил-пирролидин-2-он;

(R)-4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-1-этил-пирролидин-2-он;

(S)-4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-1-этил-пирролидин-2-он;

(S)-4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-1-изопропил-пирролидин-2-он;

(R)-4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-1-изопропил-пирролидин-2-он;

(R)-4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-1-изопропил-пирролидин-2-он;

(S)-4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-1-изопропил-пирролидин-2-он;

1-[(S)-3-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-илметил)-пирролидин-1-ил]-этанон;

(S)-4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-2-он;

(R)-4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-2-он;

(R)-4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-2-он;

(S)-4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-2-он;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[5-(5-метил-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-пиридин-3-ил]-метанол;

(R)-{5-[5-(1,1-Дифтор-этил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-метанол;

4-(5-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-тетрагидро-пиран-4-ол;

(R)-[5-(3-*трет*-Бутоксиметил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиридин-3-ил]-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-[5-(3-гидроксиметил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиридин-3-ил]-(4-изопропил-фенил)-метанол;

1-[4-(5-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-пиперазин-1-ил]-этанон;

1-[3-(5-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-3-илметил)-азетидин-1-ил]-этанон;

4-(5-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-3-илметил)-тетрагидро-пиран-4-ол;

[4-(5-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[1,4]диоксан-2-ил-метанон;

1-[4-(5-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-пиперидин-1-ил]-2-метокси-этанон;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-{5-[3-(1-метансульфонил-пиперидин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-пиридин-3-ил}-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-(5-{3-[1-(2-метокси-этансульфонил)-пиперидин-4-ил]-[1,2,4]оксадиазол-5-ил}-пиридин-3-ил)-метанол;

1-[4-(5-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-пиперидин-1-ил]-2-гидрокси-этанон;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-(5-[1,2,4]оксадиазол-3-ил-пиридин-3-ил)-метанол;

1-[4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-этанон;

2-(3-{5-[(R)-(4-Бром-фенил)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пропан-2-ол;

2-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-нафталин-2-ил-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пропан-2-ол;

2-[3-(5-{(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-[4-(1-трифторметил-циклопропил)-фенил]-метил}-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-пропан-2-ол;

2-[3-(5-{(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-[4-(2,2,2-трифтор-1,1-диметил-этил)-фенил]-метил}-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-пропан-2-ол;

2-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропокси-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пропан-2-ол;

2-[3-(5-{(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-[4-(1,2,2,2-тетрафтор-1-трифторметил-этил)-фенил]-метил}-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-пропан-2-ол;

(R)-2-(3-(5-((1,3-диметилазетидин-3-ил)(гидрокси)(4-(пентафтор-l6-сульфанил)фенил) метил)пиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропан-2-ол;

2-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(3-фтор-4-изопропил-фенил)-гидрокси-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пропан-2-ол;

2-(3-{5-[(R)-(4-*трет*-Бутил-фенил)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пропан-2-ол;

2-(3-{5-[(R)-Бензо[b]тиофен-5-ил-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пропан-2-ол;

2-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-пентафторэтил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пропан-2-ол;

2-[3-(5-{(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-[4-(1-метил-циклопропил)-фенил]-метил}-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-пропан-2-ол;

2-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-3-метил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пропан-2-ол;

2-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-трифторметокси-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пропан-2-ол;

1-[4-(3-{5-[(R)-(4-Бром-фенил)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-этанон;

2-[3-(5-{(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-[4-(1-фтор-1-метил-этил)-фенил]-гидрокси-метил}-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-пропан-2-ол;

2-(3-{5-[(R)-[4-(1,1-Дифтор-этил)-фенил]-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пропан-2-ол;

2-(3-{5-[(R)-(4-Бицикло[1.1.1]пент-1-ил-фенил)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пропан-2-ол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-{5-[5-(тетрагидро-пиран-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-[4-(2,2,2-трифтор-этил)-фенил]-метанол;

2-[3-(5-{(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-[4-(1,1-диметил-пропил)-фенил]-гидрокси-метил}-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-пропан-2-ол;

1-[4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(3-фтор-4-изопропил-фенил)-гидрокси-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-этанон;

1-{4-[3-(5-{(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-[4-(1-трифторметил-циклопропил)-фенил]-метил}-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-пиперидин-1-ил}-этанон;

1-[4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-трифторметокси-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-этанон;

1-[4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропокси-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-этанон;

2-(3-{5-[(R)-(3-Хлор-4-изопропил-фенил)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пропан-2-ол;

2-(3-{5-[(R)-(4-Циклобутил-фенил)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пропан-2-ол;

1-[4-(3-{5-[(R)-(4-Циклобутил-фенил)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-этанон;

1-[4-(3-{5-[(R)-(3,5-Дифтор-4-изопропил-фенил)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-этанон;

2-(3-{5-[(R)-(3,5-Дифтор-4-изопропил-фенил)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пропан-2-ол;

1-[4-(3-{5-[(R)-(4-Циклобутокси-фенил)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-этанон;

2-[3-(5-{(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-[4-(1-этил-пропил)-фенил]-гидрокси-метил}-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-пропан-2-ол;

1-{4-[3-(5-{(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-[4-(1-этил-пропил)-фенил]-гидрокси-метил}-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-пиперидин-1-ил}-этанон;

2-[3-(5-{(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-[4-(2,2-диметил-пропил)-фенил]-гидрокси-метил}-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-пропан-2-ол;

1-{4-[3-(5-{(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-[4-(2,2-диметил-пропил)-фенил]-гидрокси-метил}-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-пиперидин-1-ил}-этанон;

1-{4-[3-(5-{(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-[4-(1-метил-циклопропил)-фенил]-метил}-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-пиперидин-1-ил}-этанон;

2-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-пропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пропан-2-ол;

2-(3-{5-[(R)-(4-Циклопропил-фенил)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пропан-2-ол;

2-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-этил-фенил)-гидрокси-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пропан-2-ол;

2-(3-{5-[(R)-(4-Бутил-фенил)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пропан-2-ол;

2-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-трифторметил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пропан-2-ол;

2-[3-(5-{(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-[4-(2,2,2-трифтор-этил)-фенил]-метил}-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-пропан-2-ол;

2-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изобутил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пропан-2-ол;

2-(3-{5-[(R)-(4-Циклобутокси-фенил)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пропан-2-ол;

2-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропенил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пропан-2-ол;

1-{4-[3-(5-{(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-[4-(2,2,2-трифтор-этил)-фенил]-метил}-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-пиперидин-1-ил}-этанон;

1-[4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-пропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-этанон;

1-[4-(3-{5-[(R)-Гидрокси-(1-изопропил-3-метил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-этанон;

1-[4-(3-{5-[(R)-[1-(2,2-Дифтор-этил)-3-метил-азетидин-3-ил]-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-этанон;

1-[4-(3-{5-[(R)-Гидрокси-[1-(2-гидрокси-этил)-3-метил-азетидин-3-ил]-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-этанон;

1-[4-(3-{5-[(R)-(1-Циклопропилметил-3-метил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-этанон;

1-{4-[3-(5-{(R)-Гидрокси-(4-изопропил-фенил)-[1-(2-метокси-этил)-3-метил-азетидин-3-ил]-метил}-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-пиперидин-1-ил}-этанон;

1-{4-[3-(5-{(R)-Гидрокси-(4-изопропил-фенил)-[3-метил-1-(3,3,3-трифтор-пропил)-азетидин-3-ил]-метил}-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-пиперидин-1-ил}-этанон;

1-[4-(3-{5-[(R)-Гидрокси-(4-изопропил-фенил)-(3-метил-1-пропил-азетидин-3-ил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-этанон;

1-[4-(3-{5-[(R)-(1-Этил-3-метил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-этанон;

1-(4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-илэтинил}-пиперидин-1-ил)-этанон;

4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-1,1,1-трифтор-2-метил-бут-3-ин-2-ол;

(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-1,1-диметил-проп-2-инил)-амид циклопропанкарбоновой кислоты;

N-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-1,1-диметил-проп-2-инил)-изобутирамид;

N-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-1,1-диметил-проп-2-инил)-2-метокси-ацетамид;

3-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-1,1-диметил-проп-2-инил)-оксазолидин-2-он;

1-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-1,1-диметил-проп-2-инил)-пирролидин-2-он;

1-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-1,1-диметил-проп-2-инил)-3-метил-имидазолидин-2-он;

1-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-1,1-диметил-проп-2-инил)-имидазолидин-2-он;

3-(1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-илэтинил}-циклопропил)-оксазолидин-2-он;

1-((R)-2-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-илэтинил}-2-метил-пирролидин-1-ил)-этанон;

1-(4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-илэтинил}-4-гидрокси-пиперидин-1-ил)-этанон;

1-[4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-1-гидрокси-1-метил-проп-2-инил)-пиперидин-1-ил]-этанон;

1-[4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-1-гидрокси-проп-2-инил)-пиперидин-1-ил]-этанон;

1-[4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-проп-2-инил)-пиперидин-1-ил]-этанон;

1-[4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-1-гидрокси-проп-2-инил)-4-метил-пиперидин-1-ил]-этанон;

1-(4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-илэтинил}-4-метил-пиперидин-1-ил)-этанон;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[5-(1-метансульфонил-пиперидин-4-илэтинил)-пиридин-3-ил]-метанол;

Метиламид 4-{5-[(R)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-илэтинил}-4-метил-пиперидин-1-сульфоновой кислоты;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[5-(3-метансульфонил-3-метил-бут-1-инил)-пиридин-3-ил]-метанол;

Диметиламид 1-{5-[(R)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-илэтинил}-циклопропансульфоновой кислоты;

Амид 1-{5-[(R)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-илэтинил}-циклопропансульфоновой кислоты;

(R)-[5-(3-Циклопропансульфонил-3-метил-бут-1-инил)-пиридин-3-ил]-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-метанол;

(R)-3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-илэтинил}-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(S)-3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-илэтинил}-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-илэтинил}-3,4-дигидро-2H-пирано[3,2-b]пиридин-4-ол;

3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-илэтинил}-3-гидрокси-1-метил-1,3-дигидро-индол-2-он;

4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(1H-индазол-3-ил)-бут-3-ин-2-ол;

4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(1-метил-1H-индазол-3-ил)-бут-3-ин-2-ол;

2-(1-Циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-4-{5-[(R)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-бут-3-ин-2-ол;

4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(2-метил-пиримидин-4-ил)-бут-3-ин-2-ол;

4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(5-метил-пиразин-2-ил)-бут-3-ин-2-ол;

4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(2-метил-тиазол-5-ил)-бут-3-ин-2-ол;

2-(6-Циклопропил-пиримидин-4-ил)-4-{5-[(R)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-бут-3-ин-2-ол;

(R)-4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(6-метокси-пиримидин-4-ил)-бут-3-ин-2-ол;

(S)-4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(6-метокси-пиримидин-4-ил)-бут-3-ин-2-ол;

N-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-1,1-диметил-проп-2-инил)-ацетамид;

(S)-4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(6-метокси-пиримидин-4-ил)-бут-3-ин-2-ол;

(R)-4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(6-метокси-пиримидин-4-ил)-бут-3-ин-2-ол;

(R)-4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(2-метокси-пиримидин-4-ил)-бут-3-ин-2-ол;

(S)-4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(2-метокси-пиримидин-4-ил)-бут-3-ин-2-ол;

(S)-4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(2-метокси-пиримидин-4-ил)-бут-3-ин-2-ол;

(R)-4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(2-метокси-пиримидин-4-ил)-бут-3-ин-2-ол;

(S)-4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(2,6-диметил-пиримидин-4-ил)-бут-3-ин-2-ол;

(R)-4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(2,6-диметил-пиримидин-4-ил)-бут-3-ин-2-ол;

(R)-(S)-2-(2,6-Диметокси-пиримидин-4-ил)-4-{5-[(R)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-бут-3-ин-2-ол;

(S)-2-(2,6-Диметокси-пиримидин-4-ил)-4-{5-[(R)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-бут-3-ин-2-ол;

(R)-2-(2,6-Диметокси-пиримидин-4-ил)-4-{5-[(R)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-бут-3-ин-2-ол;

(S)-4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(2-метокси-6-метил-пиримидин-4-ил)-бут-3-ин-2-ол;

(R)-4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(2-метокси-6-метил-пиримидин-4-ил)-бут-3-ин-2-ол;

(R)-4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(6-метокси-2-метил-пиримидин-4-ил)-бут-3-ин-2-ол;

(S)-4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(6-метокси-2-метил-пиримидин-4-ил)-бут-3-ин-2-ол;

(S)-4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(6-метокси-2-метил-пиримидин-4-ил)-бут-3-ин-2-ол;

(R)-4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(6-метокси-2-метил-пиримидин-4-ил)-бут-3-ин-2-ол;

4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(6-трифторметил-пиримидин-4-ил)-бут-3-ин-2-ол;

2-(6-Дифторметил-пиримидин-4-ил)-4-{5-[(R)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-бут-3-ин-2-ол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-[5-(1-пиридин-2-ил-циклопропилэтинил)-пиридин-3-ил]-метанол;

(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-{5-[1-(6-метил-пиримидин-4-ил)-циклопропилэтинил]-пиридин-3-ил}-метанол;

1-[4-(2-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-этил)-пиперидин-1-ил]-этанон;

4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-1,1,1-трифтор-2-метил-бутан-2-ол;

3-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-1,1-диметил-пропил)-оксазолидин-2-он;

1-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-1,1-диметил-пропил)-пирролидин-2-он;

1-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-1,1-диметил-пропил)-3-метил-имидазолидин-2-он;

1-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-1,1-диметил-пропил)-имидазолидин-2-он;

1-[(S)-2-(2-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-этил)-2-метил-пирролидин-1-ил]-этанон;

4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(1H-индазол-3-ил)-бутан-2-ол;

2-(1-Циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-4-{5-[(R)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-бутан-2-ол;

4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(2-метил-пиримидин-4-ил)-бутан-2-ол;

4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(5-метил-пиразин-2-ил)-бутан-2-ол;

4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(2-метил-тиазол-5-ил)-бутан-2-ол;

4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(3-метил-изоксазол-5-ил)-бут-3-ин-2-ол;

4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)-бут-3-ин-2-ол;

4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(5-метил-тиофен-2-ил)-бут-3-ин-2-ол;

4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(1-метил-1H-пиррол-2-ил)-бут-3-ин-2-ол;

(R)-4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(2-трифторметил-пиримидин-4-ил)-бут-3-ин-2-ол;

(S)-4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(2-трифторметил-пиримидин-4-ил)-бут-3-ин-2-ол;

(S)-(R)-4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(2-трифторметил-пиримидин-4-ил)-бут-3-ин-2-ол;

(R)-4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(2-трифторметил-пиримидин-4-ил)-бут-3-ин-2-ол;

4-(5-{(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-[4-(1-трифторметил-циклопропил)-фенил]-метил}-пиридин-3-ил)-2-(6-метил-пиридин-2-ил)-бут-3-ин-2-ол;

4-(5-{(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-[4-(1-метил-циклопропил)-фенил]-метил}-пиридин-3-ил)-2-(6-метил-пиридин-2-ил)-бут-3-ин-2-ол;

4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-трифторметил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(6-метил-пиридин-2-ил)-бут-3-ин-2-ол;

4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-(4-этил-фенил)-гидрокси-метил]-пиридин-3-ил}-2-(6-метил-пиридин-2-ил)-бут-3-ин-2-ол;

4-{5-[(R)-(4-*трет*-Бутил-фенил)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-метил]-пиридин-3-ил}-2-(6-метил-пиридин-2-ил)-бут-3-ин-2-ол;

4-{5-[(R)-(3-Этил-1-метил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-трифторметокси-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(6-метил-пиридин-2-ил)-бут-3-ин-2-ол;

4-(5-{(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-[4-(2,2,2-трифтор-этил)-фенил]-метил}-пиридин-3-ил)-2-(6-метил-пиридин-2-ил)-бут-3-ин-2-ол;

4-{5-[(S)-(3-Фтор-1-метил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(6-метил-пиридин-2-ил)-бут-3-ин-2-ол;

1-(4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридазин-3-илэтинил}-пиперидин-1-ил)-этанон;

N-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридазин-3-ил}-1,1-диметил-проп-2-инил)-ацетамид;

1-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридазин-3-ил}-1,1-диметил-проп-2-инил)-пирролидин-2-он;

4-{5-[(R)-Гидрокси-(1-изопропил-3-метил-азетидин-3-ил)-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(6-метил-пиридин-2-ил)-бут-3-ин-2-ол;

4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(6-метил-пиридин-2-ил)-бут-3-ин-2-ол;

4-{5-[(R)-Гидрокси-[1-(2-гидрокси-этил)-3-метил-азетидин-3-ил]-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(6-метил-пиридин-2-ил)-бут-3-ин-2-ол;

4-{5-[(R)-[1-(2,2-Дифтор-этил)-3-метил-азетидин-3-ил]-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(6-метил-пиридин-2-ил)-бут-3-ин-2-ол;

1-(4-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-илоксиметил}-пиперидин-1-ил)-этанон;

4-{5-[(R)-(1-Циклопропил-3-метил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(6-метил-пиридин-2-ил)-бут-3-ин-2-ол;

1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-4-(2-изопропил-пиримидин-4-ил)-пирролидин-2-он;

1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-4-(2-метил-тиазол-5-ил)-пирролидин-2-он;

1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-4-(6-метил-пиридин-3-ил)-пирролидин-2-он;

1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-4-(6-изопропил-пиридин-2-ил)-пирролидин-2-он;

1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-4-(6-трифторметил-пиридин-3-ил)-пирролидин-2-он;

1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-пирролидин-2-он;

1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-4-(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)-пирролидин-2-он;

4-(1-Дифторметил-1H-пиразол-4-ил)-1-{5-[(R)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-пирролидин-2-он;

1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-4-(2-метил-2H-[1,2,3]триазол-4-ил)-пирролидин-2-он;

4-(1-Ацетил-пиперидин-4-ил)-1-{5-[(R)-(1,3-диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридазин-3-ил}-пирролидин-2-он;

5-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридазин-3-ил}-гексагидро-фуро[2,3-c]пиррол-4-он;

1-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридазин-3-ил}-4-(6-изопропил-пиридин-2-ил)-пирролидин-2-он;

1-(2-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-7,8-дигидро-5H-пиридо[4,3-d]пиримидин-6-ил)-этанон;

1-(2-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-7,8-дигидро-5H-[1,6]нафтиридин-6-ил)-этанон;

1-[4-(2-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-пиримидин-5-ил)-пиперидин-1-ил]-этанон; или

1-[4-(2-{5-[(R)-(1,3-Диметил-азетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропил-фенил)-метил]-пиридин-3-ил}-пиримидин-4-ил)-пиперидин-1-ил]-этанон;

или его фармацевтически приемлемая соль.

13. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1 - 12, дополнительно содержащая по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

14. Соединение по любому из пп. 1 – 12 для применения в качестве лекарственного средства.

15. Соединение по любому из пп. 1 - 12 для применения для предупреждения или лечения воспалительных/аутоиммунных заболеваний/расстройств или рака.

5