

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202393100 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.01.15(22) Дата подачи заявки
2022.05.05

(51) Int. Cl. C07D 211/72 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 413/06 (2006.01)
C07D 417/06 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)
C07D 498/18 (2006.01)
C07D 513/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61K 31/4166 (2006.01)

(54) НОВЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ, КОМПОЗИЦИИ, СПОСОБЫ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 20215545

(32) 2021.05.07

(33) FI

(86) PCT/FI2022/050301

(87) WO 2022/234193 2022.11.10

(71) Заявитель:

ОРГАНОН Ар энд Ди ФИНЛЭНД
ЛТД (FI)

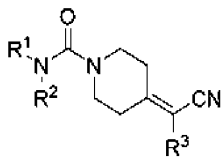
(72) Изобретатель:

Линнанен Тэро, Хирвеля Леена,
Илликаинен Каиса, Хакола Марйо,
Ниинивехмас Санна, Пентикяйнен
Олли, Штерншанц Камилла (FI)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I)



к их солям, сольватам и сольватам солей и к фармацевтическим композициям, содержащим эти соединения в качестве активных ингредиентов. Изобретение также относится к их применению в качестве ингибиторов альдокеторедуктаз семейства 1 C3 (AKR1C3), также известных как 17 β -гидроксистероиддегидрогеназы типа 5 (17 β -HSD5, HSD17B5) и простагландин (PG) F2 α синтазы. Изобретение также относится к способам их получения и к применениям указанных соединений.

A1

202393100

202393100

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-579703EA/022

НОВЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ, КОМПОЗИЦИИ, СПОСОБЫ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЯ

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к новому классу альдокеторедуктаз семейства 1 С3 (AKR1C3), также известных как ингибиторы 17 β -гидроксистероиддегидрогеназы типа 5 (17 β -HSD5, HSD17B5) и простагландин (PG) F₂ α синтазы, к их солям, сольватам и сольватам солей, и к фармацевтическим композициям, содержащим эти соединения в качестве активных ингредиентов. Изобретение также относится к способам их получения и к способам их применения.

Уровень техники изобретения

Альдокеторедуктаза семейства 1, член С3 (AKR1C3) также известна как 17 β -гидроксистероиддегидрогеназа типа 5 (17 β -HSD5, HSD17B5) и простагландин (PG) F₂ α синтаза. AKR1C3 является членом подсемейства альдокеторедуктаз 1С (AKR1C) надсемейства ферментов альдокеторедуктаз (AKR), которое содержит >190 членов. Подсемейство AKR1C человека состоит из четырех изоформ (AKR1C1, -C2, -C3 и -C4), являющихся метаболическими ферментами фазы I, и зависит от никотинамидадениндинуклеотидфосфата (NADPH) в восстановлении 3-кето-, 17-кето- и 20-кетостероидов. Также AKR1C3 восстанавливает карбонильные группы в стероидных гормонах до соответствующих спиртов и, соответственно, играет важную роль в метаболизме, активации и дезактивации андрогенов, эстрогенов, прогестеронов и простагландинов.

AKR1C3 имеет высокую гомологию последовательностей (>86%) с AKR1C1, -C2 и -C4. Даже несмотря на то, что структуры изоформ сходны, изомеры распределены по-разному, и они выполняют разные биологические функции. AKR1C3 показывает экспрессию в эндокринном органе (включая печень, желудочно-кишечный тракт, предстательную железу, яички, надпочечную железу, матку, грудь, легкое, почку, мочевой пузырь, яичник, жировую ткань и головной мозг).

Более подробно, AKR1C3 может катализировать превращение эстрона (слабого эстрогена) в эстрадиол (мощный эстроген), превращение прогестерона (сильная антиэстрогенная активность) в 20- α -гидроксипрогестерон (слабая антиэстрогенная активность), превращение дегидроэпиандростерона (DHEA, слабый андроген) в андростендиол (предшественник тестостерона), превращение андростендиона (слабый андроген) в тестостерон (мощный андроген), превращение 5 α -андростандиона (5 α -диона, слабого андрогена) в DHT (мощный андроген), превращение андростерона в 17 β -дигидроандростерон (Penning et al. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2006, 248 (1–2), 182–191; Rižner TL, Penning TM. *Steroids* 2014; 79: 49-63). Кроме того, AKR1C3 обладает ферментативной активностью в отношении 11-кетотестостерона и, следовательно, способен к превращению кетоандростендиона (слабый андроген) в 11-кетотестостерон (мощный

андроген), превращению 11-кето-5 α -андростендиона в 11-кето-5 α -дигидротестостерон, превращению 11-кетоандростерона в 11-кето-3 α -андростандиол (Barnarda M. et al. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2018; 183: 192-201; Schiffer L et al. *Eur. J. Endocrinol.* 2021; 184: 357-67; Storbeck KH et al. *Mol. Cell Endocrinol.* 2013; 377: 135-46). AKR1C3 также способен превращать PGH₂ в PGF_{2 α} и PGD₂ в 11 β -PGF₂, каждый из которых также способен стимулировать воспаление и пролиферацию (Byrns M. et al., *Biochem. Pharmacol.* 2008, 75 (2), 484-493; Byrns M et al. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 118 (2010) 177-187; Penning TM. *Mol. Cell Endocrin.* 2019; 489: 82-91; Suzuki-Yamamoto T. et al. *FEBS Lett.* 462 (1999) 335-340; Komoto J et al. *Biochemistry* 45 (7) (2006) 1987-1996). Таким образом, ингибирование активности AKR1C3 может снижать уровень конечных продуктов, как описано выше, и, в результате, AKR1C3 опосредует регуляцию лигандов для рецепторов андрогена, эстрогена, прогестерона и простагландина.

Кроме того, также показано, что AKR1C3 метаболизирует широкий спектр карбонильных соединений и ксенобиотиков. AKR1C3 как карбонилредуктаза может опосредовать инактивацию и резистентность к антрациклинам (Bukum N. et al. *Chem.-Biol. Interact.* 2019, 302, 101–107; Zhong et al. *Biomed. Pharmacother.* 2015, 69, 317–325; Hofman J. et al. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2014, 278 (3), 238–248), и AKR1C3 как нитроредуктаза может индуцировать активацию противоопухолевых препаратов на основе азотистого иприта (PR-104A (Bortolozzi R. et al. *Br. J. Cancer* 2018, 118 (7), 985–994) и OBI-3424/TH3424 (Evans K. et al. *Clin. Cancer Res.* 2019, 25 (14), 4493–4503).

Имеется насущная потребность в данной области в новых соединениях, которые ингибируют AKR1C3. Как описано выше, AKR1C3 опосредует регуляцию лигандов для рецепторов андрогена, эстрогена, прогестерона и простагландина и, таким образом, ингибирование активности AKR1C3 может снижать уровень этих конечных продуктов и, в результате, такие ингибиторы AKR1C3 подходят для лечения и/или профилактики заболеваний и нарушений, связанных с измененными уровнями андрогенов, эстрогенов, прогестеронов и/или простагландинов.

Данные об ингибиторах AKR1C3 были опубликованы ранее. Среди опубликованных наиболее мощных ингибиторов - GTx-560, производное пиридина, которое ингибирует AKR1C3 со значением IC₅₀ 0,035 \pm 0,002 мкМ (*Clin. Cancer Res.* 2013, 19, 20; 5613-5625). Аналог флуфенамовой кислоты, имеющий значение IC₅₀ AKR1C3 35 нМ, опубликован в Heindriks et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2015, 25 (20), 4437–4440. Кроме того, в патентной заявке EP 3421483A1 описаны ингибиторы AKR1C3, которые представляют собой стероидные 17-бета-гетероарильные соединения. Одно из описанных соединений представляет собой BAY-1128688, которое включали в фазу II клинического испытания для лечения эндометриоза, однако, это повышало уровень билирубина у пациентов, и испытания были прекращены.

Кроме того, морфолилмочевины были описаны в качестве ингибиторов AKR1C3; например, соединение морфолилмочевины SN34037 имеет значение IC₅₀, равное 0,11 мкМ (Flanagan et al., *Bioorg. Med. Chem.* 2014, 22 (3), 967–977). Кроме того, среди

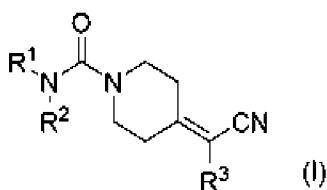
опубликованных соединений сульфонилмочевинны глимепирид (GLM) имеет значение IC_{50} AKR1C3, равное 0,85 мкМ (Zhao Y. et al., *Chem.-Biol. Interact.* 2015, 240, 310–315). Показано, что многие ингибиторы AKR1C3 ингибируют другие ферменты AKR и ферменты COX (Yang et al., *J. Med. Chem.* 2020, 63, 20, 11305-11329).

Из-за противодействующих биологических функций некоторых близкородственных ферментов семейств альдокеторедуктазы (AKR) или гидроксистероид (17 β) дегидрогеназы (HSD17B), целесообразно разработать ингибиторы AKR1C3, селективно ингибирующие AKR1C3 по сравнению с другими AKR или HSD17B. Например, в предстательной железе AKR1C2 играет важную роль в инактивации 5 α -дигидротестостерона. Хотя ингибирование AKR1C2 при раке предстательной железы может способствовать пролиферативной сигнализации в предстательной железе, лечение карциномы предстательной железы может осуществляться с помощью ингибирования AKR1C3. Поэтому необходимы изомерселективные ингибиторы AKR1C3 (Penning TM et al. *Mol. Cell Endocrinol.* 2008, 281, 1-8). С другой стороны, 17 β -гидроксистероиддегидрогеназа типа 2 (HSD17B2) управляет метаболизмом стероидов в направлении, противоположном AKR1C3, и превращает мощные стероиды, такие как эстрадиол, тестостерон и 5 α -дигидротестостерон, в их менее активные формы, - эстрон, андростендион и 5 α -андростандион, соответственно (Gao X. et al. *Clin. Cancer Res.* 2019, 25, 1291-301; Ко Н. et al. *Cell Rep.* 2018, 22, 809-819). Из-за своей широкой и обильной экспрессии в ряде различных тканей-мишеней эстрогенов и андрогенов, таких как матка, плацента, печень, желудочно-кишечный тракт и мочевыводящие пути, было высказано предположение, что фермент типа 2 защищает ткани от чрезмерного воздействия стероидов. Поэтому важно иметь селективные ингибиторы AKR1C3.

Краткое описание изобретения

Задачей настоящего изобретения является предоставить соединения, подходящие для лечения и/или профилактики заболеваний и нарушений, связанных с измененными уровнями андрогенов, эстрогенов, прогестеронов и/или простагландинов, и/или поддающиеся лечению путем ингибирования фермента AKR1C3. Еще одной задачей настоящего изобретения является предоставить соединения, которые селективно ингибируют фермент AKR1C3 по сравнению с ферментом AKR1C2. Данные задачи изобретения достигаются с помощью соединения, которое характеризуется изложенным в независимых пунктах формулы изобретения. Предпочтительные варианты осуществления изобретения представлены в зависимых пунктах формулы изобретения. Варианты осуществления, примеры и признаки, если таковые имеются, описанные в данном описании, которые не попадают под объем независимых пунктов формулы изобретения, должны интерпретироваться как примеры, подходящие для понимания различных вариантов осуществления изобретения.

В одном аспекте вариант осуществления настоящего изобретения предоставляет новые соединения формулы (I)



или их соль, сольват или сольват соли, где R^1 , R^2 и R^3 являются такими, как определено в формуле изобретения.

В другом аспекте, в варианте осуществления настоящего изобретения предоставлен способ получения соединений формулы (I), или их соли, сольвата или сольвата соли.

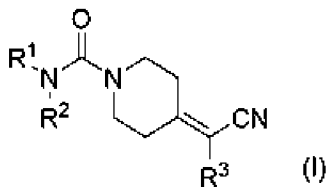
В другом аспекте, в варианте осуществления настоящего изобретения предоставлены фармацевтические композиции, содержащие эффективное количество одного или более соединений формулы (I), или их соли, сольвата или сольвата соли, вместе с одним или более фармацевтически приемлемым эксципиентом (эксципиентами).

В другом аспекте, в варианте осуществления настоящего изобретения предоставлены соединения формулы (I) для применения в качестве лекарственного средства.

В другом аспекте, в варианте осуществления настоящего изобретения предоставлены соединения формулы (I) для применения в лечении или профилактике заболевания или нарушения, выбранного из группы, включающей синдром поликистоза яичников, эндометриоз, лейомиому матки, нарушения при маточных кровотечениях, дисменорею, гиперандрогенизм, хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), рак легких, немелкоклеточный рак легких, рак предстательной железы, включающий кастрационно-резистентный рак предстательной железы, гиперплазию предстательной железы, рак молочной железы, инвазивную карциному протоков молочной железы, трижды негативный рак молочной железы, карциному эндометрия, почечно-клеточную карциному, карциному мочевого пузыря, аденокарциному поджелудочной железы, острый миелоидный лейкоз, Т-клеточный острый лимфобластный лейкоз, меланому, неходжкинскую лимфому, акне, себорею, выпадение волос, преждевременную половую зрелость, ожирение и связанную с воспалением боль.

Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение предоставляет соединение формулы (I)

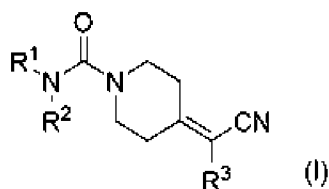


или его соль, сольват или сольват соли, где R^1 , R^2 и R^3 являются такими, как определено в формуле изобретения. Настоящее изобретение основано на неожиданном понимании и обнаружении того, что новые соединения формулы (I) ингибируют фермент AKR1C3. Еще одним неожиданно установленным фактом и преимуществом настоящего изобретения является то, что соединения формулы (I) селективно ингибируют AKR1C3 по

сравнению с другими ферментами альдокеторедуктазами или гидроксистероидными (17β) дегидрогеназами (HSD17Bs), такими как AKR1C2 и HSD17B2 (17β -HSD2). Таким образом, преимущество изобретения заключается в том, что новые соединения формулы (I) не вызывают или вызывают в меньшей степени биологические эффекты из-за ингибирования AKR1C2. Еще одним неожиданно установленным фактом и преимуществом настоящего изобретения является то, что соединения формулы (I) не вызывают или вызывают в меньшей степени биологические эффекты из-за ингибирования HSD17B2.

Следующие ниже варианты осуществления приведены в качестве примеров. Хотя описание может ссылаться на «один» или «несколько» вариант(ов) осуществления в нескольких местоположениях, это не обязательно означает, что каждая такая ссылка относится к одному и тому же варианту (вариантам) осуществления, или что данный признак применим только к единственному варианту осуществления. Отдельные признаки различных вариантов осуществления также можно комбинировать для получения других вариантов осуществления. Кроме того, слова «содержащий», «содержит», «включающий» и «включающий в себя» следует понимать как не ограничивающие описанные варианты осуществления тем, что они состоят только из тех признаков, которые были упомянуты, и такие варианты осуществления могут также включать признаки/структуры, которые не были упомянуты специальным образом.

В одном аспекте вариант осуществления настоящего изобретения предоставляет новые соединения формулы (I)



где

R^1 представляет собой группу, выбранную из C_{1-6} -алкила, C_{1-6} -галогеналкила, C_{1-6} -пергалогеналкила, $(CH_2)_mOR'$, $(CH_2)_mN(R')$, 6-13-членного арила, 5-11-членного гетероарила, 3-12-членного циклоалкила и 3-10-членного гетероциклила, и указанная группа необязательно замещена 1-6 заместителем (заместителями), каждый из которых независимо выбран из R^{11} ;

R^2 представляет собой группу, выбранную из C_{1-6} -алкила, C_{1-6} -галогеналкила, C_{1-6} -пергалогеналкила, $(CH_2)_mOR'$, $(CH_2)_mN(R')$, 6-13-членного арила, 5-11-членного гетероарила, 3-12-членного циклоалкила и 3-10-членного гетероциклила, и указанная группа необязательно замещена 1-6 заместителем (заместителями), каждый из которых независимо выбран из R^{12} ;

или

R^1 и R^2 вместе с кольцевым атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-11-членный ненасыщенный или ароматический гетероциклил или 4-10-членный насыщенный или частично ненасыщенный гетероцикл, и указанный гетероцикл

необязательно замещен 1-6 заместителем (заместителями), каждый из которых независимо выбран из R^{13} ;

R^3 представляет собой группу, выбранную из 6-13-членного арила, 5-11-членного гетероарила, 3-12-членного циклоалкила и 3-10-членного гетероцикла, и указанная группа обязательно замещена 1-6 заместителем (заместителями), каждый из которых независимо выбран из R^{31} ;

R^{11} выбран из галогена, CN, C_{1-6} -алкила, C_{1-6} -алкокси, C_{1-6} -(пер)галогеналкила, C_{1-6} -(пер)галогеналкокси, OR' , оксо, $(OCH_2)_nOR'$, SR' , NO_2 , $N(R')_2$, $(CH_2)_nN(R')_2$, $(CH_2)_nOR'$, $CH(XR')R'$, CO_2R' , $C(O)N(R')_2$, $C(O)NR'C(O)R''$, $NR'COR''$, $C(=NH)R''$, $C(=N-OR')R''$, $C(O)R''$, $NR'C(O)NR''$, $NR'SO_2R''$, SO_2NHSO_2R'' и $SO_2N(R')_2$, и обязательно замещен одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из R' , OR' , $N(R')_2$;

R^{12} выбран из галогена, CN, C_{1-6} -алкила, C_{1-6} -алкокси, C_{1-6} -(пер)галогеналкила, C_{1-6} -(пер)галогеналкокси, OR' , оксо, $(OCH_2)_nOR'$, SR' , NO_2 , $N(R')_2$, $(CH_2)_nN(R')_2$, $(CH_2)_nOR'$, $CH(XR')R'$, CO_2R' , $C(O)N(R')_2$, $NHCOR''$, $C(=NH)R''$, $C(=N-OR')R''$, $C(O)R''$ и $SO_2N(R')_2$, и обязательно замещен одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из R' , OR' , $N(R')_2$;

R^{13} выбран из галогена, CN, C_{1-6} -алкила, C_{1-6} -алкокси, C_{1-6} -(пер)галогеналкила, C_{1-6} -(пер)галогеналкокси, OR' , оксо, $(OCH_2)_nOR'$, SR' , NO_2 , $N(R')_2$, $(CH_2)_nN(R')_2$, $(CH_2)_nOR'$, $CH(XR')R'$, CO_2R' , $C(O)N(R')_2$, $C(O)NR'C(O)R''$, $NR'C(O)R''$, $C(=NH)R''$, $C(=N-OR')R''$, $C(O)R''$, $NR'C(O)NR''$, $NR'SO_2R''$, SO_2NHSO_2R'' и $SO_2N(R')_2$, и обязательно замещен одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из R' , OR' , $N(R')_2$;

R^{31} выбран из галогена, CN, C_{1-6} -алкила, C_{1-6} -алкокси, C_{1-6} -(пер)галогеналкила, C_{1-6} -(пер)галогеналкокси, OR' , оксо, $(OCH_2)_nOR'$, SR' , NO_2 , $N(R')_2$, $(CH_2)_nN(R')_2$, $(CH_2)_nOR'$, CO_2R' , $C(O)N(R')_2$, $C(O)NR'C(O)R''$, $NR'C(O)R''$, $C(=NH)R''$, $C(=N-OR'H)R''$, $C(O)R''$, $NR'C(O)NR''$, $NR'SO_2R''$, SO_2NHSO_2R'' и $SO_2N(R')_2$, и обязательно замещен одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из R' , OR' , $N(R')_2$;

каждый R' независимо выбран из H, C_{1-6} -алкила, C_{1-6} -галогеналкила и C_{1-6} -пергалогеналкила, или в составе любого $N(R')_2$ оба R' , вместе с азотом, к которому они присоединены, могут образовывать 3-6-членное алифатическое или ароматическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1-4 гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из N, S и O;

каждый R'' независимо выбран из C_{1-6} -алкила, C_{1-6} -галогеналкила и C_{1-6} -пергалогеналкила;

X представляет собой O или S;

m равно 0-6; и

n равно 1-6; или

их соль, сольват или сольват соли.

Термин «С₁₋₆-алкил», используемый здесь и далее, как таковой или как часть галогеналкильной, пергалогеналкильной или алкоксигруппы, представляет алифатическую линейную, разветвленную или циклическую, особенно линейную или разветвленную углеводородную группу, имеющую указанное число атомов углерода; например, С₁₋₆-алкил имеет 1-6 атомов углерода в алкильном фрагменте, и таким образом, например, С₁₋₃-алкил включает в себя метил, этил, н-пропил, изопропил, и С₁₋₆-алкил дополнительно включает в себя разветвленный и прямоцепочечный н-бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, пентил и гексил. Указанная углеводородная группа содержит в подходящем случае 1-6, предпочтительно 1-3 атомов углерода в алкильном фрагменте. Примеры алифатических циклических углеводородных групп включают, без ограничения, циклопропил и циклогексил.

Термин «галогеналкил», используемый здесь и далее, относится к любой из вышеуказанных алкильных групп, где один или более атомов водорода замещены галогеном (галогенами): в частности, I, Br, F или Cl. Примеры галогеналкильных групп включают, без ограничения, хлорметил, фторметил, -СН₂СF₃.

Подразумевается, что термин «пергалогеналкил» относится к алкильной группе, в которой все атомы водорода замещены атомами галогена. Предпочтительные примеры включают трифторметил (-СF₃) и трихлорметил (-СCl₃).

Термин «(пер)галогеналкил», используемый здесь и далее, относится к галогеналкилу или пергалогеналкилу.

Термин «галоген», используемый здесь и далее, как таковой или в составе других групп, относится к элементам группы VIIa и включает F, Cl, Br и I.

Термин «арил», используемый здесь и далее, относится к моно- и полициклическим ароматическим углеводородам, которые имеют указанное количество кольцевых атомов, например, «6-13-членный арил» относится к арилу с 6-13 кольцевыми атомами. Примеры арилов включают, без ограничения, фенил, нафталинил и флуоренил. Арил может быть замещен 1-6, предпочтительно одним или двумя, указанными заместителями, в частности одним, в любом подходящем кольцевом атоме. Предпочтительные заместители включают, без ограничения, галоген, в частности F и Cl, циано, метил, этил, ацетил, трифторметил, гидроксиль, метокси, OCF₃, СН₂ОН, СН₂ОСН₃, СН₂СН₂ОН, СН₂СН₂СН₂ОН, ОСН₂СН₃, 1-гидроксиэтил, SO₂NH₂ и ацетил.

Термин «гетероарил», используемый здесь и далее, относится к моно-, би-, три- и тетрациклическим ароматическим кольцам, имеющим один или более гетероатомов в качестве кольцевого атома (атомов), в то время как остальные кольцевые атомы представляют собой атомы углерода. Таким образом, например, «5-11-членный гетероарил» относится к моно- и бициклическим гетероарилам, содержащим в общей сложности 5-11 кольцевых атомов, из которых один или более кольцевых атомов является гетероатомом (гетероатомами), а остальные кольцевые атомы являются атомами углерода. Предпочтительно гетероарил имеет 1-6 гетероатомов, более предпочтительно 1-4 гетероатомов, в качестве кольцевых атомов, тогда как остальные кольцевые атомы

представляют собой атомы углерода, при этом указанные гетероатомы включают, по меньшей мере, гетероатом (гетероатомы), обозначенный (обозначенные) в том же контексте, и необязательно один или более дополнительных гетероатомов. Каждый гетероатом независимо выбран из N, O, S, P, Si и Se, предпочтительно из N, O и S, если не указано иное. Гетероарильная группа должна обладать ароматическим характером лишь в некоторой степени. Примеры моноциклических гетероариллов включают, без ограничения, пирролил, пиразолил, фурил, тиенил, триазолил, фуразанил, оксадиазолил, тиadiaзолил, тетразолил, имидазолил, пиридилил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, триазинил и тетразинил. Примеры бициклических гетероариллов включают индолил, 1*H*- и 2*H*-индазолил, индолинил, изоиндолинил, хинолинил, бензимидазолил, бензоазепинил, бензотиазолил, 4,5-дигидро-7*H*-изоксазоло[3,4-с]пиридинил, 6,7-дигидро-4*H*-изоксазоло[4,3-с]пиридинил, 6,7-дигидро-4*H*-[1,2,3]триазоло[1,5-а]пиразинил, 1,4,6,7-тетрагидроимидазо[4,5-с]пиридинил, 1,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-с]пиридинил, 5,6-дигидро-8*H*-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразинил, 5,6-дигидро-8*H*-имидазо[1,5-а]пиразинил, 3,4-дигидро-1*H*-пирроло[1,2-а]пиразинил, 2,3-дигидропирроло[2,3-б]пиридинил, 6,7-дигидро-4*H*-тиено[3,2-с]пиридинил, и другие бициклические гетероариллы, образованные в результате конденсации моноциклического гетероарила и ароматического кольца, того же или другого моноциклического ароматического гетероцикла, или насыщенной или частично ненасыщенной циклической или гетероциклической группы. Примеры трициклических гетероариллов включают карбазолил, акридинил и другие трициклические гетероариллы, образованные в результате конденсации моно- или бициклического гетероарила и ароматического кольца, того же или другого бициклического ароматического гетероцикла, или насыщенной или частично ненасыщенной циклической или гетероциклической группы. Гетероарил может быть замещен 1-6, предпочтительно одним или двумя, указанными заместителями, в частности одним, в любом подходящем кольцевом атоме, включая N. Предпочтительные заместители включают, без ограничения, галоген, в частности F и Cl, циано, метил, этил, ацетил, трифторметил, гидроксильный, метокси, OCF₃, CH₂OH, CH₂OCH₃, CH₂CH₂OH, CH₂CH₂CH₂OH, OCH₂CH₃, 1-гидроксиэтил, SO₂NH₂ и ацетил.

Термин «циклоалкил», используемый здесь и далее, относится к насыщенным или частично ненасыщенным моно-, би-, три- и тетрациклическим циклоалкильным группам, имеющим указанное количество кольцевых атомов. «3-12-членные циклоалкилы» включают, без ограничения, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклогексен, транс-циклооктен, циклооктин, бицикло[2.2.1]гептил, бицикло[2.2.1]гептенил и бицикло[4.4.0]деканил. Следует понимать, что циклоалкил может представлять собой спироциклический, конденсированный бициклический или мостиковый бициклический циклоалкил. Циклоалкил может быть замещен 1-6, предпочтительно одним или двумя, указанными заместителями, в частности одним, в любом подходящем кольцевом атоме. Предпочтительные заместители включают, без ограничения, галоген, в частности F и Cl, циано, метил, этил, ацетил, трифторметил,

гидрокси, метокси, OCF_3 , CH_2OH , CH_2OCH_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, OCH_2CH_3 , 1-гидроксиэтил, SO_2NH_2 и ацетил.

Термин «гетероциклил», используемый здесь и далее, относится к насыщенным или частично ненасыщенным моно-, би-, три- и тетрациклическим кольцам, имеющим один или более гетероатомов в качестве кольцевого атома (атомов), в то время как остальные кольцевые атомы представляют собой атомы углерода. Таким образом, например, «3-10-членный гетероциклил» относится к насыщенным или частично ненасыщенным моно-, би- и трициклическим кольцам, содержащим в общей сложности 3-10 кольцевых атомов, из которых один или более кольцевых атомов является гетероатомом (гетероатомами), а остальные кольцевые атомы являются атомами углерода. Предпочтительно гетероциклил имеет 1-6 гетероатомов, более предпочтительно 1-4 гетероатомов, в качестве кольцевых атомов, тогда как остальные кольцевые атомы представляют собой атомы углерода, при этом указанные гетероатомы включают, по меньшей мере, гетероатом (гетероатомы), обозначенный (обозначенные) в том же контексте, и необязательно один или более дополнительных гетероатомов. Каждый гетероатом независимо выбран из N, S, O, P, Si и Se, предпочтительно из N, O и S, если не указано иное. Примеры гетероциклилов включают, без ограничения, 1,4-диазабицикло[2.2.2]октанил, 3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октанил, азетидинил, 2-азабицикло[2.2.1]гептанил, пирролидинил, тетрагидрофуранил, имидазолидинил, пиразолидинил, пиперидинил, тетрагидропиранил, тетрагидротиопиранил, пиперазинил, 2,5-дикетопиперазин, пиперазиндион, морфолинил, тиоморфолинил, диоксанил, оксиранил, дитианил, дитиазолил, оксазинил, тиазинил, диозинил, дитиинил, тиопиранил, пиранил и тетразолил. Следует понимать, что гетероцикл может представлять собой спироциклический, конденсированный бициклический или мостиковый бициклический гетероцикл. Гетероциклил может быть замещен 1-6, предпочтительно одним или двумя, указанными заместителями, в частности одним, в любом подходящем кольцевом атоме, включая N. Предпочтительные заместители включают, без ограничения, галоген, в частности F и Cl, циано, метил, этил, ацетил, трифторметил, гидрокси, метокси, OCF_3 , CH_2OH , CH_2OCH_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, OCH_2CH_3 , 1-гидроксиэтил, SO_2NH_2 и ацетил.

Термин «необязательный» или «необязательно» означает, что описываемое далее событие или обстоятельство может происходить или может и не происходить, и что описание включает примеры, когда событие или обстоятельство происходит, и примеры, когда оно не происходит.

Термин «необязательно замещенный», используемый здесь и далее, означает что группа, к которой он относится, является или незамещенной, или замещенной независимо 1-6, предпочтительно 1, 2, 3 или 4, заместителем (заместителями), присоединенными к любому доступному атому с образованием стабильного соединения. Например, фенил может быть замещен однократно указанным заместителем, присоединенным в *o*-, *m*- или *p*-положении фенильного кольца. В общем, «замещенный» относится к заместителю

(группе), как определено здесь и далее, в которой одна или более связей с атомом водорода, содержащимся в ней, заменены на связь с отличным от водорода атомом, если не указано иное.

Термин «ненасыщенный или ароматический гетероцикл» относится к ненасыщенным или ароматическим моно-, би-, три- и тетрациклическим кольцам, имеющим один или более гетероатомов в качестве кольцевого атома (атомов), в то время как остальные кольцевые атомы представляют собой атомы углерода. Таким образом, например, «4-11-членный ненасыщенный или ароматический гетероцикл» относится к ненасыщенным или ароматическим моно-, би- и трициклическим кольцам, содержащим в общей сложности 4-11 кольцевых атомов, из которых один или более кольцевых атомов является гетероатомом (гетероатомами), а остальные кольцевые атомы являются атомами углерода. Предпочтительно ненасыщенный или ароматический гетероцикл имеет 1-6 гетероатомов в качестве кольцевых атомов, более предпочтительно 1-4 гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из N, S и O, тогда как остальные кольцевые атомы представляют собой атомы углерода. Следует понимать, что ненасыщенный или ароматический гетероцикл может представлять собой спироциклический, конденсированный бициклический или мостиковый бициклический гетероцикл. Кроме того, следует понимать, что когда R^1 и R^2 вместе с кольцевым атомом азота, к которому они присоединены, образуют ненасыщенный или ароматический гетероцикл, например, 9-членный ненасыщенный или ароматический гетероцикл, достаточно, чтобы по меньшей мере одно из циклических колец указанного 9-членного ненасыщенного или ароматического гетероцикла было ненасыщенным или ароматическим; характерным примером таких R^1 и R^2 вместе с кольцевым атомом азота, к которому они присоединены, образующих ненасыщенный или ароматический гетероцикл, является индолинил, который состоит из 6-членного бензольного кольца, конденсированного с 5-членным пирролидином. Таким образом, азот, к которому R^1 и R^2 присоединены, вместе с R^1 и R^2 может образовывать насыщенный или частично ненасыщенный гетероцикл, который конденсирован с ненасыщенным или ароматическим кольцом и поэтому считается ненасыщенным или ароматическим гетероциклом. Примеры ненасыщенного или ароматического гетероцикла включают, без ограничения, пирролил, пиразолил, фурил, тиенил, триазолил, фуразанил, 1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5- и 1,3,4-оксадиазолил, 1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5- и 1,3,4-тиадиазолил, тетразолил, имидазолил, пиридилил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, триазинил, тетразинил, 1*H*- и 2*H*-индазолил, индолинил, изоиндолинил, хинолинил, бензимидазолил, бензоазепинил, бензотиазолил, 4,5-дигидро-7*H*-изоксазоло[3,4-с]пиридилил, 6,7-дигидро-4*H*-изоксазоло[4,3-с]пиридилил, 6,7-дигидро-4*H*-[1,2,3]триазоло[1,5-а]пиразинил, 1,4,6,7-тетрагидроимидазо[4,5-с]пиридилил, 1,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-с]пиридилил, 5,6-дигидро-8*H*-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразинил, 5,6-дигидро-8*H*-имидазо[1,5-а]пиразинил, 3,4-дигидро-1*H*-пирроло[1,2-а]пиразинил, 2,3-дигидропирроло[2,3-б]пиридилил, 6,7-дигидро-4*H*-тиено[3,2-с]пиридилил, 5,6-дигидро-8*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразинил, и другие ненасыщенные

или ароматические гетероциклы, образующиеся в результате конденсации насыщенного или частично ненасыщенного гетероцикла и ароматического кольца, того же или другого ненасыщенного или ароматического гетероцикла, или насыщенного или частично ненасыщенного гетероцикла. Предпочтительно, ненасыщенный или ароматический гетероцикл выбирают из индолин-1-ила, изоиндолин-2-ила, 4,5-дигидро-7Н-изоксазоло[3,4-с]пиридин-6-ила, 6,7-дигидро-4Н-изоксазоло[4,3-с]пиридин-5-ила, 6,7-дигидро-4Н-[1,2,3]триазоло[1,5-а]пиразин-5-ила, 3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ила, азетидин-1-ила, 1,4,6,7-тетрагидроимидазо[4,5-с]пиридин-5-ила, 1,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-с]пиридин-5-ила, 5,6-дигидро-8Н-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-7-ила, 5,6-дигидро-8Н-имидазо[1,5-а]пиразин-7-ила), 3,4-дигидро-1Н-пирроло[1,2-а]пиразин-2-ила, 2,3-дигидропирроло[2,3-б]пиридин-1-ила, 2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ила, 6,7-дигидро-4Н-тиено[3,2-с]пиридин-5-ила и 5,6-дигидро-8Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-ила. Гетероцикл может быть замещен 1-6, предпочтительно одним или двумя, указанными заместителями, в частности одним, в любом подходящем кольцевом атоме, включая N. Предпочтительные заместители включают, без ограничения, галоген, в частности F и Cl, циано, метил, этил, ацетил, трифторметил, гидроксиль, метокси, OCF₃, CH₂OH, CH₂OCH₃, CH₂CH₂OH, CH₂CH₂CH₂OH, OCH₂CH₃, 1-гидроксиэтил, SO₂NH₂ и ацетил.

Термин «насыщенный или частично ненасыщенный гетероцикл» относится к насыщенным или частично ненасыщенным моно-, би-, три- и тетрациклическим кольцам, имеющим один или более гетероатомов в качестве кольцевого атома (атомов), в то время как остальные кольцевые атомы представляют собой атомы углерода. Таким образом, например, «4-10-членный насыщенный или частично ненасыщенный гетероцикл» относится к насыщенным или частично ненасыщенным моно-, би- и трициклическим кольцам, содержащим в общей сложности 4-10 кольцевых атомов, из которых один или более кольцевых атомов является гетероатомом (гетероатомами), а остальные кольцевые атомы являются атомами углерода. Предпочтительно насыщенный или частично ненасыщенный гетероцикл имеет 1-6 гетероатомов в качестве кольцевых атомов, более предпочтительно 1-4 гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из N, S и O, тогда как остальные кольцевые атомы представляют собой атомы углерода. Следует понимать, что насыщенный или частично ненасыщенный гетероцикл может представлять собой спироциклический, конденсированный бициклический или мостиковый бициклический гетероцикл. Примеры насыщенного или частично ненасыщенного гетероцикла включают, без ограничения, 1,4-диазабицикло[2.2.2]октанил, 3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октанил, азетидинил, 2-азабицикло[2.2.1]гептанил, пирролидинил, тетрагидрофуранил, имидазолидинил, пиразолидинил, пиперидинил, тетрагидропиранил, тетрагидропиридинил, пиперазинил, 2,5-дикетопиперазин, пиперазиндион, морфолинил, тиоморфолинил, диоксанил, оксиранил, дитианил, дитиазол, оксазинил, тиазинил, диозинил, дитианил, тиопиранил, пиранил, 2-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил, тетразолил, и другие насыщенные или частично ненасыщенные

гетероциклы, образующиеся в результате конденсации насыщенного или частично ненасыщенного гетероцикла и ароматического кольца, ненасыщенного или ароматического гетероцикла, или такого же или другого насыщенного или частично ненасыщенного гетероцикла. Гетероцикл может быть замещен 1-6, предпочтительно одним или двумя, указанными заместителями, в частности одним, в любом подходящем кольцевом атоме, включая N. Предпочтительные заместители включают, без ограничения, галоген, в частности F и Cl, циано, метил, этил, ацетил, трифторметил, гидроксильная группа, метокси, OCF_3 , CH_2OH , CH_2OCH_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, OCH_2CH_3 , 1-гидроксиэтил, SO_2NH_2 и ацетил.

Термин «C₁₋₆-алкокси», используемый здесь и далее, относится к -O-(C₁₋₆-алкильной) группе, где «C₁₋₆-алкил» имеет указанное выше значение. Примеры предпочтительных алкоксигрупп включают, без ограничения, метокси, этокси и изопропилокси.

Термин «C₁₋₆-(пер)галогеналкокси», используемый здесь и далее, относится к -O-(C₁₋₆-(пер)галогеналкильной) группе, где «C₁₋₆-(пер)галогеналкил» имеет указанное выше значение. Примеры предпочтительных алкоксигрупп включают, без ограничения, трифторметокси, 2,2,2-трихлорметокси и 1,1,1,3,3,3-гексафторизопропокси.

Термин «оксо», используемый здесь и далее, относится к замещающему атому кислорода, связанному с другим атомом двойной или одинарной связью. Пример функциональной группы с оксо включает, без ограничения, карбонильную группу (C=O).

Термин «3-6-членное алифатическое или ароматическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1-4 гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из N, S и O», используемый здесь и далее, относится к моноциклическому кольцу, которое является насыщенным, частично ненасыщенным, ненасыщенным или ароматическим с 3-6 кольцевыми атомами, которое может содержать или может и не содержать одну или более двойных связей между кольцевыми атомами, и указанное моноциклическое кольцо содержит 1-4 гетероатома (гетероатомов), каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из N, S и O, тогда как остальные кольцевые атомы представляют собой атомы углерода. Оно может быть замещено 1-4 заместителями в любом подходящем кольцевом атоме, включая N. Предпочтительные группы заместителей включают, без ограничения, галоген, в частности, фтор, CN, метокси, гидроксильная группа, амина и метил. Примеры гетероциклических колец включают, без ограничения, азиридилил, азетидинил, 1,3-дiazетидинил, пиразолидинил, имидазолидинил, имидазолил, пиперидинил, дигидротиазолил, пиперазинил, пирролидинил, тиоморфолинил, диоксид тиоморфолинила и метоксиметилпирролидинил.

Термин «соль», используемый здесь и далее, относится к солям, известным в качестве нетоксичных и физиологически и/или фармацевтически приемлемых солей. Обычно это кислотно-аддитивные соли или основно-аддитивные соли указанных соединений по изобретению. Охватываются также соли, которые сами не пригодны для фармацевтических применений, но могут использоваться, например, для выделения или

очистки соединений по изобретению.

Выражение «кислотно-аддитивная соль» включает любые нетоксичные органические и неорганические кислотно-аддитивные соли, которые могут образовывать соединения по изобретению. Приводимые в качестве иллюстрации неорганические кислоты, которые образуют подходящие кислотно-аддитивные соли, включают, без ограничения, хлористоводородную, бромистоводородную, серную и фосфорную кислоты. Приводимые в качестве иллюстрации органические кислоты, которые образуют подходящие кислотно-аддитивные соли, включают, без ограничения, муравьиную кислоту, уксусную кислоту, трифторуксусную кислоту, молочную кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, глутаровую кислоту, фумаровую кислоту, яблочную кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, аскорбиновую кислоту, малеиновую кислоту, бензойную кислоту, фенилуксусную кислоту, коричную кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, толуолсульфоновую кислоту, бензолсульфоновую кислоту, нафталиндисульфоновую кислоту, салициловую кислоту и тому подобное. Эти соли также включают соли, пригодные для хирального разделения рацематов.

Выражение «основно-аддитивная соль» включает любые нетоксичные основно-аддитивные соли, которые могут образовывать соединения по изобретению. Подходящие основно-аддитивные соли включают, без ограничения, соли, полученные из неорганических оснований, такие как соли алюминия, аммония, кальция, меди, железа, лития, магния, марганца, калия, натрия и цинка, в частности соли натрия и аммония. Примеры органических основно-аддитивных солей включают, без ограничения, соли триалкиламинов, таких как триэтиламин, триметиламин, этилдиизопропиламин, соли других органических аминов, таких как метиламин, диметиламин, триметиламин, этиламин, моноэтаноламин, диэтаноламин, триэтаноламин, дициклогексиламин, диметиламиноэтанол, прокаин, дибензиламин, N-метилморфолин, морфолин, аргинин, лизин, этилендиамин и N-метилпиперидин, и тому подобное, и соли холина.

Термин «сольват», используемый здесь и далее, относится к тем формам соединений, которые в твердом или жидком состоянии образуют комплекс путем координации с молекулами растворителя. Примеры сольватов включают, без ограничения, гидраты, алкоголяты и тому подобное. Гидраты представляют собой специфическую форму сольватов, в которых координация происходит с водой. Предпочтительными сольватами в контексте настоящего изобретения являются гидраты.

Если соединения по изобретению могут находиться в виде таутомеров, - настоящее изобретение охватывает все таутомерные формы.

Если соединения по изобретению могут быть в виде стереомеров, - настоящее изобретение охватывает все диастереомерные и энантиомерные формы.

Дополнительно или в качестве альтернативы, в вариантах осуществления настоящего изобретения предоставлено соединение формулы (I), в котором

R^3 представляет собой группу, выбранную из 6-членного арила и 5-9-членного гетероарила, где гетероарил содержит 1-3 гетероатома, каждый из которых независимо

выбран из группы, состоящей из N, O и S, и указанная группа необязательно замещена 1-3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из R^{31} ;

R^{31} является таким, как определено ранее; или

его соль, сольват или сольват соли. Предпочтительно гетероарил имеет 1, 2 или 3 гетероатома в качестве кольцевых атомов, тогда как остальные кольцевые атомы представляют собой атомы углерода, каждый гетероатом независимо выбран из группы, состоящей из N, O и S.

Дополнительно или в качестве альтернативы, в вариантах осуществления настоящего изобретения предоставлено соединение формулы (I), в котором

R^1 представляет собой группу, выбранную из C_{1-6} -алкила, 5-9-членного гетероарила, и 5-7-членного гетероциклила, и указанная группа необязательно замещена 1-3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из R^{11} ; и

R^2 представляет собой группу, выбранную из C_{1-6} -алкила, 5-9-членного гетероарила, и 5-7-членного гетероциклила, и указанная группа необязательно замещена 1-3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из R^{12} ;

R^{11} и R^{12} являются такими, как определено выше; или

его соль, сольват или сольват соли.

Дополнительно или в качестве альтернативы, в вариантах осуществления настоящего изобретения предоставлено соединение формулы (I), в котором

R^1 и R^2 вместе с кольцевым атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-9-членный ароматический гетероцикл или 4-9-членный насыщенный гетероцикл, где гетероцикл необязательно содержит 1-4 дополнительных гетероатома, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из N, O и S, и указанный гетероцикл необязательно замещен 1-4 заместителями, каждый из которых независимо выбран из R^{13} ;

R^{13} является таким, как определено ранее; или

его соль, сольват или сольват соли. Предпочтительно гетероцикл имеет 1 атом азота и дополнительно 0-4 гетероатома в качестве кольцевых атомов, тогда как остальные кольцевые атомы представляют собой атомы углерода, каждый дополнительный гетероатом независимо выбран из группы, состоящей из N, O и S, и указанный гетероцикл необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из R^{13} ; при этом R^{13} является таким, как определено ранее.

Дополнительно или в качестве альтернативы, в вариантах осуществления настоящего изобретения предоставлено соединение формулы (I), в котором

R^3 представляет собой группу, выбранную из фенила, пиридинила, тиенила и 1*H*-индазолила, и указанная группа необязательно замещена одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из R^{31} ;

R^{31} является таким, как определено ранее; или

его соль, сольват или сольват соли. Предпочтительно R^3 представляет собой группу, выбранную из фенила, пиридин-2-ила, тиен-2-ила, 1*H*-индазол-4-ила, 1*H*-индазол-3-ила, 1*H*-индазол-6-ила, 1*H*-индазол-5-ила и 1*H*-индазол-7-ила, и указанная группа

необязательно замещена одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из R^{31} . Более предпочтительно R^3 представляет собой группу, выбранную из фенила, пиридин-2-ила, тиен-2-ила, 1-ацетил-1H-индазол-4-ила, 5-фтор-1H-индазол-3-ила и 1-метил-1H-индазол-7-ила, и указанная группа необязательно замещена одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из R^{31} ; при этом R^{31} является таким, как определено ранее.

Дополнительно или в качестве альтернативы, в вариантах осуществления настоящего изобретения предоставлено соединение формулы (I), в котором

R^{31} выбран из галогена, C_{1-3} -алкила, C_{1-3} -(пер)галогеналкила, C_{1-3} -(пер)галогеналкокси и $C(O)C_{1-6}$ -алкила; или

его соль, сольват или сольват соли. Предпочтительно R^{31} выбирают из F, Cl, метила, CF_3 , OCF_3 и $C(O)CH_3$.

Дополнительно или в качестве альтернативы, в вариантах осуществления настоящего изобретения предоставлено соединение формулы (I), в котором

R^1 представляет собой группу, выбранную из метила, этила и тетрагидропиранила;

R^2 представляет собой группу, выбранную из метила, этила и тетрагидропиранила;

или

его соль, сольват или сольват соли.

Дополнительно или в качестве альтернативы, в вариантах осуществления настоящего изобретения предоставлено соединение формулы (I), в котором

R^1 и R^2 вместе с кольцевым атомом азота, к которому они присоединены, образуют ароматический гетероцикл или насыщенный гетероцикл, выбранный из пиперидинила, пиперазинила, морфолинила, пирролидинила, индолинила, изоиндолинила, 4,5-дигидро-7H-изоксазоло[3,4-с]пиридинила, 6,7-дигидро-4H-изоксазоло[4,3-с]пиридинила, 6,7-дигидро-4H-[1,2,3]триазоло[1,5-а]пиразинила, 3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октанила, азетидинила, 1,4,6,7-тетрагидроимидазо[4,5-с]пиридинила, 1,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-с]пиридинила, 5,6-дигидро-8H-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразинила, 5,6-дигидро-8H-имидазо[1,5-а]пиразинила, 3,4-дигидро-1H-пирроло[1,2-а]пиразинила, 2,3-дигидропирроло[2,3-б]пиридинила, 2-азабицикло[2.2.1]гептанила, 6,7-дигидро-4H-тиено[3,2-с]пиридинила, тиоморфолинила, октагидроциклопента[с]пирролила, N-метил-N-(оксетан-3-ила), 4-гидроксиазепанила, 5-фториндолинила, 2-метилпиперидинила, 4-изопропоксипиперидинила, 4-пропоксипиперидинила и 5,6-дигидро-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразинила, и указанный гетероцикл необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из R^{13} ;

R^{13} является таким, как определено ранее; или

его соль, сольват или сольват соли.

Дополнительно или в качестве альтернативы, в вариантах осуществления настоящего изобретения предоставлено соединение формулы (I), в котором

R^{13} выбран из CN, C_{1-3} -(пер)галогеналкила, OR' , $(CH_2)_nOR'$, $CH(OH)C_{1-6}$ -алкила, $C(O)R''$ и $SO_2N(R')_2$;

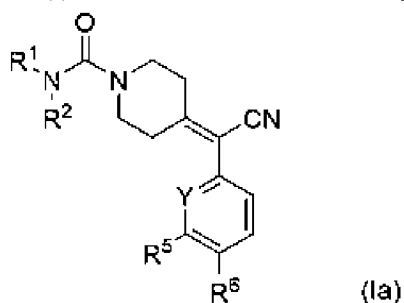
каждый R' независимо выбран из H и C₁₋₆-алкила;

каждый R'' независимо выбран из C₁₋₆-алкила;

n равно 1-3; или

его соль, сольват или сольват соли. Предпочтительно R¹³ выбирают из CN, CF₃, OH, метокси, этокси, (CH₂)_nOH, CH₂OMe, CH(OH)C₁₋₆-алкила, C(O)CH₃ и SO₂NH₂; и n равно 1-3.

В вариантах осуществления настоящего изобретения предоставлено соединение формулы (I), где соединение имеет формулу (Ia),



где

Y представляет собой N или C-R⁴, при этом R⁴ представляет собой H или F;

R⁵ представляет собой H, Cl или F;

или

Y представляет собой C-R⁴, и R⁴ и R⁵ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 5-членный ароматический гетероцикл;

R⁶ представляет собой F, Cl или H;

или

Y представляет собой N или C-R⁴, при этом R⁴ представляет собой H или F;

R⁵ и R⁶ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 5-членный ароматический гетероцикл; и

R¹ и R² являются такими, как определено выше; или

его соль, сольват или сольват соли.

Дополнительно или в качестве альтернативы, в вариантах осуществления настоящего изобретения предоставлено соединение формулы (I) или (Ia), в котором

R¹ и R² вместе с кольцевым атомом азота, к которому они присоединены, образуют ароматический гетероцикл или насыщенный гетероцикл, выбранный из пиперидин-1-ила, пиперазин-1-ила, морфолин-4-ила, пирролидин-1-ила, индолин-1-ила, изоиндолин-2-ила, 4,5-дигидро-7H-изоксазоло[3,4-с]пиридин-6-ила, 6,7-дигидро-4H-изоксазоло[4,3-с]пиридин-5-ила, 6,7-дигидро-4H-[1,2,3]триазоло[1,5-а]пиразин-5-ила, 3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ила, азетидин-1-ила, 1,4,6,7-тетрагидроимидазо[4,5-с]пиридин-5-ила, 1,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-с]пиридин-5-ила, 5,6-дигидро-8H-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-7-ила, 5,6-дигидро-8H-имидазо[1,5-а]пиразин-7-ила, 3,4-дигидро-1H-пирроло[1,2-а]пиразин-2-ила, 2,3-дигидропирроло[2,3-б]пиридин-1-ила, 2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ила и 6,7-дигидро-4H-тиено[3,2-с]пиридин-5-ила и 5,6-дигидро-

8Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7-ила, и указанный гетероцикл необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из R^{13} ;

R^{13} выбран из CN, C_{1-3} -(пер)галогеналкила, OR', $(CH_2)_nOR'$, $CH(OH)C_{1-6}$ -алкила, $C(O)R''$ и $SO_2N(R')_2$;

каждый R' независимо выбран из H и C_{1-6} -алкила;

каждый R'' независимо выбран из C_{1-6} -алкила; или

его соль, сольват или сольват соли.

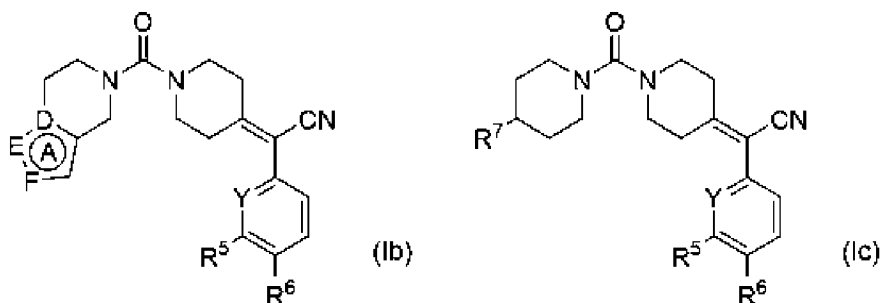
Дополнительно или в качестве альтернативы, в вариантах осуществления настоящего изобретения предоставлено соединение формулы (I) или (Ia), в котором

R^{13} выбран из CN, CF_3 , OH, метокси, этокси, $(CH_2)_nOH$, CH_2OMe , $CH(OH)C_{1-6}$ -алкила, $C(O)CH_3$ и SO_2NH_2 ; и

n равно 1-3; или

его соль, сольват или сольват соли.

В вариантах осуществления настоящего изобретения предоставлено соединение формулы (I), где соединение имеет формулу (Ib) или (Ic),



где

D представляет собой C или N;

E представляет собой N, NH или CH;

F представляет собой O или N;

Y представляет собой N или $C-R^4$, при этом R^4 представляет собой H или F;

R^5 представляет собой H, Cl или F;

или

Y представляет собой $C-R^4$, и R^4 и R^5 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 5-членный ароматический гетероцикл;

R^6 представляет собой F, Cl или H;

или

Y представляет собой N или $C-R^4$, при этом R^4 представляет собой H или F;

R^5 и R^6 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 5-членный ароматический гетероцикл; и

R^7 представляет собой OH или CH_2OH ; или

его соль, сольват или сольват соли.

Кольцо A в формуле (Ib) представляет собой 5-членное ароматическое гетероциклическое кольцо, имеющее по меньшей мере один атом азота в качестве

кольцевого атома и дополнительно один или два гетероатома в качестве кольцевого атома (атомов), при этом каждый из дополнительных одного или двух гетероатомов независимо выбран из группы, состоящей из N и O, тогда как остальные кольцевые атомы представляют собой атомы углерода. Примеры кольца А включают, без ограничения, двухвалентные радикалы имидазола, пиразола, триазолила и изоксазола.

В вариантах осуществления настоящего изобретения предоставлено соединение формулы (I), где соединение имеет формулу (Ia), (Ib) или (Ic), в которой

Y представляет собой C-R⁴, и R⁴ и R⁵ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют пиразольную группу;

R⁶ представляет собой F, Cl или H;

или

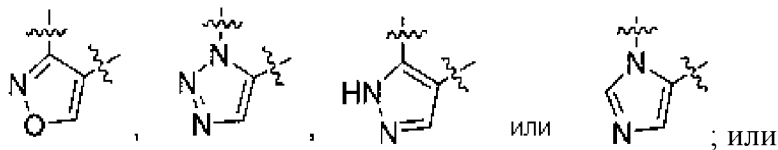
Y представляет собой N или C-R⁴, при этом R⁴ представляет собой H или F;

R⁵ и R⁶ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют пиразольную группу; и

R¹, R², D, E, F и R⁷ являются такими, как определено выше; или

его соль, сольват или сольват соли.

В вариантах осуществления настоящего изобретения предоставлено соединение формулы (I), где соединение имеет формулу (Ib), в котором кольцо А представляет собой



его соль, сольват или сольват соли.

Дополнительно или в качестве альтернативы,

Y представляет собой CH;

R⁵ представляет собой H, и R⁶ представляет собой F или Cl, предпочтительно Cl. В качестве альтернативы, и R⁵ и R⁶ представляют собой F. В качестве альтернативы,

Y представляет собой CF;

R⁵ представляет собой H, и R⁶ представляет собой F или Cl.

В вариантах осуществления настоящего изобретения предоставлено соединение формулы (I), где соединение имеет формулу (Ic), при этом

R⁷ представляет собой OH или CH₂OH;

Y представляет собой CH;

R⁵ представляет собой H, и R⁶ представляет собой F или Cl, предпочтительно Cl;

или

его соль, сольват или сольват соли. В качестве альтернативы, и R⁵ и R⁶ представляют собой F. В качестве альтернативы,

Y представляет собой CF;

R⁵ представляет собой H, и R⁶ представляет собой F или Cl.

В вариантах осуществления настоящего изобретения предоставлено соединение

формулы (I), где соединение выбрано из соединений, представленных в таблице 1.

В вариантах осуществления настоящего изобретения предоставлено соединение формулы (I), где соединение выбрано из группы, включающей:

2-(4-фторфенил)-2-(1-(4-гидроксипиперидин-1-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил (4);

2-(4-фторфенил)-2-(1-(4,5,6,7-тетрагидроизоксазоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил (12);

2-(4-фторфенил)-2-(1-(4,5,6,7-тетрагидро-[1,2,3]триазоло[1,5-а]пиразин-5-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил (13);

2-(4-хлорфенил)-2-(1-(4-гидроксипиперидин-1-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил (18);

2-(4-фторфенил)-2-(1-(4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил (25);

2-(3,4-дифторфенил)-2-(1-(4-гидроксипиперидин-1-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил (41);

2-(2,4-дифторфенил)-2-(1-(4-гидроксипиперидин-1-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил (42);

2-(3,4-дифторфенил)-2-(1-(4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил (43);

2-(3,4-дифторфенил)-2-(1-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,5-а]пиразин-7-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил (44);

2-(1-(4-гидроксипиперидин-1-карбонил)пиперидин-4-илиден)-2-(1Н-индазол-4-ил)ацетонитрил (48);

2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-(1-(4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил (67);

2-(4-хлорфенил)-2-(1-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил (74);

2-(3-хлорфенил)-2-(1-(4-гидроксипиперидин-1-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил (80);

2-(5-фторпиридин-2-ил)-2-(1-(4,5,6,7-тетрагидроизоксазоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил (84);

1-(4-((3-хлорфенил)(циано)метил)пиперидин-1-карбонил)пиперидин-4-сульфонамид (99);

2-(4-хлорфенил)-2-(1-(4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил (113);

2-(1-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбонил)пиперидин-4-илиден)-2-(1-метил-1Н-индазол-7-ил)ацетонитрил (118);

2-(1Н-индазол-4-ил)-2-(1-(4,5,6,7-тетрагидроизоксазоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил (138);

2-(3-хлорфенил)-2-(1-(4-(2-гидроксиэтил)пиперидин-1-карбонил)пиперидин-4-

илиден)ацетонитрил (140);

2-(4-хлорфенил)-2-(1-(4,5,6,7-тетрагидроизоксазоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил (141);

2-(1Н-индазол-4-ил)-2-(1-(4-метоксипиперидин-1-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил (144);

2-(1Н-индазол-4-ил)-2-(1-(4-(трифторметил)пиперидин-1-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил (145);

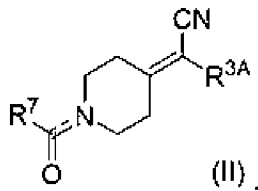
2-(1-(3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбонил)пиперидин-4-илиден)-2-(3-хлорфенил)ацетонитрил (156);

2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-(1-(4,5,6,7-тетрагидроизоксазоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил (161); или

его соль, сольват или сольват соли.

В другом аспекте, в варианте осуществления настоящего изобретения предоставлен способ получения соединения формулы (I) или его соли, сольвата или сольвата соли, предусматривающий стадии:

взаимодействия соединения формулы (II)

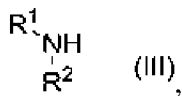


где пунктирная линия представляет собой необязательную связь,

R^7 представляет собой уходящую группу или отсутствует, когда пунктирная линия представляет собой связь, и

R^{3A} представляет собой R^3 , как определено для соединения формулы (I), или уходящую группу В,

с соединением формулы (III)

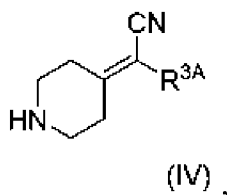


или его галогенидом водорода, где

R^1 и R^2 являются такими, как определено для соединения формулы (I);

или

взаимодействия соединения формулы (IV)

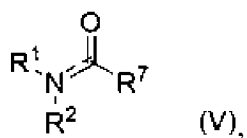


или его галогенида водорода, где

R^{3A} представляет собой R^3 , как определено для соединения формулы (I), или

уходящую группу В,

с соединением формулы (V)



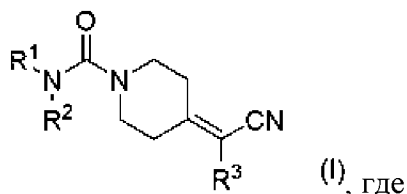
где пунктирная линия представляет собой необязательную связь,

R^7 представляет собой уходящую группу или отсутствует, когда пунктирная линия представляет собой связь, и

R^1 и R^2 являются такими, как определено для соединения формулы (I);

необязательно в присутствии основания,

для получения соединения формулы (I)

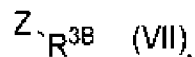


R^1 , R^2 и R^3 являются такими, как определено для соединения формулы (I);

или

R^1 и R^2 являются такими, как определено для соединения формулы (I), и R^3 представляет собой уходящую группу В;

и необязательно, при условии, что R^3 является уходящей группой В, реакции полученного соединения формулы (I) с соединением формулы (VII)



где

$\text{R}^{3\text{B}}$ представляет собой R^3 , как определено для соединения формулы (I),

Z представляет собой уходящую группу С или $\text{B}(\text{R}^8)_2$, где

R^8 представляет собой ОН, OC_{1-6} -алкил, или оба R^8 вместе с кольцевым атомом бора, к которому они присоединены, образуют циклический бороновый сложный эфир, в присутствии основания и агента сочетания,

для получения соединения формулы (I), в котором R^1 , R^2 и R^3 являются такими, как определено для соединения формулы (I);

и необязательно превращения соединения формулы (I) в его соль, сольват или сольват соли. Предпочтительно уходящую группу А выбирают из группы, состоящей из имидазол-1-ила, 3-метилимидазол-3-ий-1-ил йодида, Cl, I и Br; уходящую группу В выбирают из группы, состоящей из Br и I; и уходящую группу С выбирают из группы, состоящей из Br или I.

Термин «уходящая группа», используемый здесь и далее, относится к группе соединения, которое способствует протеканию реакции и/или оказывает положительное влияние на общую скорость реакции, и/или оказывает ориентирующее воздействие на

позиционный изомер образующихся продуктов. Указанная уходящая группа может быть или может и не быть частью образованного продукта, т.е. следует понимать, что уходящая группа может присутствовать в продукте, или уходящая группа может быть частью продукта, например, в S_N2 , S_N1 , реакциях кросс-сочетания и присоединения-элиминирования. Соединение, описанное в настоящем документе, может иметь одну или более уходящих групп, которые могут быть одинаковыми или разными. Примеры уходящих групп включают, без ограничения, сульфонила, такие как фенилсульфонил, тозил (Ts), мезил и трифил; галоген (фторид, хлорид, бромид, йодид), (замещенные) аминогруппы, амиды, сложные эфиры, гидроксиды, алкокси, ацилокси, тиол, алкил, (пер)галогеналкил, (пер)галогеналкокси, фотолabile группы, уходящие группы, образованные из бороновых кислот и (циклических) бороновых сложных эфиров в реакциях кросс-сочетания, имидазол-1-ил, 3-метилимидазол-3-ий-1-ил галогенид, такой как йодид, и тому подобное.

Термин «галогенид водорода», используемый здесь и далее, относится к фториду, хлориду, бромиду и йодиду водорода.

Термин «основание», используемый здесь и далее, относится к органическим и неорганическим основаниям, таким как алюминий, аммоний, кальций, медь, железо, литий, магний, марганец, цезий, калий, натрий и цинк, и их ацетатам, гидроксидам, алкоксидам, фосфатам и карбонатам. Примеры неорганических оснований включают, без ограничения, K_2CO_3 , KOH , CO_2 , $CaCO_3$, K_3PO_4 и $NaOH$. Примеры органических оснований включают, без ограничения, триэтиламин, триметиламин, этилдиизопропиламин, метиламин, диметиламин, триметиламин, этиламин, моноэтанолламин, диэтанолламин, триэтанолламин, дициклогексиламин, диметиламиноэтанол, прокаин, дибензиламин, N-метилморфолин, морфолин, аргинин, лизин, этилендиамин и N-метилпиперидин, и тому подобное.

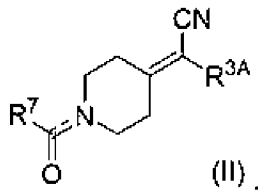
Термин «циклический бороновый сложный эфир», используемый здесь и далее, относится к моно- и бициклическим гетероциклам, содержащим один бор и два кислорода в качестве кольцевых атомов, тогда как остальные кольцевые атомы представляют собой атомы углерода. Предпочтительно циклический бороновый сложный эфир представляет собой 5-7-членный моноциклический гетероцикл, такой как диоксаборолан или диоксаборинан. Примерами циклических бороновых сложных эфиров являются сложные эфиры, образованные между бороновой кислотой и спиртом, такие как, без ограничения, пинакол и триметиленгликоль.

Термин «агент сочетания», используемый здесь и далее, относится к веществу или соединению, добавляемому в реакционную смесь, чтобы вызвать химическую реакцию. Указанный агент сочетания может быть активирующим агентом и может быть или может и не быть катализатором. Следует понимать, что указанный агент сочетания может расходоваться, или может и не расходоваться в ходе реакции. Примеры агентов сочетания включают, без ограничения, комплексы палладия(0), такие как тетраакис(трифенилфосфин)палладий(0) ($Pd(PPh_3)_4$),

трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$); и комплексы палладия(II), такие как ацетат палладия(II), [1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладий(II) ($\text{PdCl}_2(\text{dtbpf})$), и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекс с дихлорметаном ($\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{DCM}$), и тому подобное.

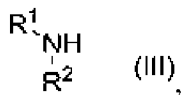
В вариантах осуществления настоящего изобретения предоставлен способ получения соединения формулы (I) или его соли, сольвата или сольвата соли, предусматривающий стадии:

взаимодействия соединения формулы (II)



где R^7 представляет собой уходящую группу А, выбранную из группы, состоящей из имидазол-1-ила, 3-метилимидазол-3-ий-1-ил йодида, Cl, I и Br, и

R^{3A} представляет собой R^3 , как определено для соединения формулы (I), с соединением формулы (III)



или его галогенидом водорода, предпочтительно его хлоридом водорода, где R^1 и R^2 являются такими, как определено для соединения формулы (I);

в присутствии основания, предпочтительно триэтиламина,

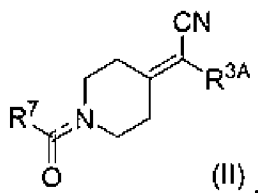
для получения соединения формулы (I), в котором

R^1 , R^2 и R^3 являются такими, как определено для соединения формулы (I);

и необязательно превращения соединения формулы (I) в его соль, сольват или сольват соли.

В вариантах осуществления настоящего изобретения предоставлен способ получения соединения формулы (I) или его соли, сольвата или сольвата соли, предусматривающий стадии:

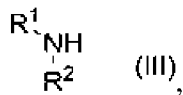
взаимодействия соединения формулы (II)



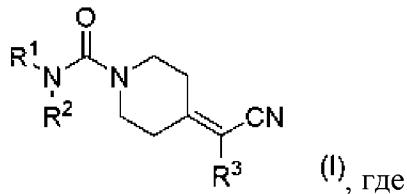
где R^7 представляет собой уходящую группу А, выбранную из группы, состоящей из имидазол-1-ила, 3-метилимидазол-3-ий-1-ил йодида, Cl, I и Br, и

R^{3A} представляет собой уходящую группу В, выбранную из группы, состоящей из Br и I,

с соединением формулы (III)

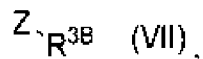


или его галогенидом водорода, предпочтительно его хлоридом водорода, где R^1 и R^2 являются такими, как определено для соединения формулы (I); в присутствии основания, предпочтительно триэтиламина, для получения соединения формулы (I)



R^1 и R^2 являются такими, как определено для соединения формулы (I), и R^3 представляет собой уходящую группу В;

и взаимодействия полученного соединения формулы (I) с соединением формулы (VII)



где

R^{3B} представляет собой R^3 , как определено для соединения формулы (I),

Z представляет собой уходящую группу С, предпочтительно Вг или I, или $B(R^8)_2$, где

R^8 представляет собой ОН, OC_{1-6} -алкил, или оба R^8 вместе с кольцевым атомом бора, к которому они присоединены, образуют циклический бороновый сложный эфир,

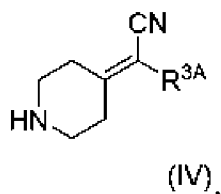
в присутствии основания, предпочтительно Cs_2CO_3 , и агента сочетания, предпочтительно $Pd(dppf)Cl_2$,

для получения соединения формулы (I), в котором R^1 , R^2 и R^3 являются такими, как определено для соединения формулы (I);

и необязательно превращения соединения формулы (I) в его соль, сольват или сольват соли.

В вариантах осуществления настоящего изобретения предоставлен способ получения соединения формулы (I) или его соли, сольвата или сольвата соли, предусматривающий стадии:

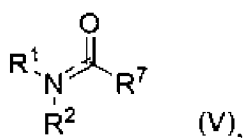
взаимодействия соединения формулы (IV)



или его галогенида водорода, где

R^{3A} представляет собой R^3 , как определено для соединения формулы (I),

с соединением формулы (V)



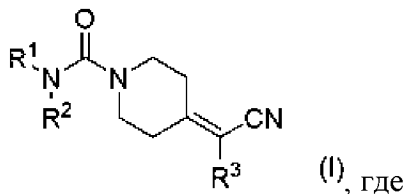
где пунктирная линия представляет собой необязательную связь,

R^7 представляет собой уходящую группу А, выбранную из группы, состоящей из имидазол-1-ила, 3-метилимидазол-3-ий-1-ил йодида, Cl, I и Br, и

R^1 и R^2 являются такими, как определено для соединения формулы (I);

необязательно в присутствии основания,

для получения соединения формулы (I)

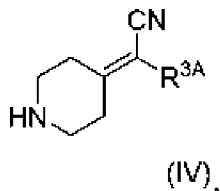


R^1 , R^2 и R^3 являются такими, как определено для соединения формулы (I);

и необязательно превращения соединения формулы (I) в его соль, сольват или сольват соли.

В вариантах осуществления настоящего изобретения предоставлен способ получения соединения формулы (I) или его соли, сольвата или сольвата соли, предусматривающий стадии:

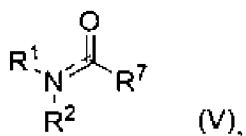
взаимодействия соединения формулы (IV)



или его галогенида водорода, где

R^{3A} представляет собой уходящую группу В, выбранную из группы, состоящей из Br и I,

с соединением формулы (V)



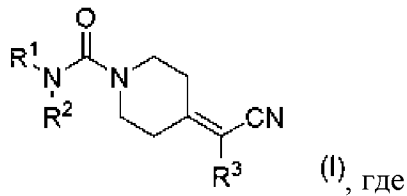
где пунктирная линия представляет собой необязательную связь,

R^7 представляет собой уходящую группу А, выбранную из группы, состоящей из имидазол-1-ила, 3-метилимидазол-3-ий-1-ил йодида, Cl, I и Br, и

R^1 и R^2 являются такими, как определено для соединения формулы (I);

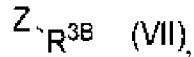
необязательно в присутствии основания,

для получения соединения формулы (I)



R^1 и R^2 являются такими, как определено для соединения формулы (I), и R^3 представляет собой уходящую группу В;

и взаимодействия полученного соединения формулы (I) с соединением формулы (VII)



где

R^{3B} представляет собой R^3 , как определено для соединения формулы (I),

Z представляет собой уходящую группу С, предпочтительно Вг или I, или $B(R^8)_2$,

где

R^8 представляет собой ОН, OC_{1-6} -алкил, или оба R^8 вместе с кольцевым атомом бора, к которому они присоединены, образуют циклический бороновый сложный эфир, в присутствии основания и агента сочетания,

для получения соединения формулы (I), в котором R^1 , R^2 и R^3 являются такими, как определено для соединения формулы (I);

и необязательно превращения соединения формулы (I) в его соль, сольват или сольват соли.

В другом аспекте, в варианте осуществления настоящего изобретения предоставлена фармацевтическая композиция, содержащая эффективное количество одного или более соединений формулы (I), его соли, сольвата или сольвата соли, вместе с одним или более фармацевтически приемлемым эксципиентом (эксципиентами).

Фармацевтические композиции настоящего изобретения могут вводиться в эффективном количестве, в широком диапазоне доз и могут охватывать любое эффективное количество, предпочтительно диапазон доз составляет от 0,1 мкг/кг до примерно 300 мг/кг, более предпочтительно от 1,0 мкг/кг до 10 мг/кг массы тела в день. Соединения настоящего изобретения могут вводиться в виде однократной суточной дозы, или же суммарная суточная доза может вводиться дробными дозами два, три или четыре раза в сутки.

Термин «эффективное количество» относится к количеству композиции или фармацевтической композиции, которая оказывает терапевтический эффект на субъекта, получающего лечение. Терапевтический эффект может быть объективным (т.е. измеримым с помощью какого-либо теста или маркера) или субъективным (т.е. сам субъект указывает на этот эффект или ощущает его). Такое лечение не обязательно должно полностью ослаблять нарушение, состояние или заболевание. Кроме того, такое лечение или профилактика могут быть использованы в комбинации с другими традиционными методами лечения для уменьшения нарушения, состояния или

заболевания, известными специалистам в данной области. Эффективное количество, как правило, будет определяться лечащим врачом и зависит от нарушения, состояния или заболевания, подлежащих лечению, выбранного пути введения, фактического вводимого соединения, возраста, массы тела и реакции конкретного пациента, степени тяжести симптомов у пациента и тому подобного. Например, в некоторых случаях может быть достаточно количества меньше минимального, описанного выше, тогда как в других случаях приходится превышать указанный верхний предел.

Квалифицированные специалисты обладают знаниями и навыками в данной области для выбора подходящих фармацевтически приемлемых эксципиентов в соответствующих количествах для применения в настоящем изобретении. Кроме того, имеется ряд ресурсов, доступных квалифицированному специалисту, в которых описаны фармацевтически приемлемые эксципиенты и которые могут быть полезными при выборе подходящих фармацевтически приемлемых эксципиентов. Подходящие фармацевтически приемлемые эксципиенты включают, без ограничения, следующие типы эксципиентов: разбавители (например, крахмалы, маннит), наполнители (например лактоза, микрокристаллическая целлюлоза или гидрофосфат кальция), связующие (например, предварительно желатинизированный кукурузный крахмал, поливинилпирролидон или метилцеллюлоза), добавки (например стеарат магния, тальк, диоксид кремния), разрыхлители (например, картофельный крахмал), лубриканты (например, лаурилсульфат натрия), глиданты (например, коллоидальный диоксид кремния, тальк, карбонат магния), гранулирующие агенты (например, вода, этанол), покрывающие вещества (например, гидроксипропилметилцеллюлоза, желатин, воски, шеллак, пластики, растительные волокна), смачивающие вещества (например, сорбитанмоноопальмитат, полоксамер 407), растворители (например, вода), сорастворители (например, этанол, пропиленгликоль), суспендирующие агенты (например, сорбит, производные целлюлозы, пищевые гидрогенизированные жиры), эмульгаторы (например, лецитин или аравийская камедь), подсластители (например, сахароза), ароматизаторы (например, вишня, лайм), маскирующие вкус вещества (например, ваниль, цитрусовые), красящие вещества (например, оксид титана), антикомкователи (например, диоксид кремния), увлажнители (например, глицерин, сорбит), хелатирующие агенты (например, соли ЭДТА, гистидин, аспарагиновая кислота), пластификаторы (например, трибутилцитрат, диэтилфталат), повышающие вязкость агенты (например, метилцеллюлоза), антиоксиданты (например, аскорбиновая кислота, цистеин), консерванты (например, метил- или пропил-п-гидроксibenзоаты, сорбиновая кислота или аскорбиновая кислота), стабилизаторы (например, полисорбат 20 & 80, полоксамер 407), поверхностно-активные вещества (например, полиэтиленгликоль, полисорбат 80), и буферные агенты (например, фосфаты натрия и калия, цитратные, ацетатные, карбонатные или глициновые буферы в зависимости от желаемого диапазона pH). Эксципиенты и/или вспомогательные вещества могут способствовать обработке действующего вещества (веществ) в препараты, которые могут использоваться фармацевтически. Квалифицированному специалисту в данной

области будет ясно, что некоторые фармацевтически приемлемые эксципиенты могут выполнять более одной функции и могут выполнять альтернативные функции в зависимости от того, сколько эксципиента присутствует в фармацевтической композиции, и какие другие ингредиенты присутствуют в фармацевтической композиции.

Фармацевтические композиции по изобретению наиболее предпочтительно применять по отдельности или в комбинации, т.е. вводить одновременно, отдельно или последовательно с одним или более другими активными ингредиентами, например, фармацевтически активными соединениями или биологическими продуктами. Количества фармацевтической композиции (композиций) изобретения, в частности фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его соль, сольват или сольват соли, и дополнительный активный ингредиент (ингредиенты), и относительные временные интервалы введения следует выбирать таким образом, чтобы достичь желаемого комбинированного терапевтического эффекта. Фармацевтические композиции по изобретению могут вводиться различными путями, например, перорально, парентерально, подкожно, внутривенно, внутрисуставно, интратекально, внутримышечно, внутрибрюшинно, местно, лингвально, сублингвально и с помощью подкожных инъекций, а также через дермальные, трансдермальные, ректальные, буккальные, оромукозальные, назальные, глазные пути, а также путем ингаляции и через имплантат или стент.

Фармацевтические композиции могут быть приготовлены в виде подходящих фармацевтических составов; подходящие формы введения включают, например, растворы, дисперсии, суспензии, порошки, капсулы, таблетки, пилюли, капсулы с контролируемым высвобождением, таблетки с контролируемым высвобождением, пилюли с контролируемым высвобождением, суппозитории, вагинальные капсулы, кремы, вагинальные кольца и стенты. В дополнение или в качестве альтернативы к фармацевтически приемлемому эксципиенту (эксципиентам) и/или дополнительному активному ингредиенту (ингредиентам), фармацевтические составы фармацевтических композиций могут содержать один или более подходящий фармацевтически приемлемый носитель (носители).

Термин «фармацевтически приемлемый носитель (носители)», используемый здесь и далее, относится к субстратам, содержащимся в фармацевтических композициях для доставки лекарственных средств, которые служат для повышения селективности, эффективности и/или безопасности введения лекарственного средства. Примеры фармацевтически приемлемых носителей включают, без ограничения, фармацевтически приемлемые эксципиенты, липосомы, (полимерные) мицеллы, микросферы, наночастицы и конъюгаты белок-лекарственное средство.

Фармацевтические композиции изобретения получают методами и способами, известными специалистам в данной области. Фармацевтические композиции по изобретению включают, без ограничения, композиции для парентерального и местного введения, которые включают, без ограничения, стерильные водные или неводные

растворители, суспензии и эмульсии. Примеры неводных растворителей включают пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, растительное масло, рыбий жир и инъеклируемые сложные органические эфиры. Водные носители включают, без ограничения, воду, водно-спиртовые растворы, включая физиологический раствор и забуференные средства для парентерального введения, включая раствор хлорида натрия, декстрозный раствор Рингера, раствор декстрозы плюс раствор хлорида натрия, раствор Рингера, содержащий лактозу, или нелетучие масла. Внутривенные носители, включают, без ограничения, жидкие и питательные добавки, электролитные добавки, такие как носители на основе декстрозы Рингера, и тому подобное. Водные фармацевтические композиции по изобретению могут содержать подходящие буферные агенты, такие как фосфаты натрия и калия, цитратные, ацетатные, карбонатные или глициновые буферы в зависимости от желаемого диапазона pH. Приемлемо также использование хлорида натрия в качестве регулятора тоничности. Фармацевтические композиции могут включать и другие эксципиенты, такие как стабилизаторы или консерванты. Подходящие стабилизирующие эксципиенты включают поверхностно-активные вещества (полисорбат 20 & 80, поллоксамер 407), полимеры (полиэтиленгликоли, повидоны), углеводы (сахарозу, манит, глюкозу, лактозу), спирты (сорбит, глицерин, пропиленгликоль, этиленгликоль), подходящие белки (альбумин), подходящие аминокислоты (глицин, глутаминовую кислоту), жирные кислоты (этаноламин), антиоксиданты (аскорбиновую кислоту, цистеин и т.д.), хелатирующие агенты (соли ЭДТА, гистидин, аспарагиновую кислоту) или ионы металлов (Ca, Ni, Mg, Mn). В число пригодных консервантов входят бензиловый спирт, хлорбутанол, бензалконийхлорид и, возможно, парабены. Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может быть предоставлена в концентрированной форме или в форме порошка для разведения по мере необходимости. В таких случаях можно использовать составы порошка для раствора для инъекции/инфузии указанных выше эксципиентов. В случае лиофилизации предпочтительны определенные криопротекторы, включая полимеры (повидоны, полиэтиленгликоль, декстран), сахара (сахароза, глюкоза, лактоза), аминокислоты (глицин, аргинин, глутаминовая кислота) и альбумин. Если раствор для разведения добавляют в упаковку, он может состоять, например, из чистой воды для инъекций или раствора хлорида натрия, или растворов декстрозы или глюкозы.

Дополнительно или в качестве альтернативы к фармацевтически приемлемому эксципиенту (эксципиентам) и/или фармацевтически приемлемому носителю (носителям), фармацевтические композиции настоящего изобретения содержат эффективное количество одного или более соединений формулы (I), или их соли, сольвата или сольвата соли, в комбинации с одним или более дополнительным активным ингредиентом (ингредиентами). Таким образом, в вариантах осуществления фармацевтические композиции содержат эффективное количество одного или более соединений формулы (I), их соли, сольвата или сольвата соли, вместе с одним или более фармацевтически приемлемым эксципиентом (эксципиентами) и/или одним или более фармацевтически приемлемым носителем (носителями), и/или одним или более другим активным

ингредиентом (ингредиентами), или любое их сочетание.

В вариантах осуществления настоящего изобретения предоставлена фармацевтическая композиция, содержащая одно или более соединений формулы (I), их соли, сольвата или сольвата соли, вместе с одним или более фармацевтически приемлемым эксципиентом (эксципиентами), в комбинации с одним или более дополнительным активным ингредиентом (ингредиентами), где каждый из одного или более дополнительных активных ингредиентов независимо выбран из антигиперпролиферативного, цитостатического и цитотоксического вещества.

В одном аспекте настоящего изобретения предоставлено соединение формулы (I) или его соль, сольват или сольват соли, для применения в лечении или профилактике заболевания или нарушения, выбранного из группы, включающей синдром поликистоза яичников, эндометриоз, лейомиому матки, нарушения при маточных кровотечениях, дисменорею, гиперандрогенизм, хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), рак легких, немелкоклеточный рак легких, рак предстательной железы, включающий кастрационно-резистентный рак предстательной железы, гиперплазию предстательной железы, рак молочной железы, инвазивную карциному протоков молочной железы, трижды негативный рак молочной железы, карциному эндометрия, почечно-клеточную карциному, карциному мочевого пузыря, аденокарциному поджелудочной железы, острый миелоидный лейкоз, Т-клеточный острый лимфобластный лейкоз, меланому, неходжкинскую лимфому, акне, себорею, выпадение волос, преждевременную половую зрелость, ожирение и связанную с воспалением боль. Предпочтительно, лечение или профилактика заболевания или нарушения требуют ингибирования фермента AKR1C3.

Термин «лечение», используемый здесь и далее, включает облегчение, улучшение состояния, ослабление, устранение, ингибирование, замедление, сдерживание, ограничение, уменьшение, подавление, преодоление, лечение или излечение заболевания, состояния, нарушения, травмы или проблемы со здоровьем, или развития, течения или прогрессирования таких состояний и/или симптомов таких состояний. Термин «терапия» понимается здесь как синоним термина «лечение».

Термины «предотвращение», «профилактика» или «недопущение» используются как синонимы в контексте настоящего изобретения и относятся к предотвращению или снижению риска заражения, переживания, страдания от или наличия заболевания, состояния, нарушения, травмы или проблемы со здоровьем, или развития или прогрессирования таких состояний и/или симптомов таких состояний.

Лечение или профилактика болезни, состояния, нарушения, травмы или проблемы со здоровьем могут быть частичными или полными.

Термины «введение» или «вводимый» субъекту или пациенту включают дозирование, доставку или нанесение композиции или фармацевтической композиции субъекту любым подходящим путем для доставки композиции или фармацевтической композиции в желаемый участок тела.

В вариантах осуществления настоящего изобретения предоставлено соединение

формулы (I) или его соль, сольват или сольват соли для использования в лечении или профилактике заболевания или нарушения, требующих ингибирования фермента AKR1C3.

В вариантах осуществления настоящего изобретения предоставлено соединение формулы (I) или его соль, сольват или сольват соли для применения в лечении или профилактике злокачественного или доброкачественного заболевания или нарушения, зависящего от стероидных гормонов или простагландинов. Предпочтительно стероидный гормон выбирают из группы, состоящей из андрогенов, эстрогенов и прогестеронов.

В одном аспекте настоящего изобретения предоставлен способ лечения или профилактики заболевания или нарушения, выбранного из группы, включающей синдром поликистоза яичников, эндометриоз, лейомиому матки, нарушения при маточных кровотечениях, дисменорею, гиперандрогенизм, хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), рак легких, немелкоклеточный рак легких, рак предстательной железы, включающий кастрационно-резистентный рак предстательной железы, гиперплазию предстательной железы, рак молочной железы, инвазивную карциному протоков молочной железы, трижды негативный рак молочной железы, карциному эндометрия, почечно-клеточную карциному, карциному мочевого пузыря, аденокарциному поджелудочной железы, острый миелоидный лейкоз, T-клеточный острый лимфобластный лейкоз, меланому, неходжкинскую лимфому, акне, себорею, выпадение волос, преждевременную половую зрелость, ожирение и связанную с воспалением боль.

В вариантах осуществления предоставлен способ лечения или профилактики злокачественного или доброкачественного заболевания или нарушения, зависящего от стероидных гормонов или простагландинов, предусматривающий введение соединения формулы (I) или его соли, сольвата или сольвата соли, нуждающемуся в этом пациенту.

В вариантах осуществления предоставлен способ лечения или профилактики злокачественного или доброкачественного заболевания или нарушения, зависящего от стероидных гормонов или простагландинов, предусматривающий введение соединения формулы (I) или его соли, сольвата или сольвата соли, нуждающемуся в этом пациенту, где заболевание или нарушение выбрано из группы, включающей синдром поликистоза яичников, эндометриоз, лейомиому матки, нарушения при маточных кровотечениях, дисменорею, гиперандрогенизм, хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), рак легких, немелкоклеточный рак легких, рак предстательной железы, включающий кастрационно-резистентный рак предстательной железы, гиперплазию предстательной железы, рак молочной железы, инвазивную карциному протоков молочной железы, трижды негативный рак молочной железы, карциному эндометрия, почечно-клеточную карциному, карциному мочевого пузыря, аденокарциному поджелудочной железы, острый миелоидный лейкоз, T-клеточный острый лимфобластный лейкоз, меланому, неходжкинскую лимфому, акне, себорею, выпадение волос, преждевременную половую зрелость, ожирение и связанную с воспалением боль.

В другом аспекте настоящего изобретения предоставлено применение одного или

более соединений формулы (I) для производства лекарственного средства для использования в лечении или профилактике заболевания или нарушения, выбранного из группы, включающей синдром поликистоза яичников, эндометриоз, лейомиому матки, нарушения при маточных кровотечениях, дисменорею, гиперандрогенизм, хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), рак легких, немелкоклеточный рак легких, рак предстательной железы, включающий кастрационно-резистентный рак предстательной железы, гиперплазию предстательной железы, рак молочной железы, инвазивную карциному протоков молочной железы, трижды негативный рак молочной железы, карциному эндометрия, почечно-клеточную карциному, карциному мочевого пузыря, аденокарциному поджелудочной железы, острый миелоидный лейкоз, Т-клеточный острый лимфобластный лейкоз, меланому, неходжкинскую лимфому, акне, себорею, выпадение волос, преждевременную половую зрелость, ожирение и связанную с воспалением боль.

В вариантах осуществления предоставлено применение одного или более соединений формулы (I) для производства лекарственного средства для использования в лечении или профилактике злокачественного или доброкачественного заболевания или нарушения, зависящего от стероидных гормонов или простагландинов.

В вариантах осуществления предоставлено применение одного или более соединений формулы (I) для производства лекарственного средства для использования в лечении или профилактике злокачественного или доброкачественного заболевания или нарушения, зависящего от стероидных гормонов или простагландинов, выбранного из группы, включающей синдром поликистоза яичников, эндометриоз, лейомиому матки, нарушения при маточных кровотечениях, дисменорею, гиперандрогенизм, хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), рак легких, немелкоклеточный рак легких, рак предстательной железы, включающий кастрационно-резистентный рак предстательной железы, гиперплазию предстательной железы, рак молочной железы, инвазивную карциному протоков молочной железы, трижды негативный рак молочной железы, карциному эндометрия, почечно-клеточную карциному, карциному мочевого пузыря, аденокарциному поджелудочной железы, острый миелоидный лейкоз, Т-клеточный острый лимфобластный лейкоз, меланому, неходжкинскую лимфому, акне, себорею, выпадение волос, преждевременную половую зрелость, ожирение и связанную с воспалением боль.

Кроме того, соединения формулы (I) могут применяться в качестве промежуточных продуктов синтеза для получения других соединений, в частности других фармацевтически активных композиций, которые могут быть получены из соединений формулы (I) и, например, путем введения заместителей или модификации функциональных групп.

Соединения и фармацевтические композиции по изобретению также могут применяться в медицинских устройствах и аптечках.

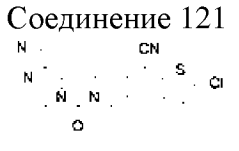
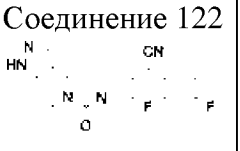

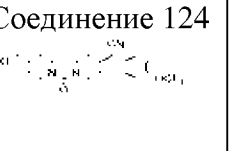
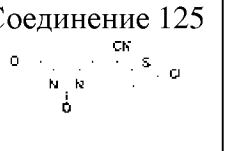
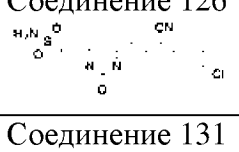
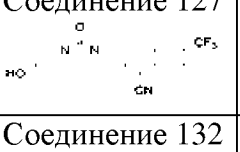
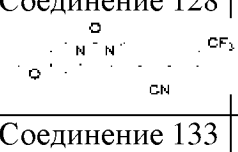
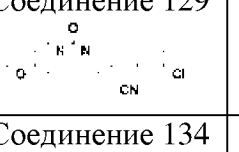
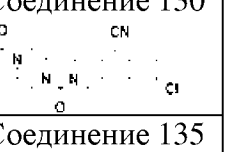

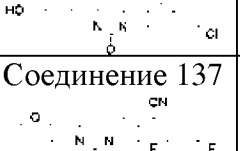
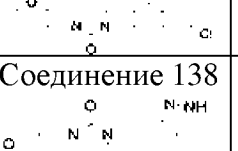
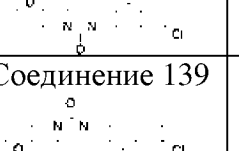
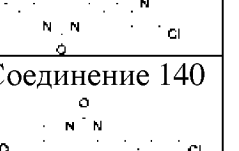
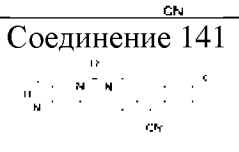
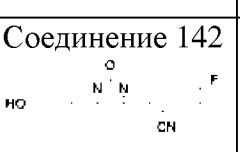
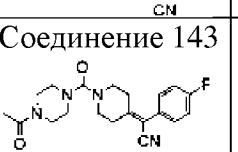
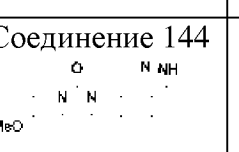
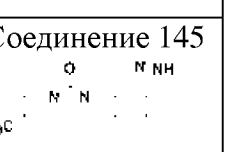
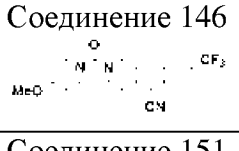
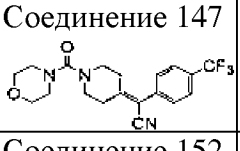
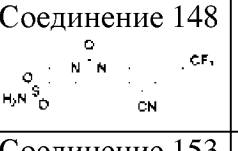
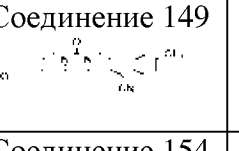
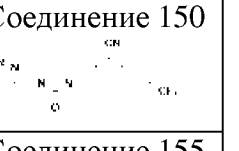
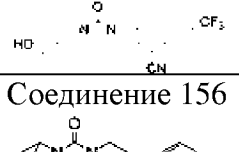
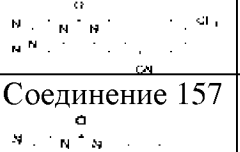
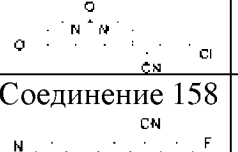
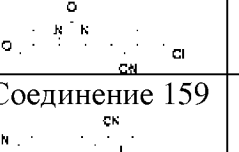
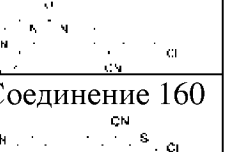
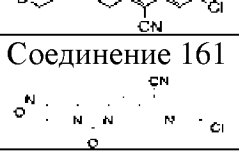
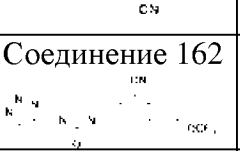
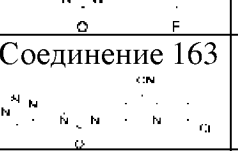
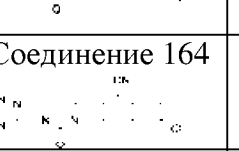
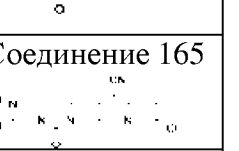

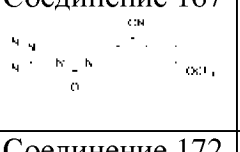

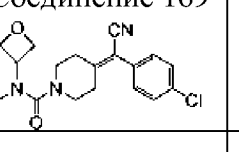
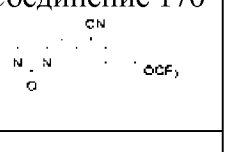
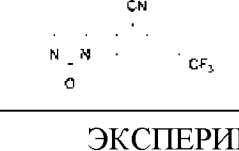
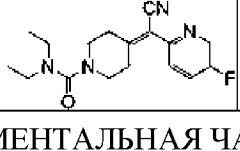
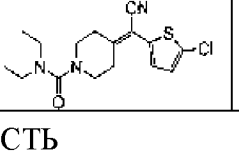


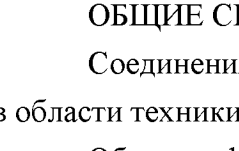
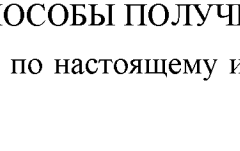
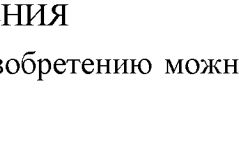
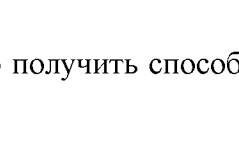
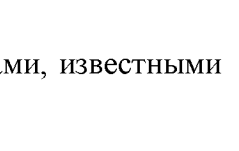
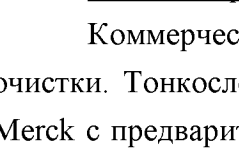
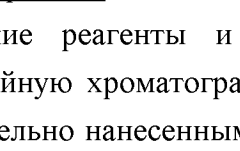
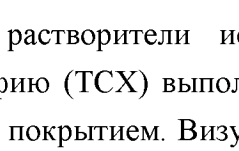
ПРИМЕРЫ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Репрезентативные примеры соединений формулы (I), (Ia), (Ib) и (Ic) представляют собой соединения 1-173, приведенные в таблице 1.

Таблица 1

Соединение 1 	Соединение 2 	Соединение 3 	Соединение 4 	Соединение 5
Соединение 6 	Соединение 7 	Соединение 8 	Соединение 9 	Соединение 10
Соединение 11 	Соединение 12 	Соединение 13 	Соединение 14 	Соединение 15
Соединение 16 	Соединение 17 	Соединение 18 	Соединение 19 	Соединение 20
Соединение 21 	Соединение 22 	Соединение 23 	Соединение 24 	Соединение 25
Соединение 26 	Соединение 27 	Соединение 28 	Соединение 29 	Соединение 30
Соединение 31 	Соединение 32 	Соединение 33 	Соединение 34 	Соединение 35
Соединение 36 	Соединение 37 	Соединение 38 	Соединение 39 	Соединение 40
Соединение 41 	Соединение 42 	Соединение 43 	Соединение 44 	Соединение 45
Соединение 46 	Соединение 47 	Соединение 48 	Соединение 49 	Соединение 50
Соединение 51 	Соединение 52 	Соединение 53 	Соединение 54 	Соединение 55
Соединение 56 	Соединение 57 	Соединение 58 	Соединение 59 	Соединение 60

Соединение 61	Соединение 62	Соединение 63	Соединение 64	Соединение 65
Соединение 66	Соединение 67	Соединение 68	Соединение 69	Соединение 70
Соединение 71	Соединение 72	Соединение 73	Соединение 74	Соединение 75
Соединение 76	Соединение 77	Соединение 78	Соединение 79	Соединение 80
Соединение 81	Соединение 82	Соединение 83	Соединение 84	Соединение 85
Соединение 86	Соединение 87	Соединение 88	Соединение 89	Соединение 90
Соединение 91	Соединение 92	Соединение 93	Соединение 94	Соединение 95
Соединение 96	Соединение 97	Соединение 98	Соединение 99	Соединение 100
Соединение 101	Соединение 102	Соединение 103	Соединение 104	Соединение 105
Соединение 106	Соединение 107	Соединение 108	Соединение 109	Соединение 110
Соединение 111	Соединение 112	Соединение 113	Соединение 114	Соединение 115
Соединение 116	Соединение 117	Соединение 118	Соединение 119	Соединение 120

Соединение 121 	Соединение 122 	Соединение 123 	Соединение 124 	Соединение 125 
Соединение 126 	Соединение 127 	Соединение 128 	Соединение 129 	Соединение 130 
Соединение 131 	Соединение 132 	Соединение 133 	Соединение 134 	Соединение 135 
Соединение 136 	Соединение 137 	Соединение 138 	Соединение 139 	Соединение 140 
Соединение 141 	Соединение 142 	Соединение 143 	Соединение 144 	Соединение 145 
Соединение 146 	Соединение 147 	Соединение 148 	Соединение 149 	Соединение 150 
Соединение 151 	Соединение 152 	Соединение 153 	Соединение 154 	Соединение 155 
Соединение 156 	Соединение 157 	Соединение 158 	Соединение 159 	Соединение 160 
Соединение 161 	Соединение 162 	Соединение 163 	Соединение 164 	Соединение 165 
Соединение 166 	Соединение 167 	Соединение 168 	Соединение 169 	Соединение 170 
Соединение 171 	Соединение 172 	Соединение 173 		

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ОБЩИЕ СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ

Соединения по настоящему изобретению можно получить способами, известными в области техники.

Общая информация

Коммерческие реагенты и растворители использовали без дополнительной очистки. Тонкослойную хроматографию (ТСХ) выполняли на алюминиевых пластинках Merck с предварительно нанесенным покрытием. Визуализацию пластинок проводили по следующим методикам: 1) ультрафиолетовое освещение (254 нм), 2) погружение

пластинки в раствор нингидрина с последующим нагреванием. ^1H -ЯМР спектры снимали на спектрометре Bruker Avance III 400 (400 МГц) в указанном растворителе.

Примеры соединений по изобретению могут быть получены из 1-Вос-4-пиперидона и замещенного ацетонитрила в реакции Кневенагеля (схема 1). После удаления Вос-защиты в кислых условиях производное гидрохлорида может быть обработано карбонилдиимидазолом (CDI) с получением производного имидазола, метилированным йодистым метилом (MeI) с получением йодистой соли метилированного производного имидазола. Образованная йодистая соль может использоваться в качестве интермедиата для получения соединения (I).

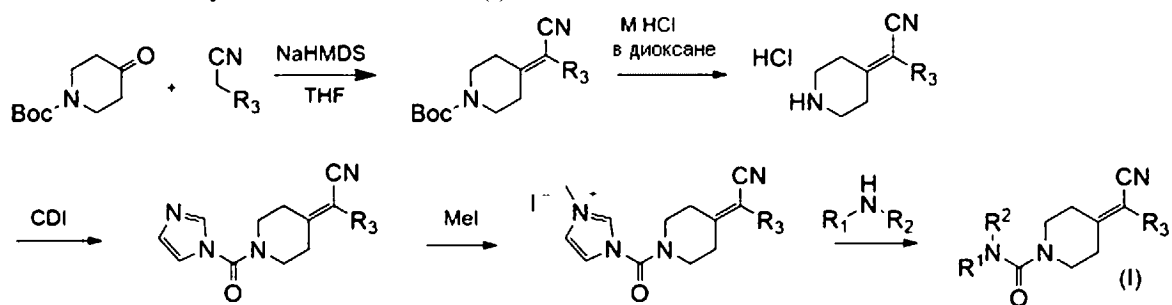
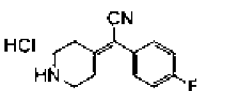
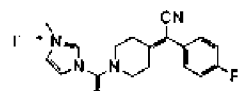
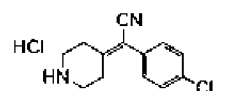
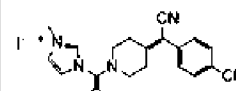
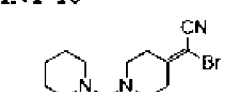
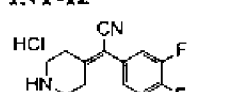
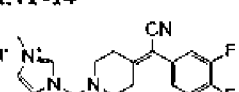
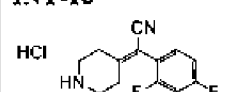
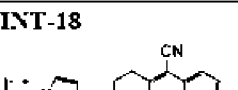
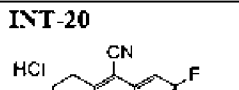
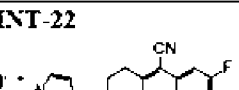
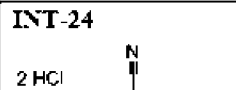
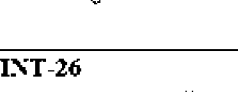
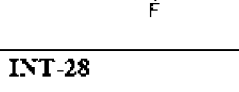
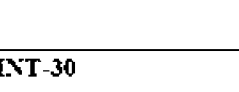
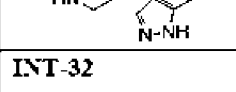
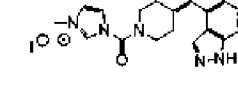
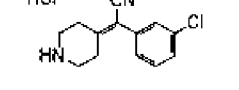
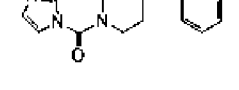
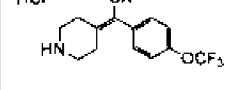
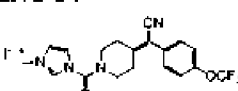
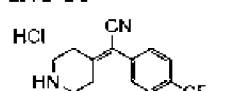
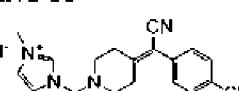
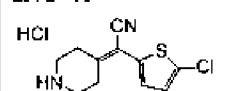
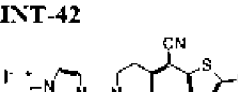
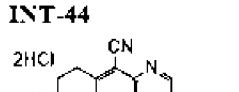
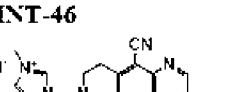
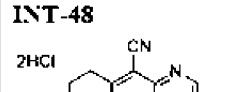
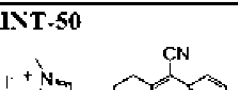




Схема 1. Общий путь синтеза, который может использоваться для получения соединений формулы (I) изобретения.

Таблица 2. Интермедиаты, которые могут использоваться в способе получения соединения формулы (I).

INT-2 	INT-4 	INT-6 	INT-8 
INT-10 	INT-12 	INT-14 	INT-16 
INT-18 	INT-20 	INT-22 	INT-24 
INT-26 	INT-28 	INT-30 	INT-32 
INT-34 	INT-36 	INT-38 	INT-40 
INT-42 	INT-44 	INT-46 	INT-48 
INT-50 	INT-53 	INT-55 	INT-59 
INT-61 	INT-63 	INT-64 	

Общий способ А: реакция Кневенегеля

К раствору 1-Вос-4-пиперидона (100 мол.%) и замещенного ацетонитрила (100 мол.%) в MeOH (1,67 мл/ммоль замещенного ацетонитрила) добавляли 25% NaOMe в растворе MeOH (110 мол.%), и реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 2 ч (или до завершения реакции). Реакционной смеси давали возможность остыть, затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в воде и экстрагировали дважды EtOAc. Объединенные органические слои сушили с помощью сульфата натрия, концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией, используя EtOAc в гексанах в качестве элюента.

Общий способ В: снятие защиты Вос

К Вос-защищенному пиперидину (100 мол.%) [в чистом виде или в виде раствора в

дихлорметане (DCM) или простом трет-бутилметиловом эфире (MTBE)] добавляли 4M HCl в диоксане (1000 мол.%), и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, или до полного завершения реакции по ТСХ или ЖХМС. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток суспендировали в EtOAc или MTBE, отфильтровывали и многократно промывали EtOAc и/или MTBE, затем высушивали.

Общий способ С: снятие защиты Вос

К Вос-защищенному пиперидину (100 мол.%) добавляли 4M HCl в диоксане (1000 мол.%), и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, или до полного завершения реакции по ТСХ или ЖХМС. Реакционную смесь разбавляли MTBE или EtOAc, отфильтровывали и многократно промывали MTBE или EtOAc, затем высушивали.

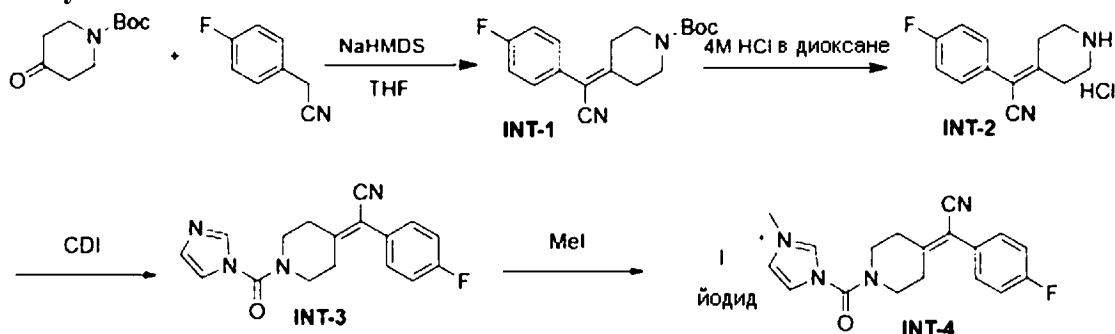
Общий способ D: реакция сочетания Сузуки трет-бутил-4-[бром(циано)метилен]пиперидин-1-карбоксилата

К смеси трет-бутил-4-[бром(циано)метилен]пиперидин-1-карбоксилата (100 мол.%), бороновой кислоты или сложного эфира (120 мол.%) и карбоната цезия (200 мол.%) в 1,4-диоксане (3,25 мл/ммоль субстрата) и воде (0,37 мл/ммоль субстрата) добавляли [1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладий (II) (2,5 мол.%), и смесь продували азотом в течение 2 мин. Реакционную смесь нагревали при 60°C в атмосфере азота в течение 20 ч, затем давали возможность остыть. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали трижды EtOAc. Объединенные экстракты сушили с помощью сульфата натрия, концентрировали при пониженном давлении и осадок очищали колоночной хроматографией, используя EtOAc в гексанах в качестве элюента.

Общий способ E: реакция сочетания Мияуры для синтеза сложных бороновых эфиров

К раствору арилбромида (100 мол.%) в 1,4-диоксане (4 мл/ммоль субстрата) добавляли бис(пинаколато)дибор (115 мол.%) и ацетат калия (460 мол.%) при 20°C. Реакционную смесь продували азотом в течение 5 мин, затем добавляли Pd(dppf)Cl₂·DCM (8 мол.%) и продувку повторяли. Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1,5 ч, давали возможность остыть и концентрировали при пониженном давлении. Остаток распределяли между EtOAc и водой, органический слой отделяли, последовательно промывали водой и насыщенным солевым раствором, высушивали с помощью сульфата натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали колоночной хроматографией.

Получение INT-2 и INT-4



INT-1: Синтез трет-бутил-4-[циано(4-фторфенил)метилен]пиперидин-1-карбоксилата

К раствору 2-(4-фторфенил)ацетонитрила (4,07 г, 120 мол.%) в THF (100 мл) при 0°C добавляли гексаметилдисилазид натрия (NaHMDS; 1M раствор в THF, 30,1 мл, 120 мол.%), и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Добавляли раствор 1-Вос-4-пиперидона (5,0 г, 100 мол.%) в THF (20 мл), и смесь перемешивали в течение 20 ч, давая возможность нагреться до комнатной температуры. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (100 мл), затем высушивали сульфатом натрия и концентрировали, и остаток очищали колоночной хроматографией (0-20% EtOAc в изогексане), с получением INT-1 (2,54 г, 32%) в виде бесцветного масла, которое отверждалось при стоянии. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 7,28-7,23 (м, 2H), 7,13-7,06 (м, 2H), 3,61 (т, 2H), 3,42 (т, 2H), 2,76 (т, 2H), 2,40 (т, 2H), 1,47 (с, 9H). m/z (ES+) 217,1 (M-Вос+H)⁺.

INT-2: 2-(4-фторфенил)-2-(пиперидин-4-илиден)ацетонитрил гидрохлорид

Получали в соответствии с общим способом С из INT-1 с получением INT-2 (1,54 г, 76%) в виде почти белого порошка. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 9,50 (с, 2H), 7,48-7,41 (м, 2H), 7,36-7,29 (м, 2H), 3,28 (т, 2H), 3,11 (т, 2H), 2,92 (т, 2H), 2,59 (т, 2H). m/z (ES+) 217,1 (M+H)⁺.

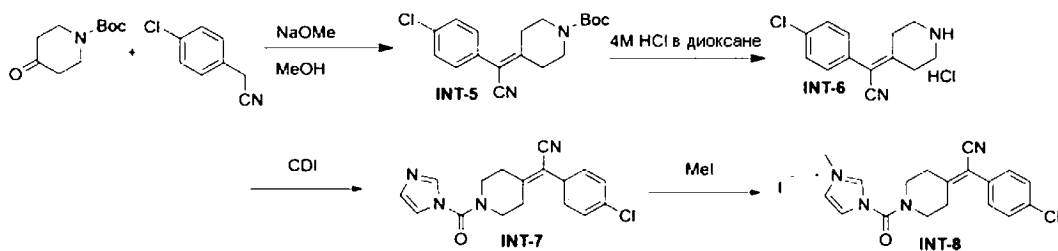
INT-3: 2-(1-(1H-имидазол-1-карбонил)пиперидин-4-илиден)-2-(4-фторфенил)ацетонитрил

INT-2 (3,00 г, 100 мол.%) растворяли в сухом THF (30 мл). Добавляли карбонилдиимидазол (CDI) (3,46 г, 180 мол.%). Перемешивали при +60°C в течение 2 ч. Растворитель выпаривали и остаток растворяли в этилацетате (30 мл). Реакционную смесь промывали водой (5×10 мл) и насыщенным соевым раствором (3×10 мл). Сушили над сульфатом натрия. Выход INT-3 составлял 3,54 г; 96%. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): 2,55 (м, 2H), 2,86 (м, 2H), 3,53 (м, 2H), 3,71 (м, 2H), 7,05 (с, 1H), 7,33 (дд, 2H), 7,43 (дд, 2H), 7,50 (с, 1H), 8,06 (с, 1H).

INT-4: 1-(4-(циано(4-фторфенил)метилен)пиперидин-1-карбонил)-3-метил-1H-имидазол-3-ий йодид

INT-3 (3,5 г, 100 мол.%) растворяли в сухом ацетонитриле (30 мл). Йодистый метил (7,1 мл, 1000 мол.%) добавляли в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при +40°C в течение 3 ч. Добавляли воду (1 мл) с последующим совместным выпариванием с толуолом (3×10 мл). Неочищенный продукт очищали тритурированием с гептаном/DCM. Выход INT-4 составлял 4,82 г; 94%. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): 2,58 (м, 2H), 2,89 (м, 2H), 3,56 (м, 2H), 3,73 (м, 2H), 3,92 (с, 3H), 7,34 (дд, 2H), 7,44 (дд, 2H), 7,86 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 9,57 (с, 1H).

Получение INT-6 и INT-8



INT-5: Получали согласно общему способу А с получением трет-бутил-4-[циано(4-хлорфенил)метилен]пиперидин-1-карбоксилата с выходом 72% в виде почти белого твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 7,39 (д, 2H), 7,22 (д, 2H), 3,61 (т, 2H), 3,42 (т, 2H), 2,76 (т, 2H), 2,40 (т, 2H), 1,43 (с, 9H).

INT-6: Получали согласно общему способу В с получением 2-(4-хлорфенил)-2-(пиперидин-4-илиден)ацетонитрил гидрохлорида с выходом 79% в виде почти белого порошка. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д. 9,31 (с, 2H), 7,60-7,52 (м, 2H), 7,46-7,38 (м, 2H), 3,31-3,27 (м, 2H), 3,14-3,10 (м, 2H), 2,91 (т, 2H), 2,59 (т, 2H). m/z (ES+) 233,1/235,1 (M+H) $^+$.

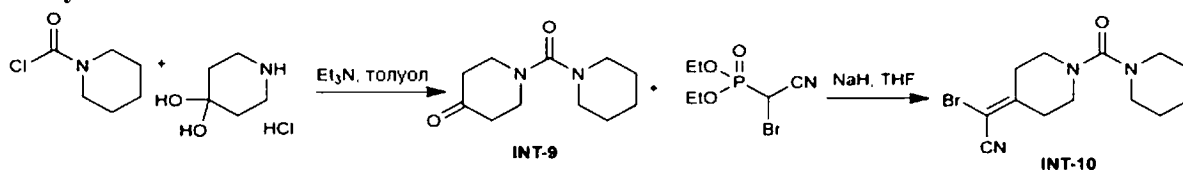
INT-7: 2-(1-(1H-имидазол-1-карбонил)пиперидин-4-илиден)-2-(4-хлорфенил)ацетонитрил

INT-6 (2,74 г, 100 мол.%) растворяли в сухом THF (30 мл). Добавляли карбонилдиимидазол (CDI) (2,48 г, 150 мол.%). Перемешивали при +60°C в течение 3 ч. Растворитель выпаривали и остаток растворяли в этилацетате (30 мл). Реакционную смесь промывали водой (3×20 мл) и насыщенным соевым раствором (3×10 мл). Сушили над сульфатом натрия. Выход INT-7 составлял 3,14 г; 94%. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): 2,56 (т, 2H), 2,86 (т, 2H), 3,53 (т, 2H), 3,71 (т, 2H), 7,05 (с, 1H), 7,41 (д, 2H), 7,50 (с, 1H), 7,56 (д, 2H), 8,06 (с, 1H).

INT-8: 1-(4-((4-хлорфенил)(циано)метилен)пиперидин-1-карбонил)-3-метил-1H-имидазол-3-ий йодид

INT-7 (2,4 г, 100 мол.%) растворяли в сухом ацетонитриле (20 мл). Йодистый метил (2,3 мл, 500 мол.%) добавляли в атмосфере азота. Дополнительные количества йодистого метила (2×500 мол.%) добавляли в течение 7 ч при температуре +40°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли воду (1 мл) с последующим совместным выпариванием с толуолом (3×10 мл). Неочищенный продукт очищали тритурированием с гептаном/DCM (об./об. 5:0,5). Выход INT-8 составлял 3,37 г; 87%. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): 2,59 (т, 2H), 2,89 (т, 2H), 3,56 (м, 2H), 3,73 (м, 2H), 3,92 (с, 3H), 7,42 (д, 2H), 7,57 (д, 2H), 7,86 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 9,57 (с, 1H).

Получение INT-10

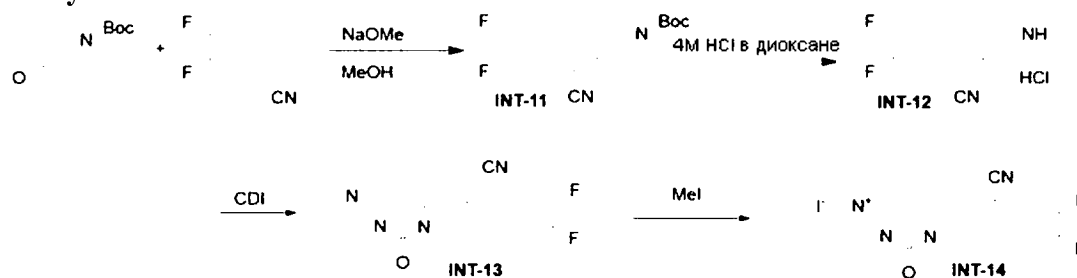


INT-9: К пиперидин-4,4'-диолгидрохлориду (10,0 г, 100 мол.%) и триэтиламину (18,1 мл, 200 мол.%) в толуоле (288 мл) добавляли пиперидин-1-карбонилхлорид (8,1 мл,

100 мол.%) и суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (20-100% EtOAc в изогексане) с получением 1-(пиперидин-1-карбонил)пиперидин-4-она с выходом 59% в виде почти белого кристаллического твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 3,51 (т, 4H), 3,26 (т, 4H), 2,48 (т, 4H), 1,65-1,55 (м, 6H). m/z (ES+) 211,2 (M+H) $^+$.

INT-10: К суспензии гидроксида натрия (60% суспензия в минеральном масле, 203 мг, 512 мол.%) в THF (4 мл) при -78°C добавляли раствор диэтилбром(циано)метилфосфоната (1,08 г, 100 мол.%) в THF (5 мл). Темную серо-коричневую суспензию перемешивали в течение 15 мин, затем добавляли раствор 1-(пиперидин-1-карбонил)пиперидин-4-она (1,07 г, 120 мол.%) в THF (6 мл). Смеси давали нагреться до 20°C в течение 1 ч, затем медленно добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (20 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединенные экстракты сушили с помощью сульфата натрия, концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией (20-70% EtOAc в гексане), с получением 2-бром-2-[1-(пиперидин-1-карбонил)пиперидин-4-илиден]ацетонитрила с выходом 87% в виде бесцветного твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 3,32 (кв, 4H), 3,22 (дд, 4H), 2,71-2,64 (м, 2H), 2,62-2,54 (м, 2H), 1,63-1,54 (м, 6H). m/z (ES+) 312,0/314,0 (M+H) $^+$.

Получение INT-12 и INT-14



INT-11: Получали согласно общему способу А с получением трет-бутил-4-[циано(3,4-дифторфенил)метилен]пиперидин-1-карбоксилата с выходом 64% в виде бледно-желтого твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. δ 7,25-7,17 (м, 1H), 7,16-7,08 (м, 1H), 7,02-6,98 (м, 1H), 3,61 (т, 2H), 3,43 (т, 2H), 2,76 (т, 2H), 2,40 (т, 2H), 1,47 (с, 9H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3) δ м.д. -135,73 (дд, $J=21,2, 6,2$ Гц), -136,30 (д, $J=21,2$ Гц). m/z (ES+) 235,2 (M-Boc+H) $^+$.

INT-12: Получали согласно общему способу В с получением 2-(3,4-дифторфенил)-2-(пиперидин-4-илиден)ацетонитрил гидрохлорида с выходом 89% в виде почти белого твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 9,50 (с, 2H), 7,61-7,51 (м, 2H), 7,30-7,24 (м, 1H), 3,27 (т, 2H), 3,12 (т, 2H), 2,94-2,88 (м, 2H), 2,59 (т, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. -137,11 (д, $J=22,6$ Гц), -137,55 (д, $J=22,5$ Гц). m/z (ES+) 235,2 (M+H) $^+$.

INT-13: **2-(1-(1H-имидазол-1-карбонил)пиперидин-4-илиден)-2-(3,4-дифторфенил)ацетонитрил**

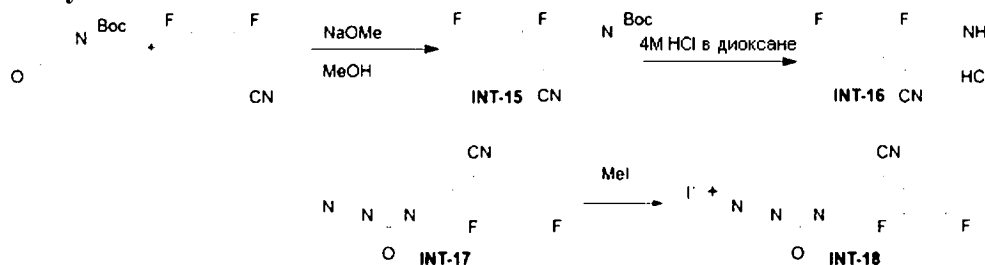
Получали с выходом 92% по способу, использованному при получении INT-3. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): 2,55 (м, 2H), 2,86 (м, 2H), 3,54 (м, 2H), 3,71 (м, 2H), 7,05 (с,

1H), 7,26 (м, 1H), 7,50-7,55 (м, 3H), 8,07 (с, 1H).

INT-14: 1-(4-(циано(3,4-дифторфенил)метилен)пиперидин-1-карбонил)-3-метил-1H-имидазол-3-ий йодид

Получали с выходом 79% по способу, использованному при получении INT-4. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): 2,58 (м, 2H), 2,89 (м, 2H), 3,57 (м, 2H), 3,73 (м, 2H) 3,92 (с, 3H), 7,27 (м, 1H), 7,57 (м, 2H), 7,87 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 9,57 (с, 1H).

Получение INT-16 и INT-18



INT-15: Получали согласно общему способу А с получением трет-бутил-4-[циано(2,4-дифторфенил)метилен]пиперидин-1-карбоксилата с выходом 65% в виде почти белого порошка. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 7,31-7,21 (м, 1H), 7,00-6,85 (м, 2H), 3,62 (т, 2H), 3,44 (т, 2H), 2,77 (т, 2H), 2,30-2,15 (м, 2H), 1,47 (с, 9H).

INT-16: Получали согласно общему способу В с получением 2-(2,4-дифторфенил)-2-(пиперидин-4-илиден)ацетонитрил гидрохлорида с выходом 81% в виде почти белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 9,13 (с, 2H), 7,53 (тд, 1H), 7,50-7,41 (м, 1H), 7,25 (тд, 1H), 3,31 (с, 2H), 3,17-3,07 (м, 2H), 2,97-2,86 (м, 2H), 2,48-2,44 (м, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. -107,43 (дд, J=9,7, 4,1 Гц), -108,98 (дд, J=9,0, 4,3 Гц). *m/z* (ES⁺) 235,2 (M+H)⁺.

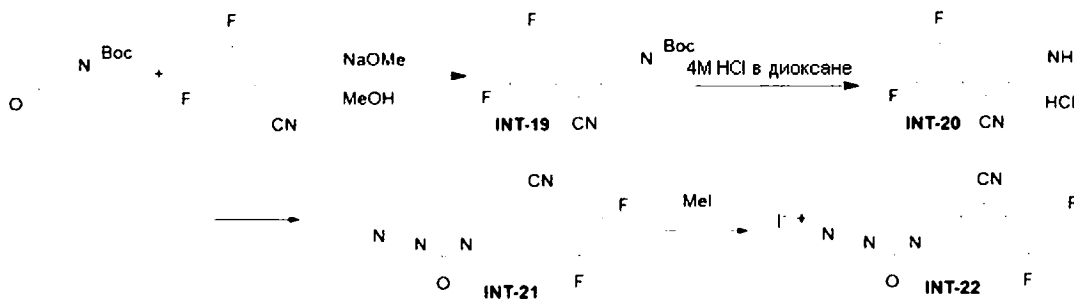
INT-17: 2-(1-(1H-имидазол-1-карбонил)пиперидин-4-илиден)-2-(2,4-дифторфенил)ацетонитрил

Получали с выходом 93% по способу, использованному при получении INT-3, за 3 ч времени реакции. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): 2,41 (т, 2H), 2,88 (т, 2H), 3,53 (т, 2H), 3,71 (т, 2H), 7,05 (с, 1H), 7,24 (м, 1H), 7,45 (м, 1H), 7,50 (м, 2H), 8,06 (с, 1H).

INT-18: 2-(2,4-дифторфенил)-2-(1-(3-метил-1H-3λ⁴-имидазол-1-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил йодид

Получали с выходом 81% по способу, использованному при получении INT-4 за время реакции 5,5 ч при +40°C. Неочищенный продукт очищали тритурированием с этилацетатом. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): 2,45 (т, 2H), 2,92 (т, 2H), 3,56 (т, 2H), 3,74 (т, 2H), 3,92 (с, 3H), 7,26 (м, 1H), 7,44-7,54 (м, 2H), 7,87 (м, 1H), 8,04 (с, 1H), 9,57 (с, 1H).

Получение INT-20 и INT-22



INT-19: Получали согласно общему способу А с получением трет-бутил 4-[циано(3,5-дифторфенил)метилен]пиперидин-1-карбоксилата с выходом 35% в виде бледно-желтого твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 6,91-6,79 (м, 3H), 3,62 (т, 2H), 3,45 (т, 2H), 2,76 (т, 2H), 2,43 (т, 2H), 1,48 (с, 9H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3) δ м.д. -107,95. m/z (ES+) 235,2 (M-Boc+H) $^+$.

INT-20: Получали согласно общему способу В с получением 2-(3,5-дифторфенил)-2-(пиперидин-4-илиден)ацетонитрил гидрохлорида с выходом 93% в виде почти белого твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 9,47 (с, 2H), 7,41-7,33 (м, 1H), 7,24-7,16 (м, 2H), 3,27 (т, 2H), 3,14 (т, 2H), 2,95-2,88 (м, 2H), 2,60 (т, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. -108,37. m/z (ES+) 235,2 (M+H) $^+$.

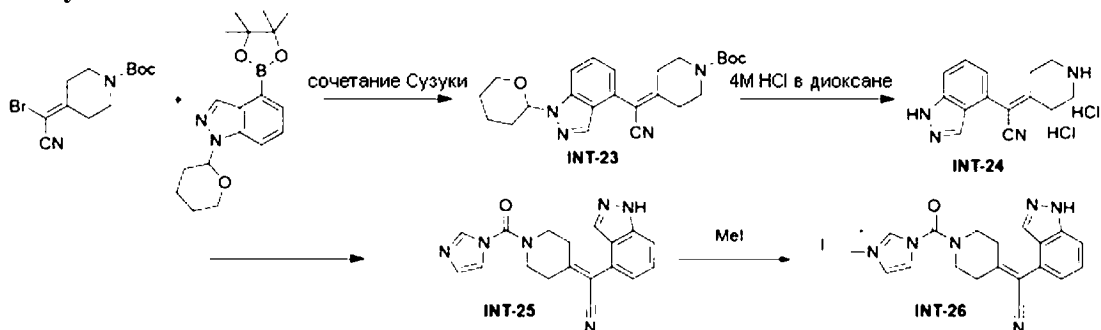
INT-21: 2-(1-(1H-имидазол-1-карбонил)пиперидин-4-илиден)-2-(3,5-дифторфенил)ацетонитрил

Получали по методу, использованному при приготовлении INT-3, с выходом 95% за 3 ч времени реакции. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): 2,57 (т, 2H), 2,85 (т, 2H), 3,55 (т, 2H), 3,70 (т, 2H), 7,05 (с, 1H), 7,16-7,19 (м, 2H), 7,37 (м, 1H), 7,50 (с, 1H), 8,06 (с, 1H).

INT-22: 2-(3,5-дифторфенил)-2-(1-(3-метил-1H-3 λ^4 -имидазол-1-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил йодид

Получали по методу, использованному при приготовлении INT-4, с выходом 99% за 5 ч времени реакции при +40°C и в течение ночи при комнатной температуре. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): 2,59 (м, 2H), 2,89 (м, 2H), 3,57 (м, 2H), 3,73 (м, 2H), 3,92 (с, 3H), 7,19 (м, 2H), 7,38 (м, 1H), 7,86 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 9,57 (с, 1H).

Получение INT-24 и INT-26



INT-23: Реакцию проводили в соответствии с общим способом D с получением трет-бутил 4-{циано[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-4-ил]метилен}пиперидин-1-карбоксилата с выходом 93% в виде бледно-желтой смолы. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 7,99 (д, 1H), 7,64 (дт, 1H), 7,41 (дд, 1H), 7,05 (дд, 1H), 5,75 (дд, 1H), 4,04 (д, 1H), 3,81-

3,71 (м, 1H), 3,66 (т, 2H), 3,38 (т, 2H), 2,85 (т, 2H), 2,66-2,51 (м, 1H), 2,31 (т, 2H), 2,23-2,06 (м, 2H), 1,86-1,60 (м, 3H), 1,47 (с, 9H). m/z (ES+) 423,3 (M+H)⁺.

INT-24: К раствору INT-23 (2,86 г, 100 мол.%) в МТВЕ (0,5 мл) при 0°C добавляли 4М НСl в диоксане (5,9 мл, 380 мол.%). Через 10 мин добавляли MeOH (3 мл) и смесь перемешивали в течение 16 ч. Добавляли МТВЕ, твердое вещество отфильтровывали и тритурировали с EtOAc с получением 2-(1H-индазол-4-ил)-2-(пиперидин-4-илиден)ацетонитрила дигидрохлорида в количестве 85% в виде бледно-розового твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 9,53 (с, 2H), 8,13 (д, 1H), 7,64 (д, 1H), 7,42 (дд, 1H), 7,10 (д, 1H), 5,88-4,46 (м, 2H), 3,43-3,28 (м, 2H), 3,14-3,05 (м, 2H), 3,01 (т, 2H), 2,56-2,50 (м, 2H). m/z (ES+) 239,2 (M+H)⁺.

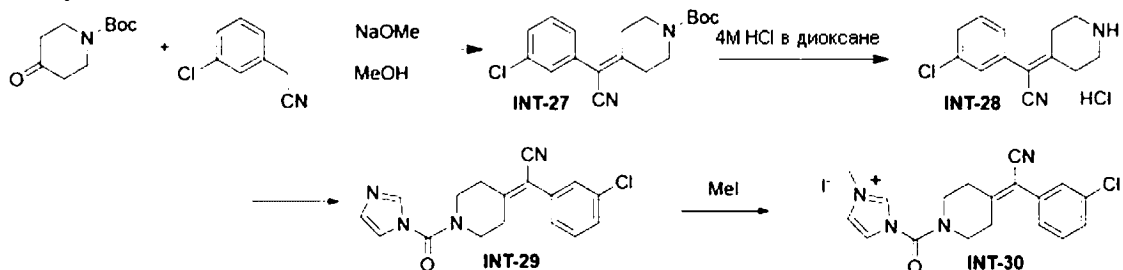
INT-25: 2-(1-(1H-имидазол-1-карбонил)пиперидин-4-илиден)-2-(1H-индазол-4-ил)ацетонитрил

Получали с количественным выходом по способу получения INT-3 за 6 ч времени реакции. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): 2,47 (т, 2H), 2,95 (т, 2H), 3,51 (т, 2H), 3,78 (т, 2H), 7,04 (с, 1H), 7,10 (д, 1H), 7,44 (т, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,63 (д, 1H), 8,06 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 13,37 (с, 1H).

INT-26: 1-(4-(циано(1H-индазол-4-ил)метил)пиперидин-1-карбонил)-3-метил-1H-имидазол-3-ий йодид

Получали по способу получения INT-4 за время в течение ночи. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): 2,99 (м, 2H), 3,35 (м, 2H), 3,53 (м, 2H), 3,81 (м, 2H), 3,91 (с, 3H), 7,11 (д, 1H), 7,45 (д, 1H), 7,65 (д, 1H), 7,86 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 9,57 (с, 1H), 13,39 (с, 1H).

Получение INT-28 и INT-30



INT-27: Получали согласно общему способу А с получением трет-бутил-4-[(3-хлорфенил)(циано) метил]пиперидин-1-карбоксилата с выходом 45% в виде почти белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 7,38-7,27 (м, 3H), 7,20-7,13 (м, 1H), 3,61 (т, 2H), 3,43 (т, 2H), 2,76 (т, 2H), 2,41 (т, 2H), 1,48 (с, 9H). m/z (ES+) 277,2/279,2, (M-т-Bu+H)⁺.

INT-28: Получали согласно общему способу В с получением 2-(3-хлорфенил)-2-(пиперидин-4-илиден)ацетонитрила гидрохлорида с выходом 83% в виде почти белого порошка. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 9,46 (с, 2H), 7,52 (д, 2H), 7,49 (с, 1H), 7,38-7,35 (м, 1H), 3,28 (т, 2H), 3,12 (т, 2H), 2,92 (т, 2H), 2,60 (т, 2H). m/z (ES+) 233,2/255,2 (эталон изотопа Cl) (M+H)⁺.

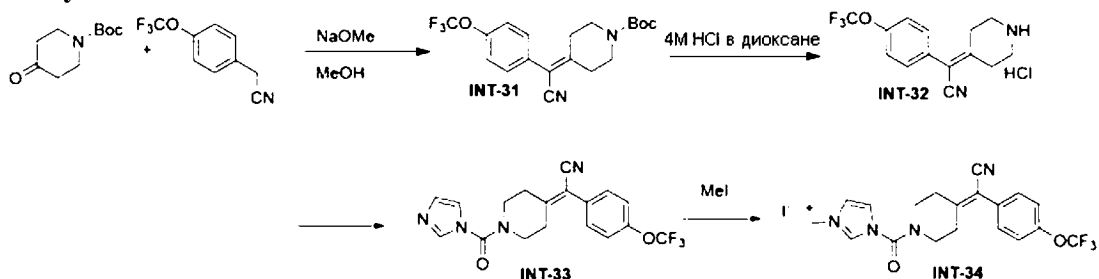
INT-29: 2-(1-(1H-имидазол-1-карбонил)пиперидин-4-илиден)-2-(3-хлорфенил)ацетонитрил

Получали с выходом 98% по способу, использованному при получении INT-3, за 7 ч времени реакции. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): 2,56 (т, 2H), 2,86 (т, 2H), 3,54 (т, 2H), 3,71 (т, 2H), 7,05 (с, 1H), 7,36 (м, 1H), 7,46 (м, 1H), 7,49-7,52 (м, 3H), 8,07 (с, 1H).

INT-30: 2-(3-хлорфенил)-2-(1-(3-метил-1H-3 λ^4 -имидазол-1-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил йодид

Получали с выходом 95% по способу, использованному при приготовлении INT-4, за 3 ч времени реакции при +40°C и в течение ночи при комнатной температуре. Неочищенный продукт очищали тритурированием со смесью гептан:этилацетат. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): 2,59 (т, 2H), 2,89 (т, 2H), 3,57 (т, 2H), 3,73 (т, 2H), 3,92 (с, 3H), 7,37 (м, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,50-7,54 (м, 2H), 7,86 (м, 1H), 8,03 (с, 1H), 9,57 (с, 1H).

Получение INT-32 и INT-34



INT-31: Получали согласно общему способу А с получением трет-бутил-4-{циано[4-(трифторметокси)фенил] метилен}пиперидин-1-карбоксилата с выходом 77% в виде желтого масла. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 7,35-7,29 (м, 2H), 7,29-7,22 (м, 2H), 3,62 (т, 2H), 3,44 (т, 2H), 2,77 (т, 2H), 2,41 (т, 2H), 1,48 (с, 9H).

INT-32: Получали согласно общему способу В с получением 2-(пиперидин-4-илиден)-2-[4-(трифторметокси)фенил]ацетонитрил гидрохлорида с выходом 82% в виде почти белого твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 9,21 (с, 2H), 7,72-7,31 (м, 4H), 3,33-3,24 (м, 2H), 3,18-3,08 (м, 2H), 2,91 (т, 2H), 2,59 (т, 2H). ^{19}F ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. - 56,74. m/z (ES+) 283,1 (M+H) $^+$.

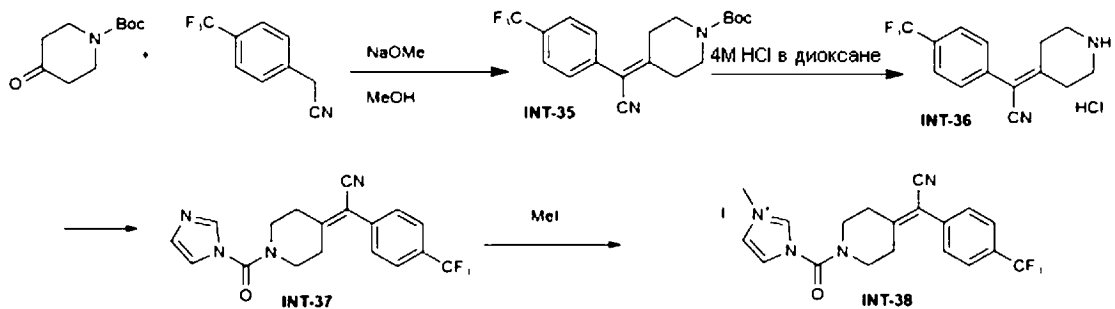
INT-33: 2-(1-(1H-имидазол-1-карбонил)пиперидин-4-илиден)-2-(4-(трифторметокси)фенил)ацетонитрил

Получали с количественным выходом по способу получения INT-3. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): 2,57 (т, 2H), 2,87 (т, 2H), 3,54 (т, 2H), 3,72 (т, 2H), 7,05 (с, 1H), 7,46-7,55 (м, 5H), 8,06 (с, 1H).

INT-34: 2-(1-(3-метил-1H-3 λ^4 -имидазол-1-карбонил)пиперидин-4-илиден)-2-(4-(трифторметокси)фенил)ацетонитрил йодид

Получали с выходом 94% по способу, использованному при получении INT-4. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): 2,59 (т, 2H), 2,91 (т, 2H), 3,57 (т, 2H), 3,74 (т, 2H), 3,92 (с, 3H), 7,49-7,55 (м, 4H), 7,87 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 9,57 (с, 1H).

Получение INT-36 и INT-38



INT-35: Получали согласно общему способу А с получением трет-бутил-4-{циано[4-(трифторметил)фенил]метиле}н}пиперидин-1-карбоксилата с выходом 52% в виде кремового твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 7,73-7,62 (м, 2H), 7,52-7,37 (м, 2H), 3,71-3,54 (м, 2H), 3,50-3,37 (м, 2H), 2,84-2,73 (м, 2H), 2,47-2,36 (м, 2H), 1,48 (с, 9H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3) δ м.д. -62,86 - -62,76 (м) (ротамеры). m/z (ES+) 365,3 (M-H) $^-$.

INT-36: Получали согласно общему способу В с получением 2-(пиперидин-4-илиден)-2-[4-(трифторметил)фенил]ацетонитрил гидрохлорида с выходом 83% в виде почти белого порошка. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 9,50 (с, 2H), 7,86 (д, 2H), 7,64 (д, 2H), 3,32-3,26 (м, 2H), 3,12 (т, 2H), 2,95 (т, 2H), 2,62 (т, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. -61,28. m/z (ES+) 267,3 (M+H) $^+$.

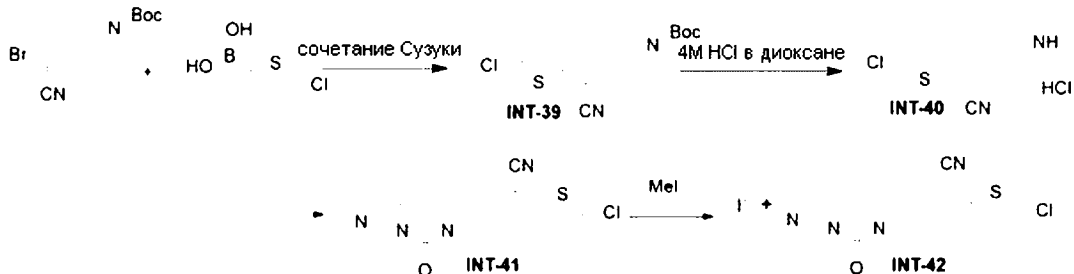
INT-37: 2-(1-(1H-имидазол-1-карбонил)пиперидин-4-илиден)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетонитрил

Получали с выходом 97% по способу, использованному при получении INT-3, за 3 ч времени реакции. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): 2,59 (м, 2H), 2,90 (м, 2H), 3,54 (м, 2H), 3,73 (м, 2H), 7,05 (с, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,63 (д, 2H), 7,86 (д, 2H), 8,07 (с, 1H).

INT-38: 1-(4-(циано(4-(трифторметил)фенил)метиле)н}пиперидин-1-карбонил)-3-метил-1H-имидазол-3-ий йодид

Получали с выходом 94% по способу, использованному при получении INT-4. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): 2,62 (м, 2H), 2,93 (м, 2H), 3,57 (м, 2H), 3,75 (м, 2H), 3,92 (с, 3H), 7,64 (д, 2H), 7,87 (м, 3H), 8,03 (с, 1H), 9,57 (с, 1H).

Получение INT-40 и INT-42



INT-39: Получали согласно общему способу D с получением трет-бутил 4-[(5-хлортиофен-2-ил)(циано)метиле]н}пиперидин-1-карбоксилата с выходом 81% в виде оранжевой смолы. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 6,92 (д, 1H), 6,88 (д, 1H), 3,59 (т, 2H), 3,49 (т, 2H), 2,85-2,71 (м, 2H), 2,61 (т, 2H), 1,48 (с, 9H). m/z (ES+) 239,1/241,1 (M-Вос+H) $^+$.

INT-40: Получали согласно общему способу В с получением 2-(5-хлортиофен-2-

ил)-2-(пиперидин-4-илиден)ацетонитрила гидрохлорида с выходом 89% в виде желтовато-коричневого твердого вещества. $^1\text{H-ЯМР}$ (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 9,37 (с, 2H), 7,21 (д, 1H), 7,15 (д, 1H), 3,33-3,24 (м, 3H), 3,20-3,10 (м, 2H), 2,91 (т, 2H), 2,78 (т, 2H). m/z (ES+) 239,1/241,1 (M+H) $^+$.

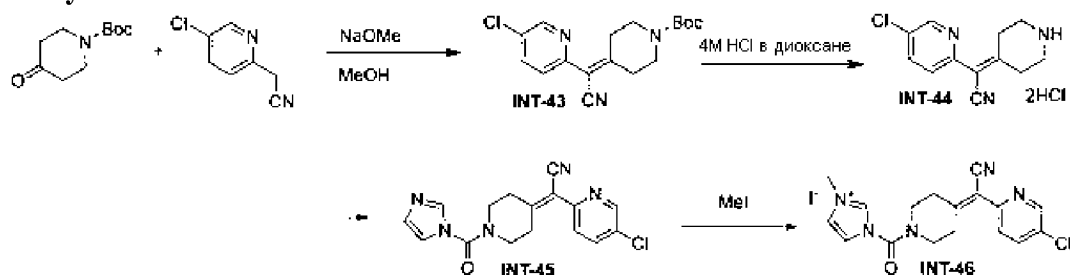
INT-41: 2-(1-(1H-имидазол-1-карбонил)пиперидин-4-илиден)-2-(5-хлортиофен-2-ил)ацетонитрил

Получали с количественным выходом по способу получения INT-3 за 4 ч времени реакции. $^1\text{H-ЯМР}$ (400 МГц, DMSO-d_6): 2,76 (т, 2H), 2,88 (т, 2H), 3,59 (т, 2H), 3,69 (т, 2H), 7,05 (с, 1H), 7,13 (д, 1H), 7,21 (д, 1H), 7,50 (с, 1H), 8,06 (с, 1H).

INT-42: 2-(5-хлортиофен-2-ил)-2-(1-(3-метил-1H-3 λ^4 -имидазол-1-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил йодид

Получали с выходом 90% по способу, использованному при получении INT-4, за 5 ч времени реакции при +40°C и в течение ночи при комнатной температуре. $^1\text{H-ЯМР}$ (400 МГц, DMSO-d_6): 2,80 (т, 2H), 2,92 (т, 2H), 3,62 (т, 2H), 3,72 (т, 2H), 3,92 (с, 3H), 7,14 (д, 1H), 7,22 (д, 1H), 7,87 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 9,57 (с, 1H).

Получение INT-44 и INT-46



INT-43: Получали согласно общему способу А с получением трет-бутил-4-[(5-хлорпиперидин-2-ил)(циано)метил]пиперидин-1-карбоксилата с выходом 36% в виде оранжевого масла. $^1\text{H-ЯМР}$ (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 8,58 (д, 1H), 7,77-7,70 (м, 1H), 7,45 (д, 1H), 3,63 (т, 2H), 3,49 (т, 2H), 2,85-2,76 (м, 4H), 1,48 (с, 9H). m/z (ES+) 334,2 (M+H) $^+$.

INT-44: Получали согласно общему способу В с получением 2-(5-хлорпиперидин-2-ил)-2-(пиперидин-4-илиден)ацетонитрила дигидрохлорида с выходом 84% в виде бежевого твердого вещества. $^1\text{H-ЯМР}$ (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 9,52 (с, 2H), 8,73 (д, 1H), 8,08 (дд, 1H), 7,62 (д, 1H), 6,44 (с, 1H), 3,36-3,27 (м, 2H), 3,18-3,09 (м, 2H), 2,98 (т, 2H), 2,89 (т, 2H). m/z (ES+) 234,1 (M+H) $^+$.

INT-45: 2-(1-(1H-имидазол-1-карбонил)пиперидин-4-илиден)-2-(5-хлорпиперидин-2-ил)ацетонитрил

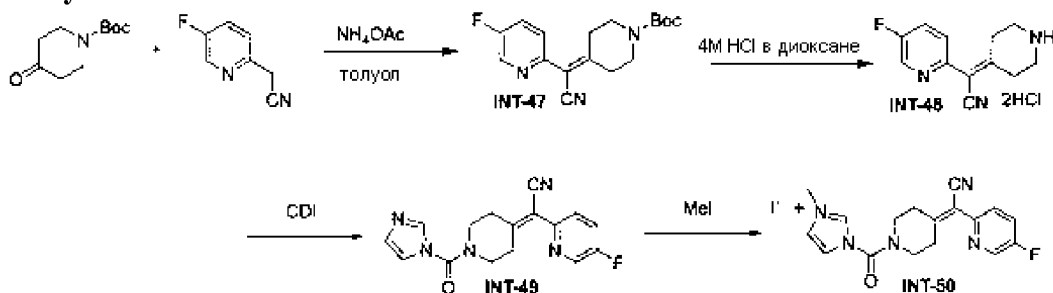
Получали с выходом 87% по способу, использованному при получении INT-3. $^1\text{H-ЯМР}$ (400 МГц, DMSO-d_6): 2,83 (т, 2H), 2,92 (т, 2H), 3,56 (т, 2H), 3,73 (т, 2H), 7,05 (с, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,59 (д, 1H), 8,07 (м, 2H), 8,74 (д, 1H).

INT-46: 1-(4-((5-хлорпиперидин-2-ил)(циано)метил)пиперидин-1-карбонил)-3-метил-1H-имидазол-3-ий йодид

Получали с выходом 93% по способу, использованному при получении INT-4. $^1\text{H-ЯМР}$ (400 МГц, DMSO-d_6): 2,90 (т, 2H), 2,96 (т, 2H), 3,59 (м, 2H), 3,76 (м, 2H), 3,92 (с, 3H),

7,61 (д, 1H), 7,87 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 8,10 (дд, 1H), 8,74 (д, 1H), 9,58 (с, 1H).

Получение INT-48 и INT-50



INT-47: Смесь 2-(5-фторпиридин-2-ил)ацетонитрила (2,48 г, 100 мол.%), трет-бутил-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (3,71 г, 102 мол.%) и ацетата аммония (2,89 г, 205 мол.%) в толуоле (17 мл) нагревали при 100°C в течение 8 ч. Реакционной смеси давали возможность остыть, затем концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией (10-50% EtOAc в гексане), с получением трет-бутил-4-[циано(5-фторпиридин-2-ил)метиле]пиперидин-1-карбоксилата (3,34 г, 58%) в виде желтого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8,49 (д, 1H), 7,54-7,42 (м, 2H), 3,63 (т, 2H), 3,49 (т, 2H), 2,81 (т, 2H), 2,79-2,72 (м, 2H), 1,48 (с, 9H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃) δ м.д. -126,18. *m/z* (ES+) 318,2 (M+H)⁺.

INT-48: К раствору INT-47 (3,63 г, 100 мол.%) в DCM (8 мл) добавляли 4M HCl в диоксане (11 мл), затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем добавляли 4M HCl в диоксане (6 мл) с последующим добавлением DCM (5 мл) и MeOH (3 мл), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток растворяли в небольшом количестве MeOH и разбавляли МТВЕ. Образовавшийся осадок собирали и сушили с получением 2-(5-фторпиридин-2-ил)-2-(пиперидин-4-илиден)ацетонитрила дигидрохлорида (2,96 г, 89%) в виде бледно-оранжевого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 9,55 (с, 1H), 8,69 (д, 1H), 7,88 (тд, 1H), 7,66 (дд, 1H), 7,35 (с, 1H), 3,35-3,26 (м, 2H), 3,15-3,11 (м, 2H), 2,97 (т, 2H), 2,86 (т, 2H). ¹⁹F-ЯМР (376 МГц, DMSO) δ м.д. -126,38. *m/z* (ES+) 218,2 (M+H)⁺.

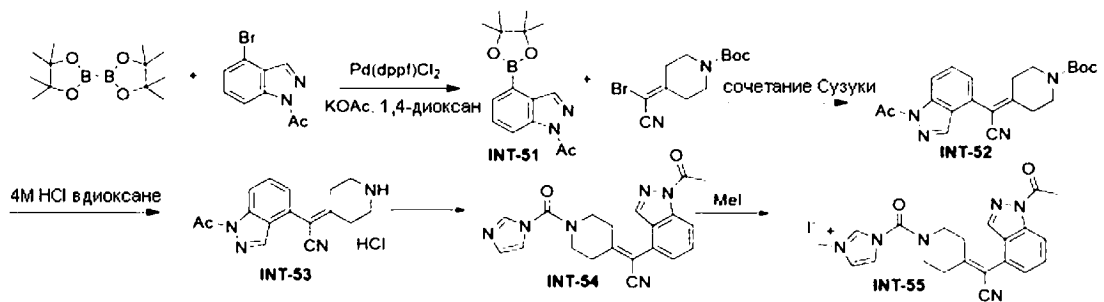
INT-49: 2-(1-(1H-имидазол-1-карбонил)пиперидин-4-илиден)-2-(5-фторпиридин-2-ил)ацетонитрил

Получали с выходом 71% по способу, использованному при получении INT-3. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,80 (м, 2H), 2,92 (м, 2H), 3,56 (м, 2H), 3,73 (м, 2H), 7,05 (с, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,63 (д, 1H), 7,87 (д, 1H), 8,07 (с, 1H), 8,69 (с, 1H).

INT-50: 2-(5-фторпиридин-2-ил)-2-(1-(3-метил-1H-3λ⁴-имидазол-1-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил йодид

Получали с выходом 86% по способу, использованному при получении INT-4, за 3 ч времени реакции. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,86 (м, 2H), 2,95 (м, 2H), 3,59 (м, 2H), 3,76 (м, 2H), 3,92 (с, 3H), 7,76 (м, 1H), 7,90 (м, 2H), 8,04 (с, 1H), 8,70 (д, 1H), 9,58 (с, 1H).

Получение INT-53 и INT-55



INT-51: Получали согласно общему способу В с получением 1-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-1-ил]этан-1-она с выходом 57% в виде почти белого порошка. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 8,59-8,51 (м, 2H), 7,82 (д, 1H), 7,53 (т, 1H), 2,78 (с, 3H), 1,43 (с, 12H).

INT-52: Получали согласно общему способу D с получением трет-бутил-4-[(1-ацетил-1H-индазол-4-ил)(циано)метил]пиперидин-1-карбоксилата с выходом 84% в виде почти белой пены. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 8,50 (д, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,59 (дд, 1H), 7,22 (д, 1H), 3,68 (т, 2H), 3,41 (т, 2H), 2,87 (т, 2H), 2,81 (с, 3H), 2,33 (т, 2H), 1,48 (с, 9H). m/z (ES+) 281,2 (M-Woc+H) $^+$.

INT-53: Получали согласно общему способу В с получением 2-(1-ацетил-1H-индазол-4-ил)-2-(пиперидин-4-илиден)ацетонитрила гидрохлорида с выходом 93% в виде бесцветного твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д. 9,25 (с, 2H), 8,57 (д, 1H), 8,40 (д, 1H), 7,73 (дд, 1H), 7,43 (дд, 1H), 3,39 (т, 2H), 3,09 (т, 2H), 3,01 (т, 2H), 2,75 (с, 3H), 2,46 (т, 2H). m/z (ES+) 281,1 (M+H) $^+$.

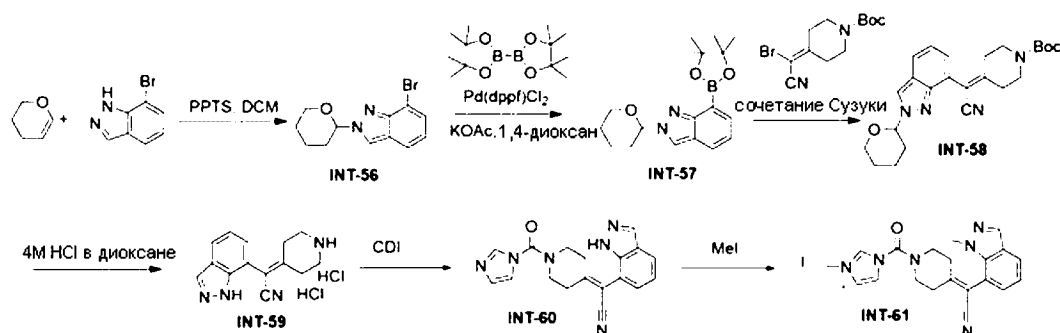
INT-54: 2-(1-(1H-имидазол-1-карбонил)пиперидин-4-илиден)-2-(1-ацетил-1H-индазол-4-ил)ацетонитрил

Получали с выходом 83% по способу, использованному при получении INT-3, за 3 ч времени реакции. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): 2,43 (т, 2H), 2,75 (с, 3H), 2,96 (т, 2H), 3,50 (т, 2H), 3,80 (т, 2H), 7,05 (с, 1H), 7,42 (д, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,70-7,76 (м, 1H), 8,06 (с, 1H), 8,39 (д, 1H), 8,53 (с, 1H).

INT-55: 2-(1-ацетил-1H-индазол-4-ил)-2-(1-(3-метил-1H-3 λ^4 -имидазол-1-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил йодид

Получали с выходом 91% по способу, использованному при получении INT-4, за 7 ч времени реакции при +40°C и в течение ночи при комнатной температуре. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): 2,46 (т, 2H), 2,75 (с, 3H), 3,00 (т, 2H), 3,53 (т, 2H), 3,83 (т, 2H), 3,92 (с, 3H), 7,43 (д, 1H), 7,70-7,80 (м, 1H), 7,86 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 8,40 (д, 1H), 8,54 (с, 1H), 9,58 (с, 1H).

Получение INT-59 и INT-61



INT-56: Раствор 7-бром-1H-индазола (1,31 г, 100 мол.%), 3,4-дигидро-2H-пирана (1,2 мл, 200 мол.%) и п-толуолсульфоната пиридиния (0,17 г, 100 мол.%) в DCM (5 мл) перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, добавляли воду (50 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (3 × 50 мл). Объединенные органические слои сушили с помощью сульфата натрия, концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией (3-40% EtOAc в гексанах), с получением 7-бром-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазола (27%) в виде почти белого твердого вещества и 7-бром-2-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-2H-индазола (71%) в виде бесцветного масла, каждый из которых использовали на следующей стадии без очистки.

7-бром-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол: ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8,05 (с, 1H), 7,68 (дд, 1H), 7,59 (дд, 1H), 7,02 (т, 1H), 6,53 (дд, 1H), 4,11-3,98 (м, 1H), 3,90-3,74 (м, 1H), 2,80-2,58 (м, 1H), 2,25-2,07 (м, 2H), 1,90-1,57 (м, 3H). *m/z* (ES+) 281,1/283,1 (M+H)⁺.

7-бром-2-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-2H-индазол: ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8,27 (с, 1H), 7,63 (дд, 1H), 7,50 (дд, 1H), 6,93 (дд, 1H), 5,77 (дд, 1H), 4,23-4,07 (м, 1H), 3,84-3,70 (м, 1H), 2,36-2,24 (м, 1H), 2,14-1,94 (м, 2H), 1,95-1,38 (м, 3H). *m/z* (ES+) 281,1/283,1 (M+H)⁺.

INT-57: Получали согласно общему способу E с получением 2-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2H-индазола с выходом 76% в виде желтого твердого вещества, который использовали на следующей стадии без очистки. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8,18 (с, 1H), 7,82 (дд, 1H), 7,77 (дд, 1H), 7,07 (дд, 1H), 5,82 (дд, 1H), 4,21-4,07 (м, 1H), 3,83-3,72 (м, 1H), 2,32-2,19 (м, 1H), 2,12-2,01 (м, 2H), 1,86-1,57 (м, 3H), 1,41 (с, 12H).

INT-58: Получали согласно общему способу D с получением трет-бутил-4-{циано[2-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-2H-индазол-7-ил]метилена}пиперидин-1-карбоксилата с выходом 74% в виде оранжевой смолы. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8,22 (с, 1H), 7,70 (дд, 1H), 7,21 (д, 1H), 7,09 (дд, 1H), 5,70 (дд, 1H), 4,16-4,08 (м, 1H), 3,82-3,72 (м, 1H), 3,71-3,63 (м, 2H), 3,46 (т, 2H), 2,85 (т, 2H), 2,32 (т, 2H), 2,26-2,20 (м, 1H), 2,15-2,05 (м, 2H), 1,82-1,63 (м, 3H), 1,23 (с, 9H). *m/z* (ES+) 423,4 (M+H)⁺.

INT-59: К перемешиваемому раствору INT-58 (623 мг, 100 мол.%) в DCM (2 мл) при 0°C добавляли 4M HCl в диоксане (1,3 мл, 384 мол.%). Через 10 мин добавляли MeOH (1,5 мл) и смесь перемешивали при 20°C в течение 18 ч. Добавляли МТВЕ и твердое

вещество отфильтровывали и сушили с получением 2-(1H-индазол-7-ил)-2-(пиперидин-4-илиден)ацетонитрила дигидрохлорида (284 мг, 69%) в виде почти белого порошка. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ м.д. 9,49 (с, 2H), 8,20 (с, 1H), 7,87 (дд, 1H), 7,33 (дд, 1H), 7,21 (дд, 1H), 7,13-6,04 (ушир.с, 2H), 3,43-3,30 (м, 2H), 3,11-3,03 (м, 2H), 3,03-2,96 (м, 2H), 2,34 (т, 2H). m/z (ES+) 239,2 (M+H) $^+$.

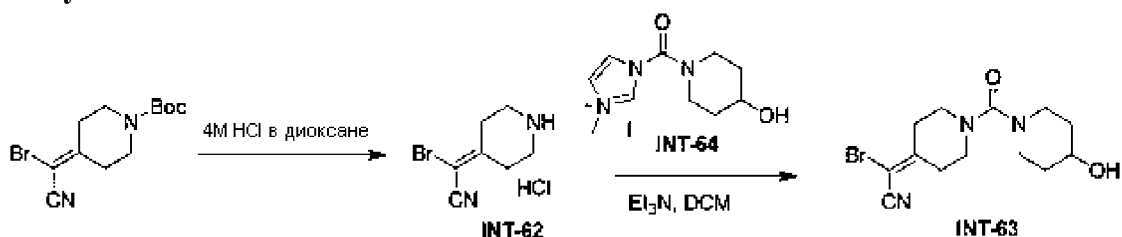
INT-60: 2-(1-(1H-имидазол-1-карбонил)пиперидин-4-илиден)-2-(1H-индазол-7-ил)ацетонитрил

Получали с выходом 96% по способу, использованному при получении INT-3. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 2,30 (т, 2H), 2,93 (т, 2H), 3,49 (т, 2H), 3,79 (т, 2H), 7,04 (с, 1H), 7,21 (т, 1H), 7,31 (д, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,86 (д, 1H), 8,06 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 13,29 (с, 1H).

INT-61: 1-(4-(циано(1-метил-1H-индазол-7-ил)метилден)пиперидин-1-карбонил)-3-метил-1H-3 λ^4 -имидазол-1-ий йодид

Получали с выходом 98% по способу, использованному при получении INT-4. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 2,46 (т, 2H), 2,97 (т, 2H), 3,57 (м, 2H), 3,77 (м, 2H), 3,92 (с, 3H), 4,20 (с, 3H), 7,12 (т, 1H), 7,22 (м, 1H), 7,81 (д, 1H), 7,86 (м, 1H), 8,04 (м, 1H), 8,47 (с, 1H), 9,57 (с, 1H).

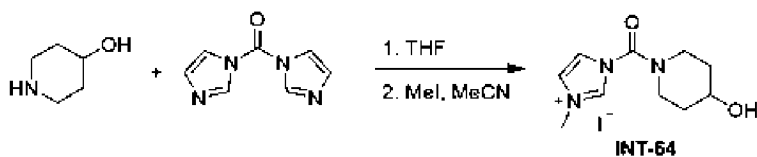
Получение INT-63



INT-62: Получали согласно общему способу С с получением 2-бром-2-(пиперидин-4-илиден)ацетонитрила гидрохлорида с выходом 87% в виде бесцветного порошка. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ м.д. 9,40 (с, 2H), 3,20 (дт, 4H), 2,82 (т, 2H), 2,74 (т, 2H). m/z (ES+) 203,0/205,0 (M+H) $^+$.

INT-63: Получали из INT-62 и INT-64 по способу получения соединения 3 с получением 2-бром-2-[1-(4-гидроксипиперидин-1-карбонил)пиперидин-4-илиден]ацетонитрила с выходом 50% в виде коричневого твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 3,93-3,83 (м, 1H), 3,59 (дт, 2H), 3,38-3,30 (м, 4H), 3,02 (ддд, 2H), 2,72-2,65 (м, 2H), 2,63-2,55 (м, 2H), 1,95-1,85 (м, 2H), 1,57-1,47 (м, 2H). m/z (ES+) 328,0/330,0 (M+H) $^+$.

INT-64: 1-(4-гидроксипиперидин-1-карбонил)-3-метил-1H-имидазол-3-ий йодид

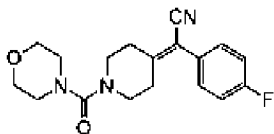


Перемешиваемый раствор пиперидин-4-ола (2,00 г, 100 мол.%) и карбонилдиимидазола (3,21 г, 100 мол.%) в THF (25 мл) нагревали с обратным

холодильником в течение 18 ч, затем давали возможность остыть. Растворитель концентрировали при пониженном давлении с получением 1-(1H-имидазол-1-карбонил)пиперидин-4-ола в виде бесцветного вязкого масла (5,23 г). Этот промежуточный продукт растворяли в MeCN (20 мл), добавляли йодметан (2,5 мл, 400 мол.%) и реакционную смесь перемешивали в герметичном сосуде в течение 24 ч. Летучие компоненты концентрировали при пониженном давлении с получением 1-(4-гидроксипиперидин-1-карбонил)-3-метил-1H-имидазол-3-ий йодида (5,40 г) в виде оранжевого масла, который использовали на следующей стадии без очистки. m/z (ES+) 210 M⁺.

Соединение 1

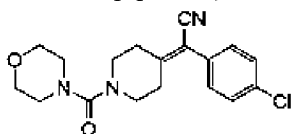
2-(4-фторфенил)-2-(1-(морфолин-4-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил



INT-2 (50,0 мг, 100 мол.%) растворяли в сухом дихлорметане (DCM) (2 мл). Добавляли 4-морфолинкарбонилхлорид (26 мкл, 110 мол.%) и триэтиламин (83 мкл, 300 мол.%). Перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM (5 мл) и промывали 0,25 н. HCl (3×5 мл), 0,1 н. NaOH (3×5 мл), водой (3×5 мл) и насыщенным соевым раствором (3×5 мл). Сушили над сульфатом натрия. Неочищенный продукт очищали тритурированием с гептаном. Выход составлял 80%. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): 2,38 (т, 2H), 2,70 (т, 2H), 3,16 (м, 4H), 3,21 (т, 2H), 3,38 (т, 2H), 3,57 (м, 4H), 7,29-7,33 (м, 2H), 7,39-7,43 (м, 2H).

Соединение 2

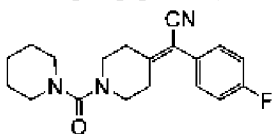
2-(4-хлорфенил)-2-(1-(морфолин-4-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил



Соединение 2 синтезировали с выходом 81% с помощью способа, использованного при получении соединения 1, путем использования INT-6 и 4-морфолинкарбонилхлорида в качестве исходных материалов за 4 ч времени реакции. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): 2,40 (т, 2H), 2,70 (т, 2H), 3,16 (м, 4H), 3,22 (т, 2H), 3,39 (т, 2H), 3,57 (м, 4H), 7,38-7,40 (м, 2H), 7,53-7,55 (м, 2H).

Соединение 3

2-(4-фторфенил)-2-(1-(пиперидин-1-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил

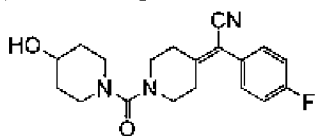


INT-4 (70 мг, 100 мол.%) растворяли в сухом DCM (2 мл). Добавляли пиперидин (19 мкл, 120 мол.%) и триэтиламин (43 мкл, 200 мол.%). Перемешивали при комнатной

температуре в атмосфере азота в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM (8 мл) и промывали водой (1×5 мл), 0,5 н. HCl (2×5 мл), водой (1×5 мл) и насыщенным соевым раствором (1×10 мл). Сушили над сульфатом натрия с последующей очисткой хроматографией с получением 19 мг продукта. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): 1,47 (м, 6H), 2,38 (м, 2H), 2,68 (м, 2H), 3,13 (м, 6H), 3,35 (м, 2H), 7,30 (м, 2H), 7,40 (м, 2H).

Соединение 4

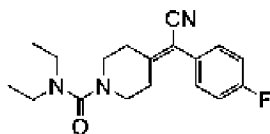
2-(4-фторфенил)-2-(1-(4-гидроксипиперидин-1-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил



Соединение 4 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 3, с выходом 59% при использовании INT-4 и пиперидин-4-ола в качестве исходных материалов за 3 ч времени реакции. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): 1,33 (м, 2H), 1,72 (м, 2H), 2,38 (с, 2H), 2,69 (с, 2H), 2,88 (м, 2H), 3,18 (с, 2H), 3,45 (м, 4H), 3,62 (с, 1H), 4,70 (с, 1H), 7,30 (м, 2H), 7,41 (м, 2H).

Соединение 5

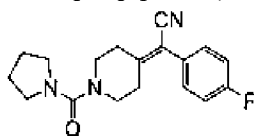
4-(циано(4-фторфенил)метил)-N,N-диэтилпиперидин-1-карбоксамид



Соединение 5 синтезировали с выходом 59% с помощью способа, использованного при получении соединения 3, при использовании INT-4 и диэтиламина в качестве исходных материалов за 3 ч времени реакции. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): 1,05 (м, 6H), 2,37 (м, 2H), 2,70 (м, 2H), 3,14 (м, 6H), 3,30 (м, 2H), 7,31 (м, 2H), 7,41 (м, 2H).

Соединение 6

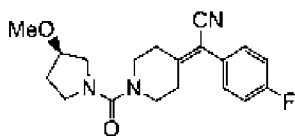
2-(4-фторфенил)-2-(1-(пирролидин-1-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил



Соединение 6 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 3, с количественным выходом при использовании INT-4 и пирролидина в качестве исходных материалов за 1 ч времени реакции. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): 1,75 (м, 4H), 2,38 (м, 2H), 2,69 (м, 2H), 3,22 (м, 2H), 3,28 (м, 4H), 3,39 (м, 2H), 7,31 (м, 2H), 7,41 (м, 2H).

Соединение 7

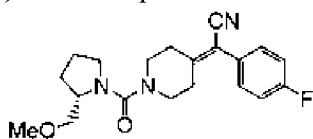
(R)-2-(4-фторфенил)-2-(1-(3-метокси-пирролидин-1-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил



Соединение 7 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 3, с выходом 64% при использовании INT-4 и (3R)-3-метоксипирролидина гидрохлорида в качестве исходных материалов. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): 1,78-1,93 (м, 2H), 2,37 (с, 2H), 2,67 (с, 2H), 3,18-3,49 (м, 11H), 3,90 (м, 1H), 7,31 (м, 2H), 7,41 (м, 2H).

Соединение 8

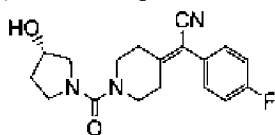
(S)-2-(4-фторфенил)-2-(1-(2-(метоксиметил)пирролидин-1-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил



Соединение 8 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 3, с выходом 73% при использовании INT-4 и (S)-(+)-2-(метоксиметил)пирролидина в качестве исходных материалов. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): 1,61-1,68 (м, 2H), 1,85 (м, 1H), 1,99 (м, 1H), 2,30 (м, 1H), 2,46 (м, 1H), 2,59 (м, 1H), 2,76 (м, 1H), 3,16 (м, 2H), 3,23 (с, 3H), 3,28 -3,46 (м, 6H), 4,06 (м, 1H), 7,30 (дд, 2H), 7,41 (дд, 2H).

Соединение 9

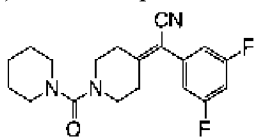
(S)-2-(4-фторфенил)-2-(1-(3-гидроксипирролидин-1-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил



Соединение 9 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 3, с выходом 79% при использовании INT-4 и (S)-3-гидроксипирролидина в качестве исходных материалов. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): 1,72 (м, 1H), 1,82 (м, 1H), 2,37 (м, 2H), 2,69 (м, 2H), 3,08 (д, 1H), 3,19-3,28 (м, 3H), 3,38-3,51 (м, 5H), 4,21 (д, 1H), 7,30 (дд, 2H), 7,41 (дд, 2H).

Соединение 10

2-(3,5-дифторфенил)-2-(1-(пиперидин-1-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил

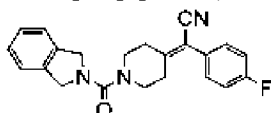


INT-10 (50 мг, 100 мол.%) растворяли в тетрагидрофуране (THF) (3 мл) и воде (1 мл). Добавляли 3,5-дифторфенилбороновую кислоту (40 мг, 150 мол.%), Cs_2CO_3 (157 мг, 300 мол.%) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (12 мг, 10 мол.%). Перемешивали при 90°C в атмосфере азота в

течение 1,5 ч. Растворитель выпаривали и добавляли этилацетат (10 мл). Реакционную смесь промывали водой (2×5 мл) и насыщенным соевым раствором (1×5 мл) и высушивали над сульфатом натрия. Выход составлял 35% после хроматографической очистки и тритурирования с гептаном. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): 1,47 (м, 4H), 1,53 (м, 2H), 2,40 (т, 2H), 2,69 (т, 2H), 3,13 (м, 4H), 3,19 (т, 2H), 3,33 (м, 2H), 7,13-7,19 (м, 2H), 7,30-7,38 (м, 1H).

Соединение 11

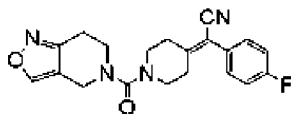
2-(4-фторфенил)-2-(1-(изоиндолин-2-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил



Соединение 11 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 3, с выходом 80% при использовании INT-4 и изоиндолина в качестве исходных материалов, неочищенный продукт очищали тритурированием с метанолом. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 2,54 (м, 2H), 2,88 (м, 2H), 3,36 (м, 2H), 3,56 (м, 2H), 4,81 (с, 4H), 7,12 (дд, 2H), 7,26 (м, 6H). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): 2,40 (с, 2H), 2,77 (с, 2H), 3,30 (с, 2H), 3,49 (с, 2H), 4,74 (с, 4H), 7,32 (ушир. с, 6H), 7,43 (с, 2H).

Соединение 12

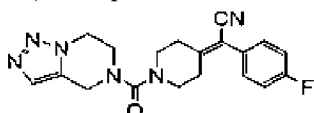
2-(4-фторфенил)-2-(1-(4,5,6,7-тетрагидроизоксазоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил



Соединение 12 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 3, с выходом 71% при использовании INT-4 и 4,5,6,7-тетрагидроизоксазоло[4,3-с]пиридин × HCl (150 мол.%) в качестве исходных материалов, неочищенный продукт очищали тритурированием со смесью DCM и гептана. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): 2,41 (с, 2H), 2,72 (с, 2H), 2,86 (с, 2H), 3,25 (с, 2H), 3,44 (с, 4H), 4,30 (с, 2H), 7,31 (м, 2H), 7,41 (с, 2H), 8,67 (с, 1H).

Соединение 13

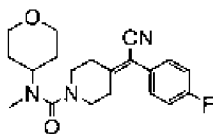
2-(4-фторфенил)-2-(1-(4,5,6,7-тетрагидро-[1,2,3]триазоло[1,5-а]пиразин-5-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил



Соединение 13 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 3, с выходом 59% при использовании INT-4 и 4,5,6,7-тетрагидро-1,2,3-триазоло[1,5-а]пиразина (150 мол.%) в качестве исходных материалов за 3 ч времени реакции, неочищенный продукт очищали тритурированием со смесью DCM и гептана. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): 2,43 (с, 3H), 2,73 (с, 2H), 3,47 (с, 3H), 3,67 (с, 2H), 4,43 (с, 2H), 4,53 (с, 2H), 7,32 (с, 2H), 7,41 (с, 2H), 7,59 (с, 1H).

Соединение 14

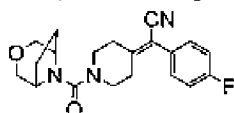
4-(циано(4-фторфенил)метил)-N-метил-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиперидин-1-карбоксамид



Соединение 14 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 3, с выходом 44% при использовании INT-4 и метил-(тетрагидропиран-4-ил)-амина HCl (150 мол.%) в качестве исходных материалов за 3 ч времени реакции, неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): 0,86 (т, 1H), 1,24 (м, 2H), 1,53 (д, 2H), 1,73 (м, 2H), 2,39 (т, 2H), 2,69 (с, 3H), 2,72 (с, 1H), 3,15 (т, 2H), 3,31 (м, 1H), 3,36 (с, 1H), 3,73 (м, 1H), 3,90 (м, 2H), 7,30 (дд, 2H), 7,40 (м, 2H).

Соединение 15

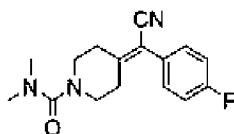
2-(1-(3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбонил)пиперидин-4-илиден)-2-(4-фторфенил)ацетонитрил



Соединение 15 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 3, с выходом 83% при использовании INT-4 и 3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октана, HCl (150 мол.%) в качестве исходных материалов за 1,5 ч времени реакции, неочищенный продукт очищали тритурированием с гептаном. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): 1,72-1,80 (м, 4H), 2,39 (т, 2H), 2,70 (т, 2H), 3,33 (м, 2H), 3,48-3,51 (м, 4H), 3,60 (с, 1H), 3,63 (с, 1H), 3,84 (ушир. с, 2H), 7,31 (м, 2H), 7,41 (м, 2H).

Соединение 16

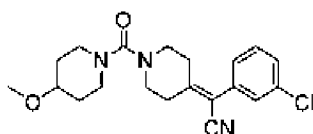
4-(циано(4-фторфенил)метил)-N,N-диметилпиперидин-1-карбоксамид



Соединение 16 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 3, с выходом 97% при использовании INT-4 и диметиламингидрохлорида (200 мол.%) в качестве исходных материалов за 1,5 ч времени реакции, неочищенный продукт очищали тритурированием с гептаном. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): 2,38 (т, 2H), 2,69 (т, 2H), 3,16 (т, 2H), 3,33 (с, 2H), 2,75 (с, 6H), 7,30 (м, 2H), 7,40 (м, 2H).

Соединение 17

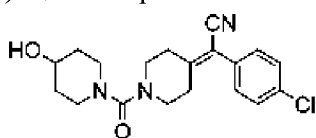
2-(3-хлорфенил)-2-(1-(4-метоксипиперидин-1-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил



Соединение 17 синтезировали в виде чистого масла с помощью способа, использованного при получении соединения 3, с выходом 99% при использовании INT-30 и 4-метоксипиперидина (150 мол.%) в качестве исходных материалов за 2 ч времени реакции. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 1,38 (т, 2H), 1,82 (м, 2H), 2,39 (т, 2H), 2,69 (т, 2H), 2,93 (т, 2H), 3,19 (т, 2H), 3,24 (с, 3H), 3,31-3,42 (м, 5H), 7,33 (м, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,50 (м, 2H).

Соединение 18

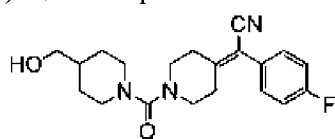
2-(4-хлорфенил)-2-(1-(4-гидроксипиперидин-1-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил



Соединение 18 синтезировали с выходом 96% в виде белого твердого вещества с помощью способа, использованного при получении соединения 3, с 400 мол.% триэтиламина, используя INT-8 и пиперидин-4-ол (150 мол.%) в качестве исходных материалов за 90 мин времени реакции при комнатной температуре, неочищенный продукт очищали тритурированием с гептаном:DCM (об./об. 5:0,5). ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 1,33 (м, 2H), 1,71 (м, 2H), 2,39 (дд, 2H), 2,69 (дд, 2H), 2,88 (дд, 2H), 3,18 (дд, 2H), 3,35 (с, 2H), 3,44 (м, 2H), 3,61 (м, 1H), 4,69 (д, 1H), 7,39 (д, 2H), 7,54 (д, 2H).

Соединение 19

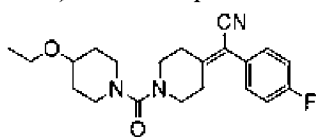
2-(4-фторфенил)-2-(1-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил



Соединение 19 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 3, с выходом 75% при использовании INT-4 и пиперидин-4-илметанола в качестве исходных материалов за 3 ч времени реакции. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 1,03-1,11 (м, 2H), 1,52 (м, 1H), 1,60-1,66 (м, 2H), 2,38 (т, 2H), 2,69-2,74 (м, 4H), 3,17 (т, 2H), 3,25 (т, 2H), 3,33 (м, 2H), 3,59-3,63 (м, 2H), 4,47 (с, 1H), 7,30 (м, 2H), 7,41 (м, 2H).

Соединение 20

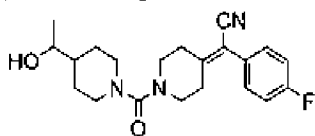
2-(1-(4-этоксипиперидин-1-карбонил)пиперидин-4-илиден)-2-(4-фторфенил)ацетонитрил



Соединение 20 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 3, с выходом 56% при использовании INT-4 и 4-этоксипиперидина в качестве исходных материалов за 2 ч времени реакции. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 1,10 (т, 3H), 1,33-1,40 (м, 2H), 1,80-1,82 (м, 2H), 2,37 (т, 2H), 2,68 (т, 2H), 2,88-2,93 (м, 2H), 3,18 (т, 2H), 3,33 (т, 2H), 3,40-3,49 (м, 5H), 7,28-7,33 (м, 2H), 7,39-7,43 (м, 2H).

Соединение 21

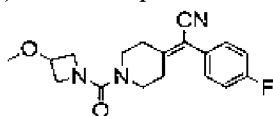
2-(4-фторфенил)-2-(1-(4-(1-гидроксиэтил)пиперидин-1-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил



Соединение 21 синтезировали в виде чистого масла с помощью способа, использованного при получении соединения 3, с выходом 87% при использовании INT-4 и 1-(пиперидин-4-ил)этан-1-ола (150 мол.%) в качестве исходных материалов за 1 ч времени реакции. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 1,03 (с, 3H), 1,12-1,31 (м, 4H), 1,52 (д, 1H), 1,74 (д, 1H), 2,38 (с, 2H), 2,69 (с, 4H), 3,18 (с, 2H), 3,35 (с, 2H), 3,63 (д, 2H), 4,39 (с, 1H), 7,30 (ушир. с, 2H), 7,41 (ушир. с, 2H).

Соединение 22

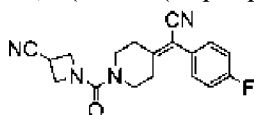
2-(4-фторфенил)-2-(1-(3-метоксиазетидин-1-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил



Соединение 22 синтезировали в виде чистого масла с помощью способа, использованного при получении соединения 3, с выходом 84% при использовании INT-4 и 3-гидрокси-3-метилазетидина, HCl (150 мол.%) в качестве исходных материалов за 90 мин времени реакции. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 2,35 (м, 2H), 2,66 (м, 2H), 3,19 (с, 3H), 3,26 (м, 2H), 3,43 (м, 2H), 3,74 (м, 2H), 4,08 (м, 3H), 7,31 (м, 2H), 7,40 (м, 2H).

Соединение 23

1-(4-(циано(4-фторфенил)метил)пиперидин-1-карбонил)азетидин-3-карбонитрил

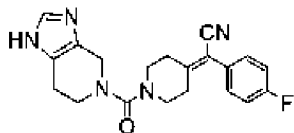


Соединение 23 синтезировали в виде чистого масла с помощью способа, использованного при получении соединения 3, с выходом 82% при использовании INT-4 и азетидин-3-карбонитрила, HCl (150 мол.%) в качестве исходных материалов за 60 мин времени реакции. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 2,35 (м, 2H), 2,67 (м, 2H), 3,27 (м, 2H), 3,44 (м, 2H), 3,74 (м, 1H), 4,07 (дд, 2H), 4,18 (дд, 2H), 7,31 (дд, 2H), 7,40 (м, 2H).

Соединение 24

2-(4-фторфенил)-2-(1-(4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-5-

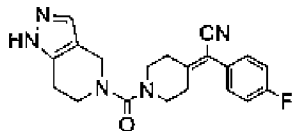
карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил



Соединение 24 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 3, с выходом 34% при использовании INT-4 и 4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазол[4,5-с]-пиридина диHCl (150 мол.%) в качестве исходных материалов за 7 ч при 50°C, и затем в течение ночи при комнатной температуре. Неочищенный маслянистый продукт очищали хроматографией с последующим совместным выпариванием с DCM и гептаном с получением белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): 2,41 (м, 2H), 2,66 (м, 2H), 2,72 (м, 2H), 3,23 (м, 2H), 3,44-3,46 (м, 4H), 4,18 (ушир. с, 2H), 7,31 (дд, 2H), 7,42 (м, 2H), 7,48 (с, 1H), 11,84 (ушир. с, 1H).

Соединение 25

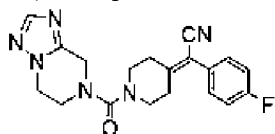
2-(4-фторфенил)-2-(1-(4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил



Соединение 25 синтезировали в виде чистого масла с помощью способа, использованного при получении соединения 3, с выходом 70% при использовании INT-4 и 4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридина (150 мол.%) в качестве исходных материалов, перемешивая в течение ночи при комнатной температуре. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): 2,41 (с, 2H), 2,72 (с, 4H), 3,23 (с, 2H), 3,42 (м, 4H), 4,24 (с, 2H), 7,31 (с, 2H), 7,41 (ушир. с, 3H), 12,48 (с, 1H).

Соединение 26

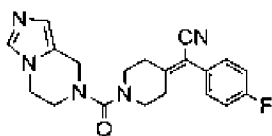
2-(4-фторфенил)-2-(1-(5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-7-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил



Соединение 26 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 3, используя THF в качестве растворителя, с выходом 37% при использовании INT-4 и 5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразина (150 мол.%) в качестве исходных материалов, перемешивая 6 ч при комнатной температуре. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): 2,41 (дд, 2H), 2,74 (дд, 2H), 3,30 (м, 2H), 3,48 (дд, 2H), 3,70 (дд, 2H), 4,21 (дд, 2H), 4,50 (с, 2H), 7,32 (дд, 2H), 7,42 (м, 2H), 7,96 (с, 1H).

Соединение 27

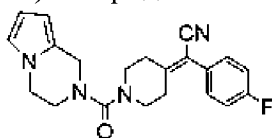
2-(4-фторфенил)-2-(1-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,5-а]пиразин-7-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил



Соединение 27 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 3, используя THF в качестве растворителя, с выходом 62% при использовании INT-4 и 5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,5-а]пиразина (150 мол.%) в качестве исходных материалов, перемешивая 3,5 ч при комнатной температуре. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): 2,43 (м, 2H), 2,74 (м, 2H), 3,35 (м, 2H), 3,47 (м, 2H), 3,65 (м, 2H), 4,30 (м, 2H), 4,51 (м, 2H), 7,32 (м, 2H), 7,45 (м, 3H), 9,05 (с, 1H).

Соединение 28

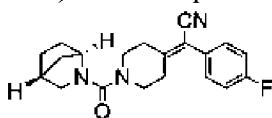
2-(4-фторфенил)-2-(1-(1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-а]пирозин-2-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил



Соединение 28 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 3, используя THF в качестве растворителя, с выходом 28% при использовании INT-4 и 1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-а]пирозина (150 мол.%) в качестве исходных материалов, перемешивая 4 ч при комнатной температуре. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): 2,41 (м, 2H), 2,72 (м, 2H), 3,26 (м, 2H), 3,43 (м, 2H), 3,56 (м, 2H), 3,98 (м, 2H), 4,37 (м, 2H), 5,80 (д, 1H), 5,99 (д, 1H), 6,65 (д, 1H), 7,31 (м, 2H), 7,41 (м, 2H).

Соединение 29

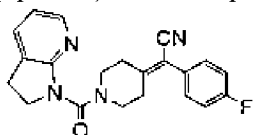
2-(1-((1R,4R)-2-азабицикло[2,2.1]гептан-2-карбонил)пиперидин-4-илиден)-2-(4-фторфенил)ацетонитрил



Соединение 29 синтезировали в виде масла с помощью способа, использованного при получении соединения 3, используя DCM в качестве растворителя, с выходом 99% при использовании INT-4 и 2-азабицикло[2.2.1]гептана (150 мол.%) в качестве исходных материалов, перемешивая 2 ч при комнатной температуре. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): 1,24-1,34 (м, 3H), 1,46 (д, 1H), 1,58 (с, 2H), 1,72 (д, 1H), 2,37 (м, 2H), 2,68 (м, 2H), 2,83 (д, 1H), 3,18-3,40 (м, 5H), 4,00 (с, 1H), 7,20 (м, 2H), 7,40 (м, 2H).

Соединение 30

2-(1-(2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбонил)пиперидин-4-илиден)-2-(4-фторфенил)ацетонитрил

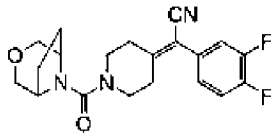


Соединение 30 синтезировали с выходом 14% после хроматографической очистки

с помощью способа, использованного при получении соединения 3, при использовании INT-4 и 2,3-дигидро-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридина в качестве исходных материалов за 6 ч времени реакции. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 2,58 (т, 2H), 2,95 (т, 2H), 3,02 (т, 2H), 3,52 (т, 2H), 3,68 (т, 2H), 3,98 (т, 2H), 6,76 (м, 1H), 7,11 (м, 2H), 7,26 (м, 2H), 7,40 (м, 1H), 8,02 (м, 1H).

Соединение 31

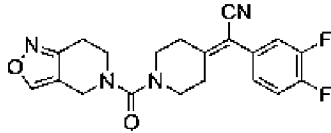
2-(1-(3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбонил)пиперидин-4-илиден)-2-(3,4-дифторфенил)ацетонитрил



Соединение 31 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 3, с выходом 75% при использовании INT-14 и 3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октана, HCl (150 мол.%) в качестве исходных материалов, перемешивая 2 ч при комнатной температуре. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 1,76 (м, 4H), 2,39 (м, 2H), 2,69 (м, 2H), 3,33 (м, 2H), 3,50 (м, 4H), 3,61 (м, 2H), 3,83 (с, 2H), 7,24 (ушир. с, 1H), 7,53 (м, 2H).

Соединение 32

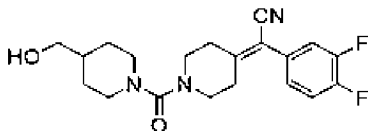
2-(3,4-дифторфенил)-2-(1-(4,5,6,7-тетрагидроизооксазоло[4,3-*c*]пиридин-5-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил



Соединение 32 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 3, с выходом 71% при использовании INT-14 и 4,5,6,7-тетрагидроизооксазоло[4,3-*c*]пиридина, HCl (150 мол.%) в качестве исходных материалов, перемешивая 2,5 ч при комнатной температуре. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 2,41 (м, 2H), 2,72 (м, 2H), 2,86 (м, 2H), 3,26 (м, 2H), 3,45 (м, 4H), 4,30 (с, 2H), 7,24 (ушир. с, 1H), 7,53 (м, 2H), 8,67 (с, 1H).

Соединение 33

2-(3,4-дифторфенил)-2-(1-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил

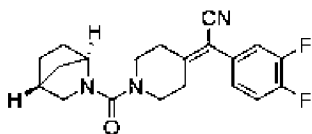


Соединение 33 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 3, с выходом 67% при использовании INT-14 и пиперидин-4-илметанола (150 мол.%) в качестве исходных материалов, перемешивая при комнатной температуре. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 1,08 (м, 2H), 1,51-1,64 (м, 3H), 2,37 (м, 2H),

2,71 (м, 4H), 3,20 (м, 5H), 3,33 (м, 1H), 3,61 (д, 2H), 4,48 (с, 1H), 7,23 (с, 1H), 7,52 (м, 2H).

Соединение 34

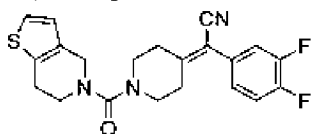
2-(1-((1R,4R)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)пиперидин-4-илиден)-2-(3,4-дифторфенил)ацетонитрил



Соединение 34 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 3, с выходом 99% при использовании INT-14 и 2-азабицикло[2.2.1]гептана (150 мол.%) в качестве исходных материалов, перемешивая в течение 2 ч при комнатной температуре. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 1,33 (д, 2H), 1,47 (д, 1H), 1,59 (м, 2H), 1,73 (д, 1H), 2,30-2,43 (м, 3H), 2,60-2,74 (м, 2H), 2,83 (д, 1H), 3,14-3,29 (м, 2H), 3,36-3,45 (м, 4H), 7,23 (м, 1H), 7,48-7,58 (м, 2H).

Соединение 35

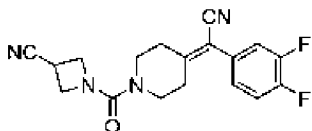
2-(3,4-дифторфенил)-2-(1-(4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-5-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил



Соединение 35 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 3, с выходом 81% при использовании INT-14 и 4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридина, HCl (150 мол.%) в качестве исходных материалов, перемешивая в течение 2 ч при комнатной температуре. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 2,42 (м, 2H), 2,72 (м, 2H), 2,86 (м, 2H), 3,25 (м, 2H), 3,41-3,48 (м, 4H), 4,31 (с, 2H), 6,87 (д, 1H), 7,25 (м, 1H), 7,33 (д, 1H), 7,54 (м, 2H).

Соединение 36

1-(4-(циано(3,4-дифторфенил)метил)пиперидин-1-карбонил)азетидин-3-карбонитрил



Соединение 36 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 3, с выходом 84% при использовании INT-14 и азетидин-3-карбонитрила, HCl (150 мол.%) в качестве исходных материалов, перемешивая в течение 2 ч при комнатной температуре. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 2,36 (м, 2H), 2,67 (м, 2H), 3,27 (м, 2H), 3,43 (м, 2H), 3,74 (м, 1H), 4,07 (т, 2H), 4,19 (т, 2H), 7,24 (м, 1H), 7,49-7,59 (м, 2H).

Соединение 37

2-(1-(3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбонил)пиперидин-4-илиден)-2-(2,4-

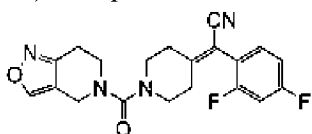
дифторфенил)ацетонитрил



Соединение 37 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 3, с выходом 47% при использовании INT-18 и 3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октана в качестве исходных материалов за 5 ч времени реакции. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 1,70-1,80 (м, 4H), 2,55 (т, 2H), 2,72 (т, 2H), 3,30-3,40 (м, 2H), 3,50 (м, 4H), 3,59-3,63 (м, 2H), 3,84 (м, 2H), 7,22 (м, 1H), 7,40-7,50 (м, 2H).

Соединение 38

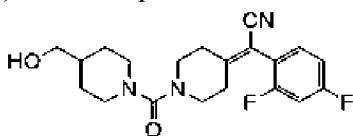
2-(2,4-дифторфенил)-2-(1-(4,5,6,7-тетрагидроизоксазоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил



Соединение 38 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 3, с выходом 92% при использовании INT-18 и 4,5,6,7-тетрагидроизоксазоло[4,3-с]пиридина в качестве исходных материалов за 4 ч времени реакции. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 2,27 (т, 2H), 2,75 (т, 2H), 2,86 (т, 2H), 3,24 (т, 2H), 3,40-3,50 (м, 4H), 4,31 (с, 2H), 7,22 (м, 1H), 7,40-7,55 (м, 2H), 8,67 (с, 1H).

Соединение 39

2-(2,4-дифторфенил)-2-(1-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил

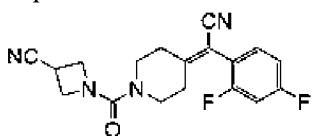


Соединение 39 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 3, с выходом 77% при использовании INT-18 и пиперидин-4-илметанола в качестве исходных материалов за 3 ч времени реакции.

^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 1,02-1,10 (м, 2H), 1,51 (м, 1H), 1,60-1,65 (м, 2H), 2,23 (т, 2H), 2,65-2,75 (м, 4H), 3,16 (т, 2H), 3,24 (т, 2H), 3,35 (м, 2H), 3,58-3,63 (м, 2H), 4,47 (с, 1H), 7,22 (м, 1H), 7,38-7,52 (м, 2H).

Соединение 40

1-(4-(циано(2,4-дифторфенил)метил)пиперидин-1-карбонил)азетидин-3-карбонитрил

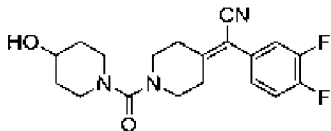


Соединение 40 синтезировали с помощью способа, использованного при

получении соединения 3, с выходом 58% при использовании INT-18 и азетидин-3-карбонитрила в качестве исходных материалов за 3 ч времени реакции. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): 2,21 (т, 2H), 2,69 (т, 2H), 3,26 (т, 2H), 3,44 (т, 2H), 3,69-3,77 (м, 1H), 4,05-4,08 (м, 2H), 4,16-4,20 (м, 2H), 7,22 (м, 1H), 7,40-7,52 (м, 2H).

Соединение 41

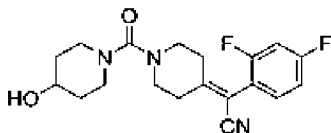
2-(3,4-дифторфенил)-2-(1-(4-гидроксипиперидин-1-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил



Соединение 41 получали из INT-12 и INT-64 (140 мол.%) в присутствии триэтиламина (300 мол.%) в DCM путем перемешивания при комнатной температуре в течение ночи, затем разбавляли DCM и последовательно промывали 1M раствором HCl, насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и насыщенным соевым раствором, затем высушивали (сульфат натрия) и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией (EtOAc в гексанах). Выход продукта был 49% в виде почти белого твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 7,25-7,17 (м, 1H), 7,15-7,09 (м, 1H), 7,05-6,98 (м, 1H), 3,91-3,84 (м, 1H), 3,63-3,56 (м, 2H), 3,45-3,40 (м, 2H), 3,25 (т, 2H), 3,05-2,97 (м, 2H), 2,82-2,76 (м, 2H), 2,48-2,43 (м, 2H), 1,94-1,87 (м, 2H), 1,56-1,46 (м, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3) δ м.д. -135,77 (д, $J=21,2$ Гц), -136,34 (д, $J=21,1$ Гц). m/z (ES+) 362,2 (M+H) $^+$.

Соединение 42

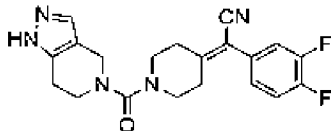
2-(2,4-дифторфенил)-2-(1-(4-гидроксипиперидин-1-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил



Соединение 42 синтезировали с выходом 52% с помощью способа, использованного при получении соединения 41, используя INT-18 и INT-64 в качестве исходных материалов. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 7,35-7,18 (м, 1H), 7,01-6,85 (м, 2H), 3,93-3,83 (м, 1H), 3,65-3,54 (м, 2H), 3,44 (т, 2H), 3,27 (т, 2H), 3,01 (ддд, 2H), 2,85-2,78 (м, 2H), 2,33-2,25 (м, 2H), 1,95-1,86 (м, 2H), 1,56-1,46 (м, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3) δ м.д. -107,36 (д, $J=8,8$ Гц), -108,21 (д, $J=8,8$ Гц). m/z (ES+) 362,2 (M+H) $^+$.

Соединение 43

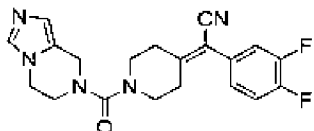
2-(3,4-дифторфенил)-2-(1-(4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил



Соединение 43 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 3, с выходом 63% при использовании INT-14 и 4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридина (150 мол.%) в качестве исходных материалов, перемешивая в течение ночи при комнатной температуре. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 2,41 (т, 2H), 2,72 (м, 4H), 3,24 (т, 2H), 3,39-3,45 (м, 5H), 4,24 (с, 2H), 7,23 (м, 1H), 7,39 (ушир. с, 1H), 7,50-7,59 (м, 2H).

Соединение 44

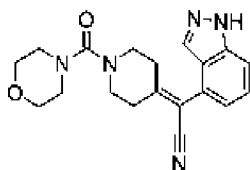
2-(3,4-дифторфенил)-2-(1-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,5-а]пиразин-7-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил



Соединение 44 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 3, с выходом 77% при использовании INT-14 и 5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,5-а]пиразина (150 мол.%) в качестве исходных материалов, перемешивая 4 ч при комнатной температуре. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 2,40 (м, 2H), 2,72 (м, 2H), 3,27 (м, 2H), 3,44 (м, 2H), 3,56 (м, 2H), 4,08 (т, 2H), 4,42 (с, 2H), 6,72 (с, 1H), 7,25 (м, 1H), 7,49-7,59 (м, 3H).

Соединение 45

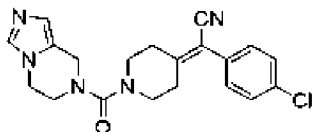
2-(1H-индазол-4-ил)-2-(1-(морфолин-4-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил



Соединение 45 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 1, с выходом 52% при использовании INT-24 и добавлении по каплям морфолин-4-карбонилхлорида (110 мол.%) в качестве исходных материалов, при перемешивании в течение 3 ч при комнатной температуре. Продукт тритурировали со смесью гептан-EtOAc (об./об. 10:1) и метанола. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 2,30 (т, 2H), 2,79 (т, 2H), 3,17 (м, 6H), 3,45 (т, 2H), 3,56 (м, 4H), 7,08 (д, 1H), 7,42 (т, 1H), 7,62 (д, 1H), 8,08 (с, 1H), 13,35 (с, 1H).

Соединение 46

2-(4-хлорфенил)-2-(1-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,5-а]пиразин-7-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил

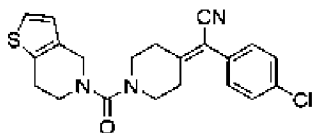


Соединение 46 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 3, с выходом 62% при использовании INT-8 и 5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,5-а]пиразина (150 мол.%) в качестве исходных материалов,

перемешивая 4 ч при комнатной температуре. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 2,42 (т, 2H), 2,73 (т, 2H), 3,27 (м, 2H), 3,44 (м, 2H), 3,55 (т, 2H), 4,08 (т, 2H), 4,42 (с, 2H), 6,72 (с, 1H), 7,38 (д, 2H), 7,54 (д, 2H), 7,59 (с, 1H).

Соединение 47

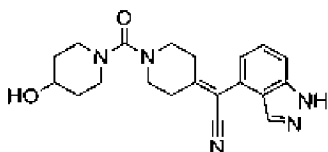
2-(4-хлорфенил)-2-(1-(4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-5-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил



Соединение 47 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 3, с выходом 67% при использовании INT-8 и 4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридина, HCl (150 мол.%) в качестве исходных материалов, перемешивая в течение 2 ч при комнатной температуре. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 2,43 (м, 2H), 2,73 (м, 2H), 2,86 (м, 2H), 3,25 (м, 2H), 3,42 (м, 2H), 3,48 (м, 2H), 4,31 (с, 2H), 6,87 (д, 1H), 7,33 (д, 1H), 7,40 (д, 2H), 7,54 (д, 2H).

Соединение 48

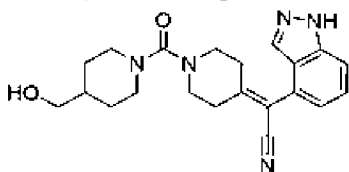
2-(1-(4-гидроксипиперидин-1-карбонил)пиперидин-4-илиден)-2-(1H-индазол-4-ил)ацетонитрил



Соединение 48 синтезировали с выходом 16% с помощью способа, использованного при получении соединения 41, используя INT-24 и INT-64 в качестве исходных материалов. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ м.д. 13,33 (с, 1H), 8,07 (т, 1H), 7,61 (д, 1H), 7,42 (дд, 1H), 7,07 (д, 1H), 4,67 (д, 1H), 3,61 (дкв, 1H), 3,51-3,36 (м, 4H), 3,14 (т, 2H), 2,93-2,82 (м, 2H), 2,78 (т, 2H), 2,29 (т, 2H), 1,70 (д, 2H), 1,39-1,23 (м, 1H). m/z (ES+) 366,2 (M+H) $^+$.

Соединение 49

2-(1-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбонил)пиперидин-4-илиден)-2-(1H-индазол-4-ил)ацетонитрил

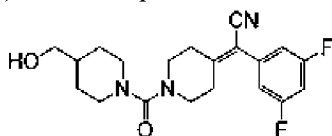


Соединение 49 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 3, с выходом 11% при использовании INT-26 и пиперидин-4-илметанола (150 мол.%) в качестве исходных материалов, перемешивая 2 ч при комнатной температуре. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 1,08 (м, 2H), 1,62 (д, 2H), 2,29 (м, 2H), 2,71 (м, 3H), 2,77 (т, 2H), 3,14 (т, 2H), 3,24 (т, 2H), 3,42 (т, 2H), 3,61 (д, 2H), 4,44 (т, 1H), 7,07 (д,

1H), 7,42 (т, 1H), 7,61 (д, 1H), 8,07 (с, 1H), 13,33 (с, 1H).

Соединение 50

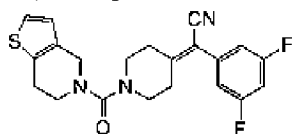
2-(3,5-дифторфенил)-2-(1-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил



Соединение 50 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 3, с выходом 57% при использовании INT-22 и пиперидин-4-илметанола в качестве исходных материалов за 3 ч времени реакции. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): 1,01-1,12 (м, 2H), 1,52 (м, 1H), 1,60-1,65 (м, 2H), 2,39 (т, 2H), 2,65-2,75 (м, 4H), 3,18 (т, 2H), 3,24 (т, 2H), 3,33 (м, 2H), 3,58-3,63 (м, 2H), 4,46 (т, 1H), 7,12-7,17 (м, 2H), 7,34 (м, 1H).

Соединение 51

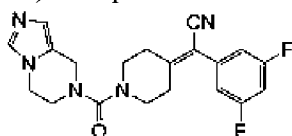
2-(3,5-дифторфенил)-2-(1-(4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-5-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил



Соединение 51 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 3, в THF с выходом 75% при использовании INT-22 и 4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридина в качестве исходных материалов за 3 ч времени реакции. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): 2,44 (т, 2H), 2,73 (т, 2H), 2,86 (т, 2H), 3,26 (т, 2H), 3,42 (т, 2H), 3,48 (т, 2H), 4,31 (с, 2H), 6,87 (д, 1H), 7,14-7,19 (м, 2H), 7,32 (д, 1H), 7,35-7,38 (м, 1H).

Соединение 52

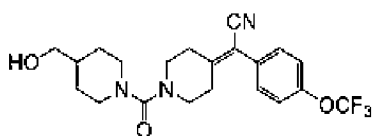
2-(3,5-дифторфенил)-2-(1-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,5-а]пиазин-7-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил



Соединение 52 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 3, с выходом 39% после хроматографической очистки, при использовании INT-22 и 5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,5-а]пиазина в качестве исходных материалов за 4 ч времени реакции. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): 2,43 (т, 2H), 2,73 (т, 2H), 3,28 (т, 2H), 3,44 (т, 2H), 3,55 (т, 2H), 4,08 (т, 2H), 4,42 (с, 2H), 6,71 (с, 1H), 7,14-7,19 (м, 2H), 7,35 (м, 1H), 7,57 (с, 1H).

Соединение 53

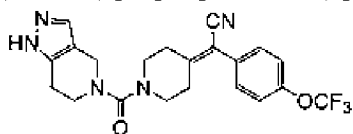
2-(1-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбонил)пиперидин-4-илиден)-2-(4-(трифторметокси)фенил)ацетонитрил



Соединение 53 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 3, с выходом 75% при использовании INT-34 и пиперидин-4-илметанола в качестве исходных материалов за 4 ч времени реакции. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 1,02-1,13 (м, 2H), 1,52 (м, 1H), 1,60-1,65 (м, 2H), 2,39 (т, 2H), 2,65-2,75 (м, 4H), 3,18 (т, 2H), 3,25 (т, 2H), 3,35 (м, 2H), 3,58-3,64 (м, 2H), 4,47 (т, 1H), 7,44-7,53 (м, 4H).

Соединение 54

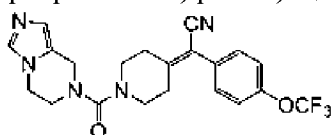
2-(1-(4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)пиперидин-4-илиден)-2-(4-(трифторметокси)фенил)ацетонитрил



Соединение 54 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 3, с выходом 67% после хроматографической очистки, при использовании INT-34 и 4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридина в качестве исходных материалов за 5 ч времени реакции. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 2,42 (т, 2H), 2,70-2,74 (м, 4H), 3,24 (т, 2H), 3,40-3,45 (м, 4H), 4,25 (ушир. с, 2H), 7,20-7,50 (м, 1H, изомеры), 7,45-7,53 (м, 4H), 12,48 (с, 1H).

Соединение 55

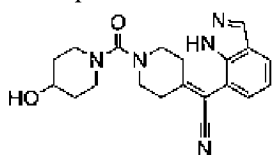
2-(1-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,5-а]пиазин-7-карбонил)пиперидин-4-илиден)-2-(4-(трифторметокси)фенил)ацетонитрил



Соединение 55 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 3, с выходом 41% при использовании INT-34 и 5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,5-а]пиазина в качестве исходных материалов за 6 ч времени реакции. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 2,43 (т, 2H), 2,74 (т, 2H), 3,27 (т, 2H), 3,45 (т, 2H), 3,55 (т, 2H), 4,08 (т, 2H), 4,42 (с, 2H), 6,71 (с, 1H), 7,44-7,53 (м, 4H), 7,57 (с, 1H).

Соединение 56

2-(1-(4-гидроксипиперидин-1-карбонил)пиперидин-4-илиден)-2-(1H-индазол-7-ил)ацетонитрил

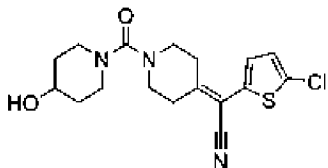


Соединение 56 синтезировали с выходом 35% с помощью способа, использованного при получении соединения 41, используя INT-59 и INT-64 в качестве

исходных материалов. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 8,08 (с, 1H), 7,77 (дд, 1H), 7,24 (дд, 1H), 7,17 (дд, 1H), 3,86-3,75 (м, 1H), 3,61-3,51 (м, 2H), 3,47 (т, 2H), 3,18 (дд, 2H), 2,98 (ддд, 2H), 2,88 (т, 2H), 2,30 (т, 2H), 1,91-1,79 (м, 2H), 1,56-1,41 (м, 2H). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 13,20 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,84 (дд, 1H), 7,29 (дд, 1H), 7,19 (дд, 1H), 4,67 (д, 1H), 3,66-3,56 (м, 1H), 3,50-3,38 (м, 4H), 3,17-3,05 (м, 2H), 2,87 (тд, 2H), 2,77 (т, 2H), 2,18-2,10 (м, 2H), 1,75-1,64 (м, 2H), 1,38-1,23 (м, 2H). m/z (ES+) 366,2 (M+H) $^+$.

Соединение 57

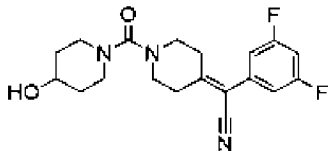
2-(5-хлортиофен-2-ил)-2-(1-(4-гидроксипиперидин-1-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил



Соединение 57 синтезировали в виде желтой смолы с выходом 12% с помощью способа, использованного при получении соединения 41, используя INT-40 и INT-64 в качестве исходных материалов. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 6,91 (д, 1H), 6,88 (д, 1H), 3,88 (дт, 1H), 3,60 (дт, 2H), 3,42 (т, 2H), 3,31 (т, 2H), 3,02 (ддд, 2H), 2,83-2,77 (м, 2H), 2,67 (дд, 2H), 1,96-1,85 (м, 2H), 1,56-1,47 (м, 2H). m/z (ES+) 366,2/368,2 (M+H) $^+$.

Соединение 58

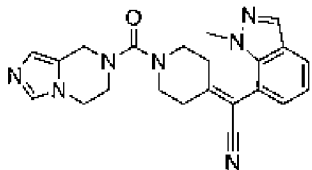
2-(3,5-дифторфенил)-2-(1-(4-гидроксипиперидин-1-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил



Соединение 58 синтезировали в виде почти белого твердого вещества с выходом 44% с помощью способа, использованного при получении соединения 41, используя INT-20 и INT-64 в качестве исходных материалов. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 6,86-6,79 (м, 3H), 3,93-3,83 (м, 1H), 3,64-3,55 (м, 2H), 3,43 (т, 2H), 3,26 (т, 2H), 3,06-2,97 (м, 2H), 2,82-2,77 (м, 2H), 2,51-2,46 (м, 2H), 1,96-1,86 (м, 2H), 1,58-1,47 (м, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3) δ м.д. -107,99. m/z (ES+) 362,2 (M+H) $^+$.

Соединение 59

2-(1-метил-1H-индазол-7-ил)-2-(1-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,5-a]пиазин-7-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил

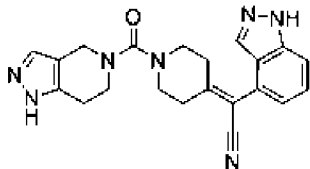


Соединение 59 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 3, с выходом 12% при использовании INT-61 и 5,6,7,8-

тетрагидроимидазо[1,5-а]пиразина (150 мол.%) в качестве исходных материалов, перемешивая 3 ч при +50°C. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 2,41 (т, 2H), 2,94 (т, 2H), 3,34 (т, 2H), 3,57 (т, 2H), 3,67 (т, 2H), 4,12 (т, 2H), 4,24 (с, 3H), 4,54 (с, 2H), 6,85 (с, 1H), 7,10 (т, 1H), 7,20 (д, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,69 (д, 1H), 7,96 (с, 1H).

Соединение 60

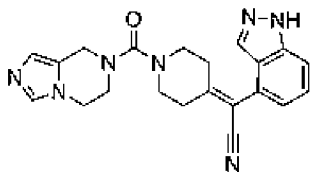
2-(1H-индазол-4-ил)-2-(1-(4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил



Соединение 60 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 3, с выходом 13% при использовании INT-24 и 4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридина (150 мол.%) в качестве исходных материалов, перемешивая 4 ч при +50°C. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): 2,32 (м, 2H), 2,71 (м, 2H), 2,81 (м, 2H), 3,20 (м, 2H), 3,45 (м, 4H), 4,24 (с, 2H), 7,08 (д, 1H), 7,42 (т, 2H), 7,62 (д, 1H), 8,09 (с, 1H), 12,47 (с, 1H), 13,27 (с, 1H).

Соединение 61

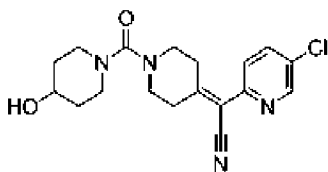
2-(1H-индазол-4-ил)-2-(1-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,5-а]пиразин-7-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил



Соединение 61 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 3, с выходом 31% при использовании INT-24 и 5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,5-а]пиразина (150 мол.%) в качестве исходных материалов, перемешивая 6 ч при +50°C. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): 2,33 (м, 2H), 2,82 (м, 2H), 3,24 (м, 2H), 3,53 (м, 4H), 4,08 (м, 2H), 4,42 (с, 2H), 6,71 (с, 1H), 7,09 (д, 1H), 7,43 (м, 1H), 7,57-7,63 (м, 2H), 8,09 (с, 1H), 13,36 (с, 1H).

Соединение 62

2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-(1-(4-гидроксипиперидин-1-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил

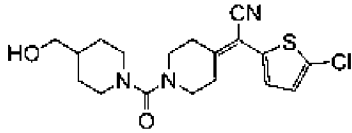


Соединение 62 синтезировали в виде бледно-желтого твердого вещества с выходом 52% с помощью способа, использованного при получении соединения 41, используя INT-44 и INT-64 в качестве исходных материалов. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8,58 (д,

1H), 7,74 (дд, 1H), 7,45 (д, 1H), 3,92-3,83 (м, 1H), 3,64-3,56 (м, 2H), 3,47 (т, 2H), 3,33 (т, 2H), 3,05-2,97 (м, 2H), 2,87-2,80 (м, 4H), 1,95-1,87 (м, 2H), 1,58-1,48 (м, 3H). m/z (ES+) 361,2 (M+H)⁺.

Соединение 63

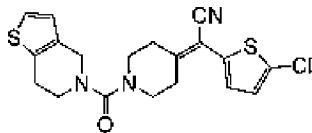
2-(5-хлортиофен-2-ил)-2-(1-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил



Соединение 63 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 3, с выходом 88% при использовании INT-42 и пиперидин-4-илметанола в качестве исходных материалов за 5 ч времени реакции. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): 1,02-1,14 (м, 2H), 1,52 (м, 1H), 1,60-1,65 (м, 2H), 2,57 (т, 2H), 2,65-2,75 (м, 4H), 3,20-3,27 (м, 4H), 3,33 (м, 2H), 3,58-3,63 (м, 2H), 4,47 (с, 1H), 7,09 (д, 1H), 7,18 (д, 1H).

Соединение 64

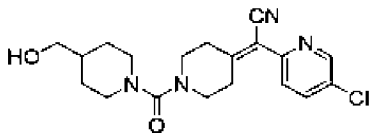
2-(5-хлортиофен-2-ил)-2-(1-(4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-5-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил



Соединение 64 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 3, с выходом 48% после хроматографической очистки, при использовании INT-42 и 4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридина в качестве исходных материалов за 5 ч времени реакции. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): 2,61 (т, 2H), 2,74 (т, 2H), 2,86 (т, 2H), 3,33 (м, 2H), 3,41 (т, 2H), 3,48 (т, 2H), 4,31 (с, 2H), 6,87 (д, 1H), 7,10 (д, 1H), 7,18 (д, 1H), 7,32 (д, 1H).

Соединение 65

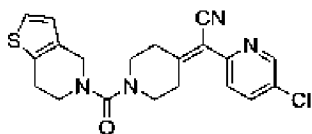
2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-(1-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил



Соединение 65 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 3, используя THF в качестве растворителя, с выходом 44% при использовании INT-46 и пиперидин-4-илметанола (150 мол.%) в качестве исходных материалов, перемешивая 3 ч при +50°C. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): 1,06 (м, 2H), 1,53 (м, 1H), 1,64 (д, 2H), 2,63 (т, 2H), 2,74 (м, 4H), 3,19-3,27 (м, 4H), 3,38 (т, 2H), 3,62 (д, 2H), 4,47 (т, 1H), 7,56 (д, 1H), 8,06 (дд, 1H), 8,72 (д, 1H).

Соединение 66

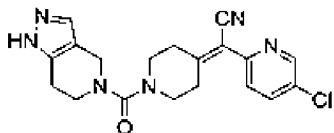
2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-(1-(4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-5-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил



Соединение 66 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 3, используя THF в качестве растворителя, с выходом 55% при использовании INT-46 и 4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридина, HCl (150 мол.%) в качестве исходных материалов, перемешивая 3 ч при +50°C. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): 2,68 (т, 2H), 2,78 (т, 2H), 2,86 (т, 2H), 3,28 (т, 2H), 3,44 (т, 2H), 3,49 (т, 2H), 4,32 (с, 2H), 6,88 (д, 1H), 7,33 (д, 1H), 7,57 (д, 1H), 8,06 (дд, 1H), 8,73 (д, 1H).

Соединение 67

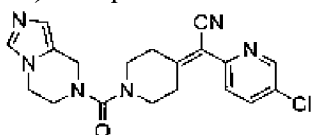
2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-(1-(4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил



Соединение 67 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 3, используя THF в качестве растворителя, с выходом 38% при использовании INT-46 и 4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридина (150 мол.%) в качестве исходных материалов, перемешивая 3 ч при +50°C. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): 2,66 (т, 2H), 2,72 (т, 2H), 2,77 (т, 2H), 3,26 (т, 2H), 3,44 (м, 4H), 4,25 (с, 2H), 7,28-7,49 (м, 1H), 7,57 (д, 1H), 8,06 (дд, 1H), 8,73 (д, 1H), 12,48 (с, 1H).

Соединение 68

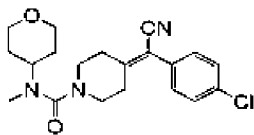
2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-(1-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,5-а]пиазин-7-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил



Соединение 68 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 3, используя THF в качестве растворителя, с выходом 57% при использовании INT-46 и 5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,5-а]пиазина (150 мол.%) в качестве исходных материалов, перемешивая 3 ч при +50°C. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): 2,68 (т, 2H), 2,78 (т, 2H), 3,30 (т, 2H), 3,47 (т, 2H), 3,56 (т, 2H), 4,09 (т, 2H), 4,43 (с, 2H), 6,72 (с, 1H), 7,57 (м, 2H), 8,06 (дд, 1H), 8,73 (д, 1H).

Соединение 69

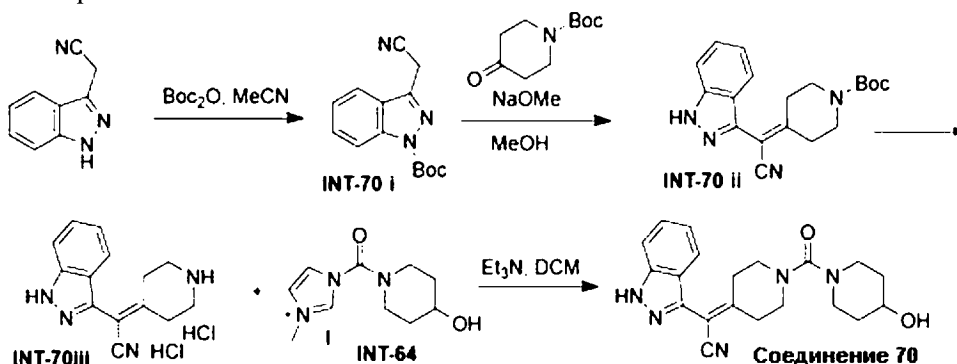
4-((4-хлорфенил)(циано)метил)-N-метил-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиперидин-1-карбоксамид



Соединение 69 синтезировали с выходом 17% после хроматографической очистки с помощью способа, использованного при получении соединения 3, при использовании INT-8 и метил(тетрагидропиран-4-ил)амин в качестве исходных материалов за 6 ч времени реакции. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 1,60-1,70 (м, 2H), 1,78-1,90 (м, 2H), 2,48 (т, 2H), 2,79 (с, 3H), 2,81 (т, 2H), 3,22 (т, 2H), 3,40 (т, 2H), 3,46 (т, 2H), 3,93 (м, 1H), 4,01-4,06 (м, 2H), 7,21-7,25 (м, 2H), 7,37-7,41 (м, 2H).

Соединение 70

2-(1-(4-гидроксипиперидин-1-карбонил)пиперидин-4-илиден)-2-(1H-индазол-3-ил)ацетонитрил



INT-70i: К раствору 2-(1H-индазол-3-ил)ацетонитрила (250 мг, 100 мол.%) в MeCN (6,3 мл) добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (417 мг, 120 мол.%) и DMAP (3,9 мг, 2 мол.%), и реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который растворяли в воде (20 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 30 мл). Органические слои объединяли и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (30 мл), насыщенным соевым раствором (30 мл), высушивали (сульфат натрия) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (0-25% EtOAc в гексанах), с получением трет-бутил-3-(цианометил)-1H-индазол-1-карбоксилата (400 мг, 98%) в виде желтого масла. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 8,17 (д, 1H), 7,86 (дт, 1H), 7,59 (ддд, 1H), 7,40 (ддд, 1H), 4,12 (с, 2H), 1,73 (с, 9H). m/z (ES+) 202,1 (M-*t*-Bu+H).

INT-70ii: Получали согласно общему способу А с получением трет-бутил-4-[циано(1H-индазол-3-ил)метилен]пиперидин-1-карбоксилата с 58% выходом в виде почти белого твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 7,99 (дкв, 1H), 7,65-7,50 (м, 2H), 3,77 (т, 2H), 3,60 (с, 1H), 2,98 (т, 2H), 2,89-2,77 (м, 2H), 1,58 (с, 9H). m/z (ES+) 239,2 (M-*Boc*+H)⁺.

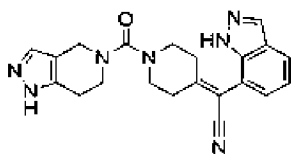
INT-70iii: Получали согласно общему способу В с получением 2-(1H-индазол-3-ил)-2-(пиперидин-4-илиден)ацетонитрила дигидрохлорида с выходом 62% в виде бледно-желтого твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 13,65 (с, 1H), 9,38 (с, 2H), 7,82 (дт, 1H), 7,63 (дд, 1H), 7,44 (ддд, 1H), 7,25 (ддд, 1H), 3,42-3,28 (м, 2H), 3,21-3,10 (м,

2H), 3,03 (т, 2H), 2,91 (т, 2H). m/z (ES+) 239,2 (M+H)⁺.

Соединение 70 синтезировали в виде почти белого порошка с выходом 20% с помощью способа, использованного при получении соединения 41, используя INT-70iii и INT-64 в качестве исходных материалов. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 10,26 (с, 1H), 7,89 (д, 1H), 7,56-7,50 (м, 1H), 7,50-7,41 (м, 1H), 7,30-7,22 (м, 1H), 3,99-3,83 (м, 1H), 3,66-3,56 (м, 2H), 3,51 (т, 2H), 3,33 (т, 2H), 3,02 (ддд, 2H), 2,96-2,89 (м, 2H), 2,78 (т, 2H), 1,96-1,88 (м, 2H), 1,66-1,39 (м, 3H). m/z (ES+) 366,2 (M+H)⁺.

Соединение 71

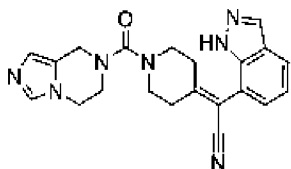
2-(1H-индазол-7-ил)-2-(1-(4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил



Соединение 71 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 3, используя THF в качестве растворителя, с выходом 9% при использовании смеси неметилированного и метилированного INT-61 и 4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридина (150 мол.%) в качестве исходных материалов, перемешивая 3 ч при +50°C. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 2,43 (т, 2H), 2,85 & 2,86 (2 × т, 4H), 3,28 (т, 2H), 3,51 (т, 2H), 3,57 (т, 2H), 4,36 (с, 2H), 7,22 (т, 1H), 7,29 (д, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,81 (д, 1H), 8,14 (с, 1H), 10,51 (ушир. с, 1H), 11,55 (ушир. с, 1H).

Соединение 72

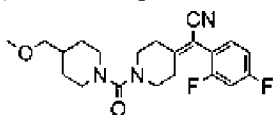
2-(1H-индазол-7-ил)-2-(1-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,5-а]пиазин-7-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил



Соединение 72 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 3, с выходом 9% при использовании смеси метилированного и неметилированного INT-61 и 5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,5-а]пиазина (150 мол.%) в качестве исходных материалов, перемешивая 3 ч при +50°C. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 2,45 (т, 2H), 2,88 (т, 2H), 3,29 (т, 2H), 3,51 (т, 2H), 3,68 (т, 2H), 4,12 (т, 2H), 4,54 (с, 2H), 6,85 (с, 1H), 7,22 (т, 1H), 7,28 (м, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,82 (д, 1H), 8,15 (с, 1H), 11,68 (ушир. с, 1H).

Соединение 73

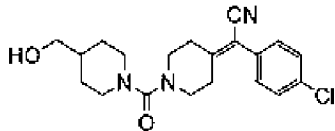
2-(2,4-дифторфенил)-2-(1-(4-(метоксиметил)пиперидин-1-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил



Соединение 73 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 3, с выходом 88% при использовании INT-18 и 4-(метоксиметил)пиперидина (150 мол.%) в качестве исходных материалов, перемешивая 2 ч при комнатной температуре. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 1,06-1,16 (м, 2H), 1,25 (м, 1H), 1,62 (д, 2H), 1,69 (ушир. с, 1H), 2,23 (т, 2H), 2,69-2,75 (м, 4H), 3,17 (д, 4H), 3,18 (с, 3H), 3,36 (м, 1H), 3,61 (д, 2H), 7,22 (т, 1H), 7,40-7,51 (м, 2H).

Соединение 74

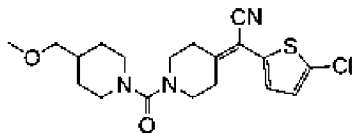
2-(4-хлорфенил)-2-(1-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил



Соединение 74 синтезировали с выходом 84% с помощью способа, использованного при получении соединения 3, при использовании INT-8 и пиперидин-4-илметанола в качестве исходных материалов за 5 ч времени реакции. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 1,03-1,11 (м, 2H), 1,52 (м, 1H), 1,60-1,66 (м, 2H), 2,39 (т, 2H), 2,68-2,75 (м, 4H), 3,17 (т, 2H), 3,25 (т, 2H), 3,33 (м, 2H), 3,59-3,63 (м, 2H), 4,47 (с, 1H), 7,37-7,40 (м, 2H), 7,52-7,55 (м, 2H).

Соединение 75

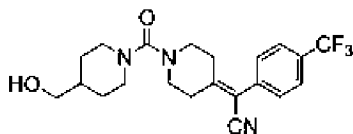
2-(5-хлортиофен-2-ил)-2-(1-(4-(метоксиметил)пиперидин-1-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил



Соединение 75 синтезировали с выходом 71% после хроматографической очистки с помощью способа, использованного при получении соединения 3, при использовании INT-42 и 4-(метоксиметил)пиперидина в качестве исходных материалов за 3 ч времени реакции. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 1,05-1,17 (м, 2H), 1,59-1,65 (м, 2H), 1,70 (м, 1H), 2,57 (т, 2H), 2,65-2,76 (м, 4H), 3,16-3,19 (м, 2H), 3,20-3,25 (м, 2H), 3,23 (с, 3H), 3,33 (м, 2H), 3,57-3,63 (м, 2H), 7,09 (д, 1H), 7,18 (д, 1H).

Соединение 76

2-(1-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбонил)пиперидин-4-илиден)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетонитрил

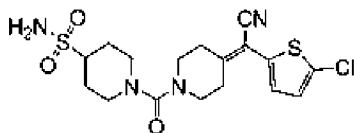


Соединение 76 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 3, с выходом 94% при использовании INT-38 и пиперидин-4-илметанола (150 мол.%) в качестве исходных материалов, перемешивая 2 ч при комнатной

температуре. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 1,08 (м, 2H), 1,24 (с, 1H), 1,52 (ушир. с, 1H), 1,63 (д, 2H), 2,41 (с, 2H), 2,72 (м, 4H), 3,19 (м, 2H), 3,25 (м, 2H), 3,36 (м, 1H), 3,62 (д, 2H), 4,47 (с, 1H), 7,61 (д, 2H), 7,84 (д, 2H).

Соединение 77

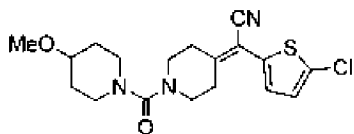
1-(4-((5-хлортиофен-2-ил)(циано)метилен)пиперидин-1-карбонил)пиперидин-4-сульфонамид



Соединение 77 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 3, с выходом 51% после хроматографической очистки, при использовании INT-42 и пиперидин-4-сульфонамида в качестве исходных материалов за 4 ч времени реакции. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 1,55 (м, 2H), 1,98 (м, 2H), 2,59 (м, 2H), 2,71 (м, 2H), 2,81 (м, 2H), 3,02 (м, 1H), 3,26 (м, 2H), 3,33 (м, 2H), 3,70 (м, 2H), 6,76 (ушир. с, 2H), 7,09 (д, 1H), 7,18 (д, 1H).

Соединение 78

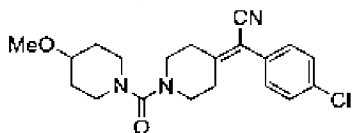
2-(5-хлортиофен-2-ил)-2-(1-(4-метоксипиперидин-1-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил



Соединение 78 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 3, с выходом 85% при использовании INT-42 и 4-метоксипиперидина (150 мол.%) в качестве исходных материалов, перемешивая 2 ч при комнатной температуре. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 1,38 (м, 2H), 1,82 (м, 2H), 2,57 (м, 2H), 2,69 (м, 2H), 2,93 (т, 2H), 3,25 (м, 5H), 3,30-3,42 (м, 5H), 7,09 (д, 1H), 7,18 (д, 1H).

Соединение 79

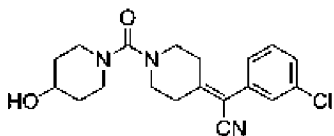
2-(4-хлорфенил)-2-(1-(4-метоксипиперидин-1-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил



Соединение 79 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 3, с выходом 85% при использовании INT-8 и 4-метоксипиперидина (150 мол.%) в качестве исходных материалов, перемешивая 2 ч при комнатной температуре. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 1,38 (м, 2H), 1,82 (м, 2H), 2,39 (м, 2H), 2,69 (м, 2H), 2,92 (т, 2H), 3,18 (м, 2H), 3,24 (с, 3H), 3,35-3,42 (м, 5H), 7,39 (д, 2H), 7,54 (д, 2H).

Соединение 80

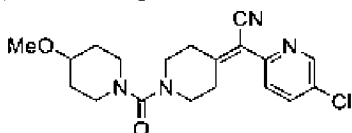
2-(3-хлорфенил)-2-(1-(4-гидроксипиперидин-1-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил



Соединение 80 синтезировали в виде бесцветной пены с выходом 63% с помощью способа, использованного при получении соединения 41, используя INT-28 и INT-64 в качестве исходных материалов. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 7,53-7,47 (м, 2H), 7,43 (с, 1H), 7,36-7,30 (м, 1H), 3,65-3,58 (м, 1H), 3,48-3,38 (м, 2H), 3,34 (т, 2H), 3,18 (т, 2H), 2,88 (ддд, 2H), 2,69 (т, 2H), 2,39 (т, 2H), 1,76-1,66 (м, 2H), 1,38-1,26 (м, 2H). m/z (ES+) 360,2/362,2 (M+H) $^+$.

Соединение 81

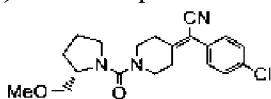
2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-(1-(4-метоксипиперидин-1-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил



Соединение 82 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 3, с выходом 86% при использовании INT-46 и 4-метоксипиперидина (150 мол.%) в качестве исходных материалов, перемешивая 4 ч при комнатной температуре. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): 1,38 (м, 2H), 1,82 (м, 2H), 2,64 (м, 2H), 2,74 (м, 2H), 2,93 (т, 2H), 3,22 (м, 2H), 3,25 (с, 3H), 3,30-3,42 (м, 5H), 7,56 (д, 1H), 8,05 (д, 1H), 8,72 (с, 1H).

Соединение 82

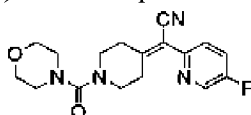
(S)-2-(4-хлорфенил)-2-(1-(2-(метоксиметил)пирролидин-1-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил



Соединение 82 синтезировали в виде масла с помощью способа, использованного при получении соединения 3, с выходом 77% при использовании INT-8 и (S)-(+)-2-(метоксиметил)пирролидина (150 мол.%) в качестве исходных материалов, перемешивая 1,5 ч при комнатной температуре. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): 1,61 (м, 2H), 1,82 (м, 1H), 1,98 (м, 1H), 2,32 (м, 1H), 2,44 (м, 1H), 2,62 (м, 1H), 2,76 (м, 1H), 3,17 (т, 2H), 3,24 (с, 3H), 3,41 (м, 6H), 4,06 (ушир. с, 1H), 7,39 (д, 2H), 7,54 (д, 2H).

Соединение 83

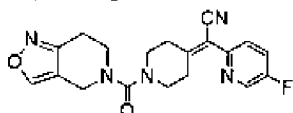
2-(5-фторпиридин-2-ил)-2-(1-(морфолин-4-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил



Соединение 83 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 1, с выходом 86% при использовании INT-48 и 4-морфолинкарбонилхлорида (150 мол.%) в качестве исходных материалов, перемешивая 2 ч при комнатной температуре. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): 2,83 (м, 4H), 3,30 (т, 4H), 3,35 (т, 2H), 3,49 (т, 2H), 3,70 (т, 4H), 7,46-7,53 (м, 2H), 8,49 (д, 1H).

Соединение 84

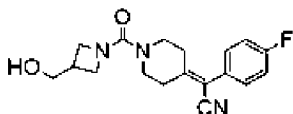
2-(5-фторпиридин-2-ил)-2-(1-(4,5,6,7-тетрагидроизоксазоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил



Соединение 84 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 3, с выходом 68% при использовании INT-50 и 4,5,6,7-тетрагидроизоксазоло[4,3-с]пиридина \times HCl (150 мол.%) в качестве исходных материалов, перемешивая 5 ч при комнатной температуре. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): 2,64 (м, 2H), 2,77 (м, 2H), 2,87 (м, 2H), 3,29 (м, 2H), 3,46 (м, 4H), 4,31 (с, 2H), 7,61 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 8,68 (с, 2H).

Соединение 85

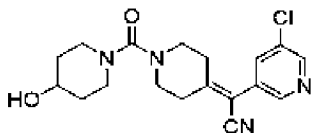
2-(4-фторфенил)-2-(1-(3-(гидроксиметил)азетидин-1-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил



Соединение 85 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 3, с выходом 62% при использовании INT-4 и азетидин-3-илметанола, HCl (150 мол.%) в качестве исходных материалов, перемешивая 5 ч при комнатной температуре. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): 2,34 (т, 2H), 2,59 (м, 1H), 2,65 (т, 2H), 3,25 (т, 2H), 3,42 (т, 2H), 3,49 (т, 2H), 3,64 (т, 2H), 3,90 (т, 2H), 4,75 (т, 1H), 7,31 (дд, 2H), 7,40 (дд, 2H).

Соединение 86

2-(5-хлорпиридин-3-ил)-2-(1-(4-гидроксипиперидин-1-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил

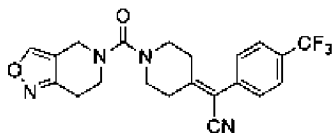


Соединение 86 получали из трет-бутил-4-оксопиперидин-1-карбоксилата и 2-(5-хлорпиридин-3-ил)ацетонитрила по общему способу А с выходом 38%, затем по общему способу В получали дигидрохлоридный интермедиат в виде почти белого порошка с выходом 77%. В конечном итоге, соединение 86 синтезировали в виде кремового твердого вещества с выходом 62% с помощью способа, использованного при получении

соединения 41, используя 2-(5-хлорпиридин-3-ил)-2-(пиперидин-4-илиден)ацетонитрил дигидрохлорид и INT-64 в качестве исходных материалов. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 8,58 (д, 1H), 8,40 (д, 1H), 7,65 (т, 1H), 3,98-3,82 (м, 1H), 3,60 (дт, 2H), 3,45 (т, 2H), 3,28 (т, 2H), 3,03 (ддд, 2H), 2,84 (т, 2H), 2,48 (т, 2H), 1,90 (дт, 2H), 1,58-1,44 (м, 3H). m/z (ES+) 361,2/363,2 (M+H) $^+$.

Соединение 87

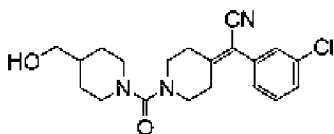
2-(1-(4,5,6,7-тетрагидроизоксазоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)пиперидин-4-илиден)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетонитрил



Соединение 87 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 3, с выходом 93% при использовании INT-38 и 4,5,6,7-тетрагидроизоксазоло[4,3-с]пиридина, HCl (150 мол.%) в качестве исходных материалов, перемешивая 2 ч при комнатной температуре. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): 2,44 (т, 2H), 2,76 (т, 2H), 2,87 (т, 2H), 3,27 (т, 2H), 3,46 (м, 4H), 4,31 (с, 2H), 7,61 (д, 2H), 7,85 (д, 2H), 8,68 (с, 1H).

Соединение 88

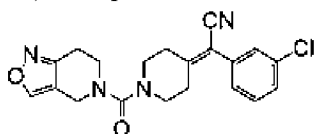
2-(3-хлорфенил)-2-(1-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил



Соединение 88 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 3, с выходом 64% при использовании INT-30 и пиперидин-4-илметанола в качестве исходных материалов за 2 ч времени реакции. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): 1,02-1,10 (м, 2H), 1,51 (м, 1H), 1,60-1,65 (м, 2H), 2,39 (т, 2H), 2,65-2,75 (м, 4H), 3,18 (т, 2H), 3,24 (т, 2H), 3,30-3,40 (м, 2H), 3,58-3,63 (м, 2H), 4,46 (с, 1H), 7,33 (м, 1H), 7,44 (м, 1H), 7,46-7,54 (м, 2H).

Соединение 89

2-(3-хлорфенил)-2-(1-(4,5,6,7-тетрагидроизоксазоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил

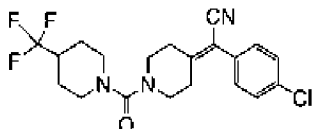


Соединение 89 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 3, с выходом 74% при использовании INT-30 и 4,5,6,7-тетрагидроизоксазоло[4,3-с]пиридина \times HCl в качестве исходных материалов за 6 ч времени реакции. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): 2,42 (т, 2H), 2,73 (т, 2H), 2,87 (т, 2H), 3,26

(т, 2H), 3,40-3,50 (м, 4H), 4,31 (с, 2H), 7,34 (м, 1H), 7,45 (м, 1H), 7,48-7,52 (м, 2H), 8,68 (с, 1H).

Соединение 90

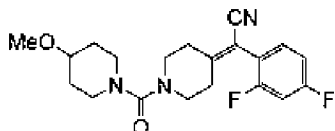
2-(4-хлорфенил)-2-(1-(4-(трифторметил)пиперидин-1-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил



Соединение 90 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 3, с выходом 82% при использовании INT-8 и 4-(трифторметил)пиперидина в качестве исходных материалов за 6 ч времени реакции. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 1,33-1,46 (м, 2H), 1,75-1,80 (м, 2H), 2,39 (т, 2H), 2,50-2,55 (м, 1H), 2,70 (т, 2H), 2,73-2,83 (м, 2H), 3,20 (т, 2H), 3,37 (т, 2H), 3,60-3,70 (м, 2H), 7,37-7,41 (м, 2H), 7,52-7,56 (м, 2H).

Соединение 91

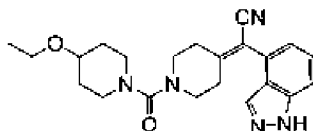
2-(2,4-дифторфенил)-2-(1-(4-метоксипиперидин-1-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил



Соединение 91 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 3, с выходом 63% при использовании INT-18 и 4-метоксипиперидина в качестве исходных материалов за 2 ч времени реакции. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 1,33-1,42 (м, 2H), 1,75-1,85 (м, 2H), 2,23 (т, 2H), 2,71 (т, 2H), 2,88-3,00 (м, 2H), 3,17 (т, 2H), 3,24 (т, 3H), 3,25-3,45 (м, 5H), 7,18-7,25 (м, 1H), 7,38-7,52 (м, 2H).

Соединение 92

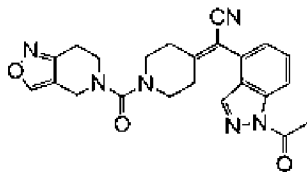
2-(1-(4-этоксипиперидин-1-карбонил)пиперидин-4-илиден)-2-(1H-индазол-4-ил)ацетонитрил



Соединение 92 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 3, путем использования INT-55 и 4-этоксипиперидина в качестве исходных материалов за 4 ч времени реакции. Продукт очищали хроматографически, с последующим удалением ацетата с помощью 2 н. HCl в метаноле в течение 6 ч времени реакции при комнатной температуре. Общий выход составлял 50%. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 1,10 (т, 3H), 1,30-1,42 (м, 2H), 1,75-1,85 (м, 2H), 2,29 (т, 2H), 2,78 (т, 2H), 2,85-2,95 (м, 2H), 3,15 (т, 2H), 3,35-3,50 (м, 7H), 7,08 (д, 1H), 7,39-7,45 (м, 1H), 7,61 (д, 1H), 8,08 (с, 1H), 13,35 (ушир. с, 1H).

Соединение 93

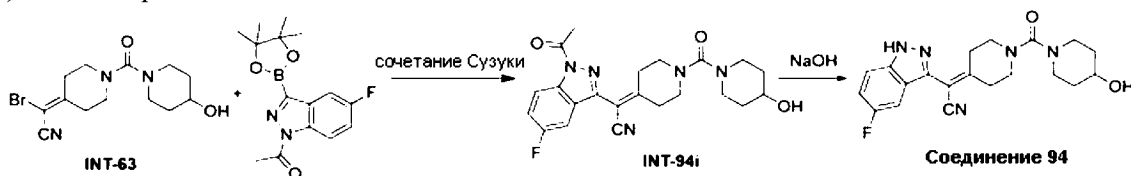
2-(1-ацетил-1H-индазол-4-ил)-2-(1-(4,5,6,7-тетрагидроизооксазоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил



Соединение 93 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 3, с выходом 46% после хроматографической очистки при использовании INT-55 и 4,5,6,7-тетрагидроизооксазоло[4,3-с]пиридина × HCl в качестве исходных материалов за 7 ч времени реакции. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): 2,29 (т, 2H), 2,75 (с, 3H), 2,80-2,90 (м, 4H), 3,22 (т, 2H), 3,46 (т, 2H), 3,51 (т, 2H), 4,31 (с, 2H), 7,41 (д, 1H), 7,69-7,75 (м, 1H), 8,38 (д, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,68 (с, 1H).

Соединение 94

2-(5-фтор-1H-индазол-3-ил)-2-(1-(4-гидроксипиперидин-1-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил



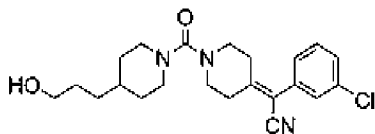
INT-94i: К смеси INT-63 (120 мг, 100 мол.%), 1-[5-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-1-ил]этан-1-она (133 мг, 120 мол.%) и карбоната цезия (238 мг, 200 мол.%) в 1,4-диоксане (1,4 мл) и воде (0,2 мл) добавляли [1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (6 мг, 0,025 мол.%), и смесь продували азотом в течение 2 мин. Реакционную смесь нагревали при 60°C в атмосфере азота в течение 18 ч, затем давали возможность остыть. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 10 мл). Объединенные экстракты высушивали (сульфат натрия) и концентрировали при пониженном давлении, с получением 2-(1-ацетил-5-фтор-1H-индазол-3-ил)-2-[1-(4-гидроксипиперидин-1-карбонил)пиперидин-4-илиден]ацетонитрила в виде коричневой смолы, который использовали без очистки. m/z (ES+) 426,3 (M+H)⁺.

Соединение 94 получали из INT-94i добавлением 1M раствора NaOH (0,40 мл, 0,40 ммоль), и смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (10 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (3 × 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили (сульфат натрия) и концентрировали при пониженном давлении, и очищали колоночной хроматографией (1-10% MeOH в DCM) с выходом 14% в виде бледно-коричневого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD+10% CDCl₃) δ м.д. 7,57 (дд, 1H), 7,44 (дд, 1H), 7,25 (тд, 1H), 3,83-3,72 (м, 1H), 3,68-3,57 (м, 1H), 3,52 (т, 2H), 3,38-3,32 (м, 2H), 3,02 (ддд, 2H), 2,91 (т, 2H), 2,70 (т, 2H), 1,91-1,80 (м, 2H), 1,56-1,41

(м, 2H). ^{19}F -ЯМР (376 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}+10\% \text{CDCl}_3$) δ м.д. -122,86. m/z (ES+) 382,2 (M+H) $^+$.

Соединение 95

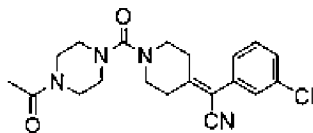
2-(3-хлорфенил)-2-(1-(4-(3-гидроксипропил)пиперидин-1-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил



Соединение 95 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 3, с выходом 73% при использовании INT-28 и 4-пиперидинпропанола (150 мол.%) в качестве исходных материалов, перемешивая 2 ч при комнатной температуре. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): 1,05 (м, 2H), 1,22 (м, 2H), 1,42 (м, 3H), 1,63 (м, 2H), 2,35 (с, 3H), 2,70 (м, 4H), 3,18 (м, 2H), 3,30 (м, 3H), 3,59 (м, 2H), 4,37 (с, 1H), 7,33 (ушир. с, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,50 (м, 2H).

Соединение 96

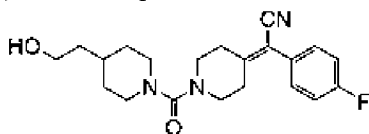
2-(1-(4-ацетилпиперазин-1-карбонил)пиперидин-4-илиден)-2-(3-хлорфенил)ацетонитрил



Соединение 96 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 3, с выходом 67% при использовании INT-28 и 1-ацетилпиперазина (150 мол.%) в качестве исходных материалов, перемешивая 2 ч при комнатной температуре. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): 2,01 (с, 3H), 2,40 (м, 2H), 2,71 (м, 2H), 3,13 (м, 2H), 3,19 (м, 2H), 3,24 (м, 2H), 3,44 (м, 6H), 7,34 (м, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,50 (м, 2H).

Соединение 97

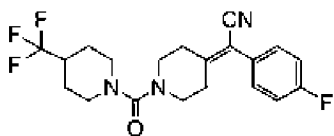
2-(4-фторфенил)-2-(1-(4-(2-гидроксиэтил)пиперидин-1-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил



Соединение 97 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 3, с выходом 61% после хроматографической очистки при использовании INT-4 и 4-пиперидинэтанола в качестве исходных материалов за 4 ч времени реакции. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): 1,00-1,12 (м, 2H), 1,32-1,40 (м, 2H), 1,50-1,59 (м, 1H), 1,59-1,65 (м, 2H), 2,37 (т, 2H), 2,65-2,75 (м, 4H), 3,17 (т, 2H), 3,30-3,37 (м, 2H), 3,40-3,49 (м, 2H), 3,55-3,62 (м, 2H), 4,36 (т, 1H), 7,28-7,34 (м, 2H), 7,37-7,43 (м, 2H).

Соединение 98

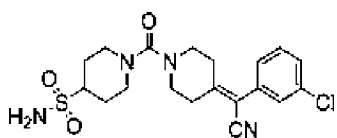
2-(4-фторфенил)-2-(1-(4-(трифторметил)пиперидин-1-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил



Соединение 98 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 3, с выходом 74% при использовании INT-4 и 4-(трифторметил)пиперидина в качестве исходных материалов за 4 ч времени реакции. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 1,33-1,47 (м, 2H), 1,75-1,82 (м, 2H), 2,39 (т, 2H), 2,45-2,55 (м, 1H), 2,70 (т, 2H), 2,79 (т, 2H), 3,21 (т, 2H), 3,30-3,40 (м, 2H), 3,62-3,70 (м, 2H), 7,28-7,34 (м, 2H), 7,39-7,45 (м, 2H).

Соединение 99

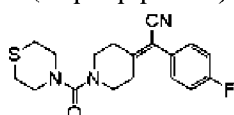
1-(4-((3-хлорфенил)(циано)метил)пиперидин-1-карбонил)пиперидин-4-сульфонамид



Соединение 99 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 3, с выходом 64% при использовании INT-28 и 4-пиперидинсульфонамида HCl (150 мол.%) в качестве исходных материалов, перемешивая 2 ч при комнатной температуре. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 1,53 (м, 2H), 1,97 (м, 2H), 2,40 (м, 2H), 2,70 (т, 2H), 2,81 (т, 2H), 3,02 (т, 1H), 3,21 (т, 2H), 3,37 (м, 2H), 3,70 (м, 2H), 6,76 (с, 2H), 7,33 (м, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,50 (м, 2H).

Соединение 100

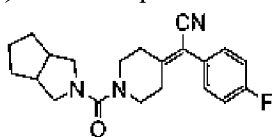
2-(4-фторфенил)-2-(1-(тиоморфолин-4-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил



Соединение 100 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 3, с выходом 48% при использовании INT-4 и тиоморфолина в качестве исходных материалов за 3 ч времени реакции. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 2,38 (м, 2H), 2,40-2,60 (м, 6H), 2,69 (м, 2H), 3,19 (м, 2H), 3,41 (с, 4H), 7,31 (м, 2H), 7,41 (м, 2H).

Соединение 101

2-(4-фторфенил)-2-(1-(октагидроциклопента[с]пиррол-2-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил

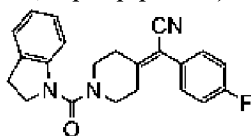


Соединение 101 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 3, с выходом 70% при использовании INT-4 и октагидроциклопента[с]пиррола в качестве исходных материалов за 1 ч времени реакции. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 1,37 (т, 2H), 1,52 (м, 1H), 1,62-1,73 (м, 3H), 2,37 (м, 2H), 2,54

(м, 2H), 2,68 (м, 2H), 3,05 (д, 2H), 3,21 (м, 2H), 3,38 (м, 2H), 3,47 (т, 2H), 7,30 (т, 2H), 7,41 (т, 2H).

Соединение 102

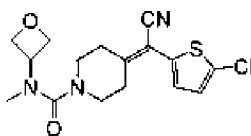
2-(4-фторфенил)-2-(1-(индолин-1-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил



Соединение 102 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 3, с выходом 17% при использовании INT-4 и индолина в качестве исходных материалов, за время реакции в течение ночи. Очищали путем тритурирования с гептаном в виде масла. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 2,53 (т, 2H), 2,86 (т, 2H), 3,05 (т, 2H), 3,40 (т, 2H), 3,57 (т, 2H), 3,95 (т, 2H), 6,92 (т, 1H), 7,01 (д, 1H), 7,11 (м, 3H), 7,19 (д, 1H), 7,29 (м, 2H).

Соединение 103

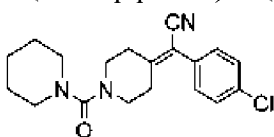
4-((5-хлортиофен-2-ил)(циано)метил)-N-метил-N-(оксетан-3-ил)пиперидин-1-карбоксамид



Соединение 103 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 3, с выходом 94% при использовании INT-42 и N-метил-3-оксетанамина в качестве исходных материалов за 4,5 ч времени реакции. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): 2,59 (т, 2H), 2,71 (т, 2H), 2,80 (с, 3H), 3,26 (т, 2H), 3,38 (т, 2H), 4,50-4,65 (м, 5H), 7,11 (д, 1H), 7,19 (д, 1H).

Соединение 104

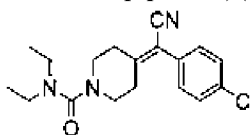
2-(4-хлорфенил)-2-(1-(пиперидин-1-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил



Соединение 104 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 3, с выходом 59% при использовании INT-8 и пиперидина в качестве исходных материалов за 1,5 ч времени реакции. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): 1,40-1,60 (м, 6H), 2,39 (м, 2H), 2,69 (м, 2H), 3,10-3,20 (м, 6H), 3,30-3,40 (м, 2H), 7,38 (д, 2H), 7,53 (д, 2H).

Соединение 105

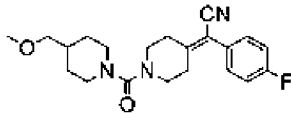
4-((4-хлорфенил)(циано)метил)-N,N-диэтилпиперидин-1-карбоксамид



Соединение 105 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 3, с выходом 81% при использовании INT-8 и диэтиламина в качестве исходных материалов за 4 ч времени реакции. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 1,05 (т, 6H), 2,40 (т, 2H), 2,70 (т, 2H), 3,10-3,17 (м, 6H), 3,28-3,30 (м, 2H), 7,39 (д, 2H), 7,54 (д, 2H).

Соединение 106

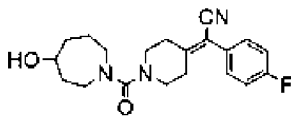
2-(4-фторфенил)-2-(1-(4-(метоксиметил)пиперидин-1-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил



Соединение 106 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 3, с выходом 58% при использовании INT-4 и 4-(метоксиметил)пиперидина в качестве исходных материалов за 4 ч времени реакции. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 1,05-1,18 (м, 2H), 1,58-1,68 (м, 2H), 1,69-1,75 (м, 1H), 2,37 (т, 2H), 2,65-2,76 (м, 4H), 3,17 (м, 4H), 3,22 (с, 3H), 3,30-3,40 (м, 2H), 3,56-3,63 (м, 2H), 7,30 (м, 2H), 7,41 (м, 2H).

Соединение 107

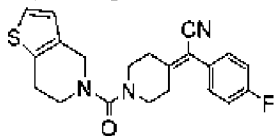
2-(4-фторфенил)-2-(1-(4-гидроксиазепане-1-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил



Соединение 107 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 3, с выходом 71% при использовании INT-4 и азепан-4-ола в качестве исходных материалов за 2 ч времени реакции. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 1,40-1,58 (м, 2H), 1,60-1,72 (м, 2H), 1,75-1,90 (м, 2H), 2,39 (т, 2H), 2,70 (т, 2H), 3,08-3,17 (м, 3H), 3,20-3,30 (м, 3H), 3,30-3,35 (м, 2H), 3,63 (м, 1H), 4,50 (д, 1H), 7,30 (м, 2H), 7,40 (м, 2H).

Соединение 108

2-(4-фторфенил)-2-(1-(4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-5-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил

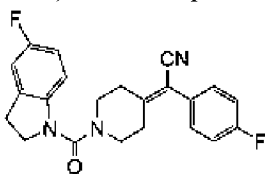


Соединение 108 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 3, с выходом 87% при использовании INT-4 и 4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридина (150 мол.%) в качестве исходных материалов за 90 мин времени реакции. Неочищенный продукт очищали тритурированием со смесью гептан:метанол (об./об. 1:1), с получением белого твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 2,41 (т, 2H), 2,72 (т, 2H), 2,85 (м, 2H), 3,24 (т, 2H), 3,41 (т, 2H), 3,48 (т, 2H), 4,31

(с, 2H), 6,86 (д, 1H), 7,28-7,34 (м, 3H), 7,41 (м, 2H).

Соединение 109

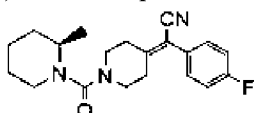
2-(1-(5-фториндолин-1-карбонил)пиперидин-4-илиден)-2-(4-фторфенил)ацетонитрил



Соединение 109 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 3, при 50-66 °С в течение 6 ч, затем в течение ночи при комнатной температуре в THF, с выходом 9% после хроматографической очистки при использовании INT-4 и 5-фториндолина (300 мол.%) в качестве исходных материалов. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 2,53 (т, 2H), 2,86 (т, 2H), 3,04 (т, 2H), 3,38 (т, 2H), 3,56 (т, 2H), 3,97 (т, 2H), 6,83 (м, 1H), 6,90 (м, 1H), 6,95-7,01 (м, 1H), 7,11 (м, 2H), 7,25-7,30 (м, 2H).

Соединение 110

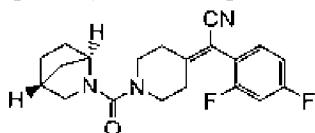
(R)-2-(4-фторфенил)-2-(1-(2-метилпиперидин-1-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил



Соединение 110 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 3, с выходом 6% при использовании INT-4 и (R)-2-метилпиперидина в качестве исходных материалов, за время реакции в течение ночи. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 1,19/1,20 (2 × с, изом., 3H), 1,40-1,53 (м, 2H), 1,61-1,73 (м, 5H), 2,46 (м, 2H), 2,80 (м, 2H), 2,98-3,05 (м, 1H), 3,21 (м, 2H), 3,39 (м, 2H), 4,03 (м, 1H), 7,07-7,14 (м, 2H), 7,24-7,30 (м, 2H).

Соединение 111

2-(1-((1R,4R)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)пиперидин-4-илиден)-2-(2,4-дифторфенил)ацетонитрил

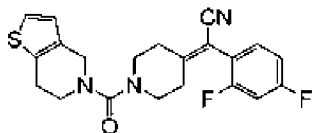


Соединение 111 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 3, с выходом 46% при использовании INT-18 и 2-азабицикло[2.2.1]гептана в качестве исходных материалов за 2,5 ч времени реакции. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): 1,30-1,35 (м, 2H), 1,44-1,48 (м, 1H), 1,58 (м, 2H), 1,69-1,74 (м, 1H), 2,14-2,30 (м, 2H), 2,60-2,78 (м, 2H), 2,83 (м, 1H), 3,10-3,30 (м, 2H), 3,31-3,46 (м, 4H), 4,00 (с, 1H), 7,22 (м, 1H), 7,40-7,52 (м, 2H).

Соединение 112

2-(2,4-дифторфенил)-2-(1-(4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-5-

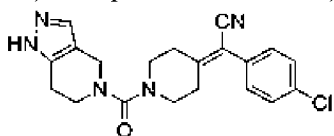
карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил



Соединение 112 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 3, с выходом 78% при использовании INT-18 и 4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридинах HCl в качестве исходных материалов за 3 ч времени реакции. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): 2,27 (т, 2H), 2,75 (т, 2H), 2,85 (м, 2H), 3,10-3,50 (м, 6H), 4,31 (с, 2H), 6,87 (м, 1H), 7,23 (м, 1H), 7,32 (м, 1H), 7,47 (м, 2H).

Соединение 113

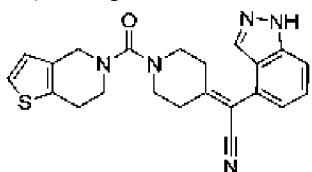
2-(4-хлорфенил)-2-(1-(4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил



Соединение 113 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 3, с выходом 68% после хроматографической очистки при использовании INT-8 и 4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридина в качестве исходных материалов за 3,5 ч времени реакции. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): 2,41 (т, 2H), 2,70-2,74 (м, 4H), 3,23 (т, 2H), 3,34-3,50 (м, 4H), 4,24 (с, 2H), 7,37-7,41 (м, 3H), 7,54 (д, 2H), 12,48 (ушир. с, 1H).

Соединение 114

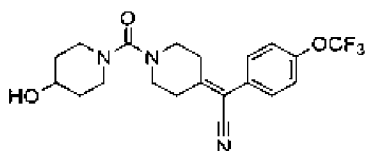
2-(1H-индазол-4-ил)-2-(1-(4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-5-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил



Соединение 114 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 3, в THF при 50°C с выходом 19% после хроматографической очистки при использовании INT-26 и 4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридина в качестве исходных материалов за 6,5 ч времени реакции. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): 2,33 (м, 2H), 2,80-2,87 (м, 4H), 3,21 (т, 2H), 3,48 (м, 4H), 4,31 (с, 2H), 6,87 (д, 1H), 7,08 (д, 1H), 7,32 (д, 1H), 7,43 (м, 1H), 7,62 (д, 1H), 8,09 (с, 1H), 13,35 (с, 1H).

Соединение 115

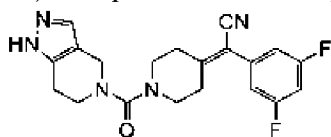
2-(1-(4-гидроксипиперидин-1-карбонил)пиперидин-4-илиден)-2-(4-(трифторметокси)фенил)ацетонитрил



Соединение 115 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 41, с выходом 24% при использовании INT-32 и INT-64 в качестве исходных материалов. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 7,36-7,29 (м, 2H), 7,29-7,22 (м, 2H), 3,93-3,82 (м, 1H), 3,65-3,55 (м, 2H), 3,44 (т, $J=5,8$ Гц, 2H), 3,26 (т, $J=5,8$ Гц, 2H), 3,02 (ддд, $J=13,1, 9,5, 3,2$ Гц, 2H), 2,85-2,77 (м, 2H), 2,51-2,44 (м, 2H), 1,96-1,85 (м, 2H), 1,56-1,47 (м, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3) δ м.д. -57,82.

Соединение 116

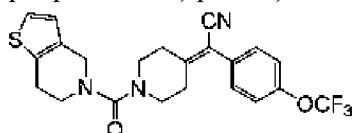
2-(3,5-дифторфенил)-2-(1-(4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил



Соединение 116 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 3, с выходом 75% после хроматографической очистки при использовании INT-22 и 4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридина в качестве исходных материалов за 5 ч времени реакции. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): 2,43 (т, 2H), 2,72 (м, 4H), 3,25 (т, 2H), 3,35- 3,50 (м, 4H), 4,25 (с, 2H), 7,14-7,19 (м, 2H), 7,35 (м, 1H), 7,26/7,47 (ушир. м, 1H, изомеры), 12,48 (с, 1H).

Соединение 117

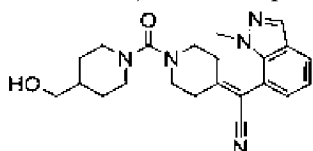
2-(1-(4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-5-карбонил)пиперидин-4-илиден)-2-(4-(трифторметокси)фенил)ацетонитрил



Соединение 117 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 3, с выходом 80% при использовании INT-34 и 4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридинах HCl в качестве исходных материалов за 5 ч времени реакции. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): 2,43 (т, 2H), 2,75 (т, 2H), 2,86 (т, 2H), 3,25 (т, 2H), 3,43 (м, 2H), 3,48 (м, 2H), 4,31 (с, 2H), 6,87 (м, 1H), 7,32 (м, 1H), 7,44-7,55 (м, 4H).

Соединение 118

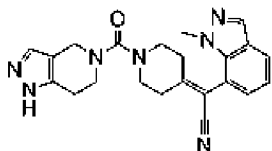
2-(1-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбонил)пиперидин-4-илиден)-2-(1-метил-1H-индазол-7-ил)ацетонитрил



Соединение 118 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 3, в THF с выходом 17% после хроматографической очистки при использовании INT-61 и пиперидин-4-илметанола в качестве исходных материалов за 1 ч времени реакции при +50°C. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 1,20-1,30 (м, 2H), 1,63-1,80 (м, 3H), 2,38 (т, 2H), 2,81 (м, 2H), 2,90 (м, 2H), 3,28 (т, 2H), 3,48-3,55 (м, 4H), 3,72-3,79 (м, 2H), 4,24 (с, 3H), 7,09 (м, 1H), 7,18 (д, 1H), 7,68 (д, 1H), 7,95 (с, 1H).

Соединение 119

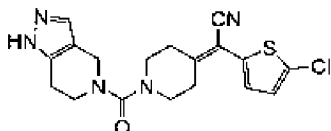
2-(1-метил-1H-индазол-7-ил)-2-(1-(4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил



Соединение 119 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 3, в THF с выходом 15% после хроматографической очистки при использовании INT-61 и 4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридина в качестве исходных материалов за 3 ч времени реакции при +50°C. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 2,41 (т, 2H), 2,87 (т, 2H), 2,93 (т, 2H), 3,33 (т, 2H), 3,52-3,60 (м, 4H), 4,24 (с, 3H), 4,37 (с, 2H), 7,07-7,13 (м, 1H), 7,19 (д, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,68 (д, 1H), 7,96 (с, 1H).

Соединение 120

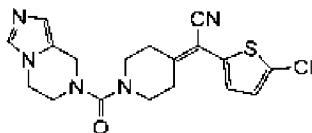
2-(5-хлортиофен-2-ил)-2-(1-(4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил



Соединение 120 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 3, с выходом 39% при использовании INT-42 и 4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридина в качестве исходных материалов за 3 ч времени реакции. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): 2,60 (т, 2H), 2,72 (м, 4H), 3,28 (т, 2H), 3,35-3,49 (м, 4H), 4,26 (с, 2H), 7,09 (д, 1H), 7,18 (д, 1H), 7,26/7,48 (ушир. м, 1H, изомеры), 12,48 (с, 1H).

Соединение 121

2-(5-хлортиофен-2-ил)-2-(1-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,5-а]пирозин-7-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил

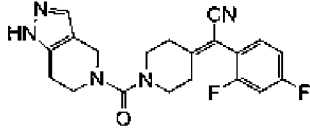


Соединение 121 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 3, с выходом 47% при использовании INT-42 и 5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,5-а]пирозина в качестве исходных материалов за 5,5 ч времени реакции. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): 2,61 (т, 2H), 2,74 (т, 2H), 3,25-3,40 (м, 2H), 3,43 (т,

2H), 3,55 (т, 2H), 4,08 (т, 2H), 4,42 (с, 2H), 6,71 (с, 1H), 7,09 (д, 1H), 7,19 (д, 1H), 7,57 (с, 1H).

Соединение 122

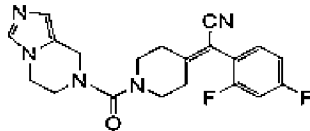
2-(2,4-дифторфенил)-2-(1-(4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил



Соединение 122 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 3, с выходом 66% после хроматографической очистки при использовании INT-18 и 4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридина в качестве исходных материалов за 4 ч времени реакции. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 2,27 (т, 2H), 2,73 (м, 4H), 3,23 (т, 2H), 3,35-3,50 (м, 4H), 4,25 (с, 2H), 7,18-7,25 (м, 1H), 7,39-7,53 (м, 2H), 7,20-7,53 (м, 1H, изомеры), 12,47 (с, 1H).

Соединение 123

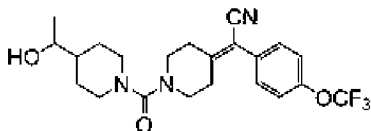
2-(2,4-дифторфенил)-2-(1-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,5-а]пирозин-7-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил



Соединение 123 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 3, с выходом 58% при использовании INT-18 и 5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,5-а]пирозина в качестве исходных материалов за 5 ч времени реакции. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 2,28 (т, 2H), 2,75 (т, 2H), 3,26 (т, 2H), 3,44 (т, 2H), 3,55 (т, 2H), 4,08 (т, 2H), 4,42 (с, 2H), 6,71 (с, 1H), 7,23 (м, 1H), 7,40-7,55 (м, 2H), 7,57 (с, 1H).

Соединение 124

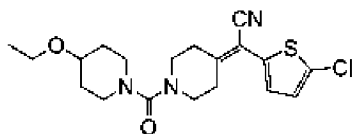
2-(1-(4-(1-гидроксиэтил)пиперидин-1-карбонил)пиперидин-4-илиден)-2-(4-(трифторметокси)фенил)ацетонитрил



Соединение 124 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 3, с выходом 49% при использовании INT-34 и 1-(пиперидин-4-ил)этан-1-ола в качестве исходных материалов за 2,5 ч времени реакции. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 1,02 (д, 3H), 1,05-1,22 (м, 2H), 1,31 (м, 1H), 1,50-1,53 (м, 1H), 1,72-1,75 (м, 1H), 2,39 (т, 2H), 2,60-2,75 (м, 4H), 3,18 (т, 2H), 3,28-3,40 (м, 3H), 3,60-3,66 (м, 2H), 4,39 (д, 1H), 7,44-7,53 (м, 4H).

Соединение 125

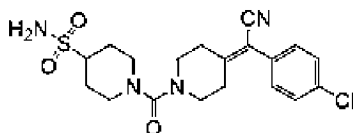
2-(5-хлортиофен-2-ил)-2-(1-(4-этоксипиперидин-1-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил



Соединение 125 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 3, с выходом 64% при использовании INT-42 и 4-этоксипиперидина в качестве исходных материалов за 4 ч времени реакции. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): 1,10 (т, 3H), 1,30-1,40 (м, 2H), 1,75-1,85 (м, 2H), 2,57 (т, 2H), 2,69 (т, 2H), 2,91 (т, 2H), 3,23 (м, 2H), 3,30-3,40 (м, 2H), 3,41-3,50 (м, 5H), 7,09 (м, 1H), 7,18 (м, 1H).

Соединение 126

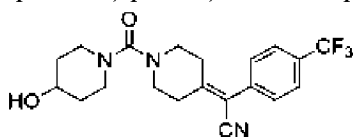
1-(4-((4-хлорфенил)(циано)метил)пиперидин-1-карбонил)пиперидин-4-сульфонамид



Соединение 126 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 3, с выходом 52% после хроматографической очистки при использовании INT-8 и 4-пиперидинсульфонамида в качестве исходных материалов за 5,5 ч времени реакции. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): 1,50-1,60 (м, 2H), 1,96 (м, 2H), 2,40 (т, 2H), 2,70 (т, 2H), 2,81 (м, 2H), 3,02 (м, 1H), 3,20 (м, 2H), 3,37 (м, 2H), 3,65-3,72 (м, 2H), 6,76 (с, 2H), 7,39 (д, 2H), 7,54 (д, 2H).

Соединение 127

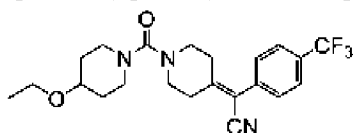
2-(1-(4-гидроксипиперидин-1-карбонил)пиперидин-4-илиден)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетонитрил



Соединение 127 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 41, с выходом 62% при использовании INT-36 и INT-64 в качестве исходных материалов. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 7,68 (д, $J=7,7$ Гц, 2H), 7,44-7,39 (м, 2H), 3,91-3,85 (м, 1H), 3,63-3,56 (м, 2H), 3,45 (т, $J=5,8$ Гц, 2H), 3,26 (т, $J=5,8$ Гц, 2H), 3,06-2,98 (м, 2H), 2,86-2,81 (м, 2H), 2,48 (дд, $J=6,4, 5,1$ Гц, 2H), 1,94-1,87 (м, 2H), 1,57-1,48 (м, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3) δ -62,83. m/z (ES+) 394,2 (M+H) $^+$.

Соединение 128

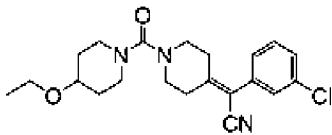
2-(1-(4-этоксипиперидин-1-карбонил)пиперидин-4-илиден)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетонитрил



Соединение 128 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 3, с выходом 89% при использовании INT-38 и 4-этоксипиперидина в качестве исходных материалов за 2 ч времени реакции. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 1,10 (т, 3H), 1,34-1,40 (м, 2H), 1,75-1,85 (м, 2H), 2,41 (т, 2H), 2,72 (т, 2H), 2,91 (м, 2H), 3,19 (м, 2H), 3,30-3,50 (м, 7H), 7,61 (д, 2H), 7,84 (д, 2H).

Соединение 129

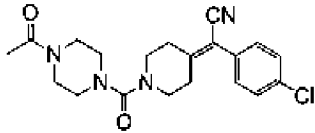
2-(3-хлорфенил)-2-(1-(4-этоксипиперидин-1-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил



Соединение 129 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 3, с выходом 53% при использовании INT-30 и 4-этоксипиперидина (150 мол.%) в качестве исходных материалов за 3,5 ч времени реакции. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 1,10 (т, 3H), 1,33-1,45 (м, 2H), 1,76-1,85 (м, 2H), 2,39 (т, 2H), 2,69 (т, 2H), 2,91 (т, 2H), 3,19 (т, 2H), 3,35 (м, 2H), 3,40-3,50 (м, 5H), 7,33 (м, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,50 (м, 2H).

Соединение 130

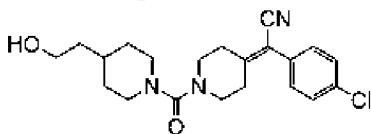
2-(1-(4-ацетилпиперазин-1-карбонил)пиперидин-4-илиден)-2-(4-хлорфенил)ацетонитрил



Соединение 130 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 3, с выходом 93% при использовании INT-8 и 1-ацетилпиперазина (150 мол.%) в качестве исходных материалов за 3 ч времени реакции. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 2,01 (с, 3H), 2,40 (т, 2H), 2,70 (т, 2H), 3,13 (м, 2H), 3,15-3,25 (м, 4H), 3,35-3,45 (м, 6H), 7,39 (д, 2H), 7,54 (д, 2H).

Соединение 131

2-(4-хлорфенил)-2-(1-(4-(2-гидроксиэтил)пиперидин-1-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил

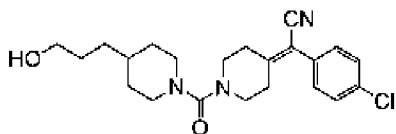


Соединение 131 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 3, с выходом 83% при использовании INT-8 и 4-пиперидинэтанола в качестве исходных материалов за 3 ч времени реакции. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 1,00-1,10 (м, 2H), 1,35 (м, 2H), 1,54 (м, 1H), 1,60-1,65 (м, 2H), 2,39 (т, 2H), 2,65-2,75 (м, 4H), 3,17 (т, 2H), 3,30-3,40 (м, 2H), 3,43 (т, 2H), 3,53-3,62 (м, 2H), 4,36 (с, 1H), 7,39 (д, 2H), 7,53

(д, 2H).

Соединение 132

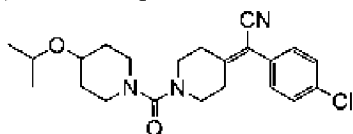
2-(4-хлорфенил)-2-(1-(4-(3-гидроксипропил)пиперидин-1-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил



Соединение 132 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 3, с выходом 75% при использовании INT-8 и 4-пиперидинпропанола в качестве исходных материалов за 6 ч времени реакции. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): 1,00-1,10 (м, 2H), 1,20 (м, 2H), 1,30-1,45 (м, 3H), 1,60-1,65 (м, 2H), 2,39 (т, 2H), 2,65-2,75 (м, 4H), 3,17 (т, 2H), 3,30-3,40 (м, 4H), 3,55-3,63 (м, 2H), 4,35 (м, 1H), 7,39 (д, 2H), 7,53 (д, 2H).

Соединение 133

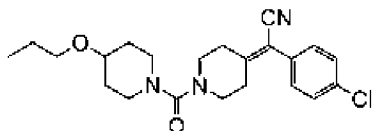
2-(4-хлорфенил)-2-(1-(4-изопропоксипиперидин-1-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил



Соединение 133 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 3, с выходом 98% при использовании INT-8 и 4-изопропоксипиперидина в качестве исходных материалов за 6 ч времени реакции. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): 1,05-1,08 (м, 6H), 1,30-1,38 (м, 2H), 1,70-1,80 (м, 2H), 2,38 (т, 2H), 2,68 (т, 2H), 2,85-2,95 (м, 2H), 3,18 (м, 2H), 3,30-3,37 (м, 2H), 3,38-3,45 (м, 2H), 3,52 (м, 1H), 3,69 (м, 1H), 7,39 (д, 2H), 7,53 (д, 2H).

Соединение 134

2-(4-хлорфенил)-2-(1-(4-пропоксипиперидин-1-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил

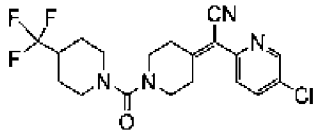


Соединение 134 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 3, с выходом 70% при использовании INT-8 и 4-пропоксипиперидина в качестве исходных материалов за 4 ч времени реакции. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): 0,87 (т, 3H), 1,36-1,44 (м, 2H), 1,45-1,54 (м, 2H), 1,75-1,85 (м, 2H), 2,39 (т, 2H), 2,70 (т, 2H), 2,93 (т, 2H), 3,19 (м, 2H), 3,30-3,39 (м, 4H), 3,39-3,45 (м, 3H), 7,39 (д, 2H), 7,54 (д, 2H).

Соединение 135

2-(5-хлорпиперидин-2-ил)-2-(1-(4-(трифторметил)пиперидин-1-карбонил)пиперидин-

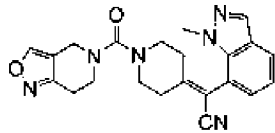
4-илиден)ацетонитрил



Соединение 135 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 3, с количественным выходом при использовании INT-46 и 4-(трифторметил)пиперидина (150 мол.%) в качестве исходных материалов за 5 ч времени реакции. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 1,35-1,46 (м, 2H), 1,75-1,82 (м, 2H), 2,64 (т, 2H), 2,70-2,85 (м, 4H), 3,24 (т, 2H), 3,30-3,35 (м, 1H), 3,40 (т, 2H), 3,63-3,71 (м, 2H), 7,56 (д, 1H), 8,05 (дд, 1H), 8,72 (д, 1H).

Соединение 136

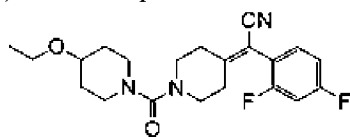
2-(1-метил-1H-индазол-7-ил)-2-(1-(4,5,6,7-тетрагидроизоксазоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил



Соединение 136 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 3, с выходом 12% при использовании INT-61 и 4,5,6,7-тетрагидроизоксазоло[4,3-с]пиридина (150 мол.%) в качестве исходных материалов за 2 ч времени реакции. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 2,41 (т, 2H), 2,90-3,00 (м, 4H), 3,34 (т, 2H), 3,50-3,60 (м, 4H), 4,24 (с, 3H), 4,38 (с, 2H), 7,10 (м, 1H), 7,19 (д, 1H), 7,69 (д, 1H), 7,96 (с, 1H), 8,21 (с, 1H).

Соединение 137

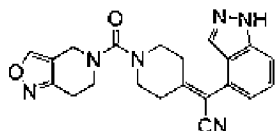
2-(2,4-дифторфенил)-2-(1-(4-этоксипиперидин-1-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил



Соединение 137 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 3, с выходом 85% при использовании INT-18 и 4-этоксипиперидина в качестве исходных материалов за 4 ч времени реакции. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 1,10 (т, 3H), 1,30-1,40 (м, 2H), 1,75-1,85 (м, 2H), 2,23 (т, 2H), 2,70 (т, 2H), 2,91 (м, 2H), 3,17 (т, 2H), 3,35-3,50 (м, 7H), 7,21 (м, 1H), 7,39-7,53 (м, 2H).

Соединение 138

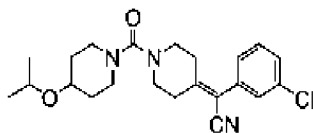
2-(1H-индазол-4-ил)-2-(1-(4,5,6,7-тетрагидроизоксазоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил



Соединение 138 синтезировали с выходом 87% из соединения 93, с помощью удаления ацетата 2 н. HCl в метаноле за время реакции в течение ночи при комнатной температуре. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): 2,33 (т, 2H), 2,80-2,90 (м, 4H), 3,22 (т, 2H), 3,40-3,52 (м, 4H), 4,30 (с, 2H), 7,08 (д, 1H), 7,43 (м, 1H), 7,62 (д, 1H), 8,09 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 13,35 (ушир. с, 1H).

Соединение 139

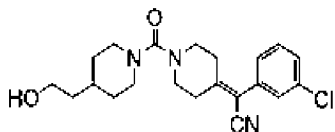
2-(3-хлорфенил)-2-(1-(4-изопропоксипиперидин-1-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил



Соединение 139 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 3, с выходом 96% при использовании INT-30 и 4-изопропоксипиперидина в качестве исходных материалов за 2 ч времени реакции. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): 1,07 (д, 6H), 1,30-1,40 (м, 2H), 1,71-1,80 (м, 2H), 2,39 (т, 2H), 2,69 (т, 2H), 2,85-2,97 (м, 2H), 3,19 (т, 2H), 3,30-3,45 (м, 4H), 3,52 (м, 1H), 3,69 (м, 1H), 7,33 (м, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,49 (м, 2H).

Соединение 140

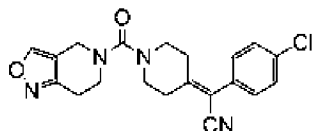
2-(3-хлорфенил)-2-(1-(4-(2-гидроксиэтил)пиперидин-1-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил



Соединение 140 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 3, с выходом 93% при использовании INT-30 и 4-пиперидинэтанола в качестве исходных материалов за 2 ч времени реакции. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): 1,00-1,12 (м, 2H), 1,30-1,40 (м, 2H), 1,50-1,58 (м, 1H), 1,60-1,66 (м, 2H), 2,39 (т, 2H), 2,65-2,75 (м, 4H), 3,18 (т, 2H), 3,30-3,40 (м, 2H), 3,40-3,47 (м, 2H), 3,55-3,65 (м, 2H), 4,36 (с, 1H), 7,33 (м, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,47-7,54 (м, 2H).

Соединение 141

2-(4-хлорфенил)-2-(1-(4,5,6,7-тетрагидроизоксазоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил

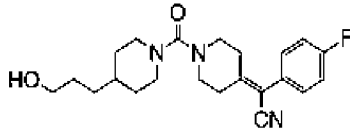


Соединение 141 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 3, с выходом 82% при использовании INT-8 и 4,5,6,7-тетрагидроизоксазоло[4,3-с]пиридина в качестве исходных материалов за 5 ч времени реакции. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): 2,42 (т, 2H), 2,73 (т, 2H), 2,86 (т, 2H), 3,25 (т, 2H),

3,40-3,50 (м, 4H), 4,30 (с, 2H), 7,39 (д, 2H), 7,54 (д, 2H), 8,68 (с, 1H).

Соединение 142

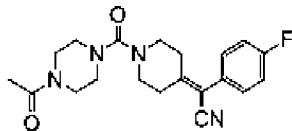
2-(4-фторфенил)-2-(1-(4-(3-гидроксипропил)пиперидин-1-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил



Соединение 142 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 3, с выходом 78% при использовании INT-4 и 4-пиперидинпропанола в качестве исходных материалов за 5 ч времени реакции. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): 0,98-1,10 (м, 2H), 1,22 (м, 2H), 1,30-1,50 (м, 3H), 1,60-1,66 (м, 2H), 2,38 (т, 2H), 2,65-2,75 (м, 4H), 3,17 (т, 2H), 3,30-3,40 (м, 4H), 3,55-3,65 (м, 2H), 4,37 (с, 1H), 7,30 (м, 2H), 7,41 (м, 2H).

Соединение 143

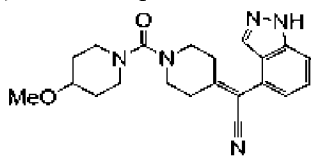
2-(1-(4-ацетилпиперазин-1-карбонил)пиперидин-4-илиден)-2-(4-фторфенил)ацетонитрил



Соединение 143 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 3, с выходом 91% при использовании INT-4 и 1-ацетилпиперазина в качестве исходных материалов за 4,5 ч времени реакции. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): 2,01 (с, 3H), 2,39 (т, 2H), 2,70 (т, 2H), 3,13 (т, 2H), 3,15-3,25 (м, 4H), 3,35-3,50 (м, 6H), 7,31 (м, 2H), 7,42 (м, 2H).

Соединение 144

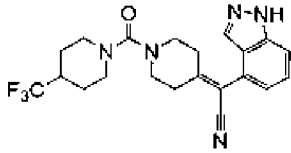
2-(1H-индазол-4-ил)-2-(1-(4-метоксипиперидин-1-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил



Соединение 144 синтезировали в качестве побочного продукта с помощью способа, использованного при получении соединения 3, путем использования INT-55 и 4-метоксипиперидина в качестве исходных материалов за 6 ч времени реакции. Выход составлял 43% после хроматографической очистки. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): 1,37 (м, 2H), 1,81 (м, 2H), 2,29 (т, 2H), 2,78 (т, 2H), 2,85-2,98 (м, 2H), 3,14 (м, 2H), 3,24 (с, 3H), 3,30-3,45 (м, 5H), 7,08 (м, 1H), 7,43 (м, 1H), 7,61 (м, 1H), 8,08 (с, 1H), 13,34 (ушир. с, 1H).

Соединение 145

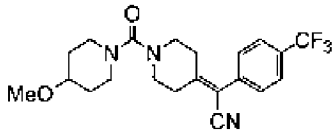
2-(1H-индазол-4-ил)-2-(1-(4-(трифторметил)пиперидин-1-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил



Соединение 145 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 3, путем использования INT-55 и 4-(трифторметил)пиперидина в качестве исходных материалов за 6 ч времени реакции. Продукт получали с выходом 36% с помощью удаления ацетата с 2 н. HCl в метаноле за 6 ч времени реакции при комнатной температуре. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): 1,32-1,46 (м, 2H), 1,75-1,80 (м, 2H), 2,30 (т, 2H), 2,75-2,85 (м, 4H), 3,17 (т, 2H), 3,30-3,35 (м, 1H), 3,44 (т, 2H), 3,63-3,69 (м, 2H), 7,08 (д, 1H), 7,39-7,45 (м, 1H), 7,62 (д, 1H), 8,08 (с, 1H), 13,35 (ушир. с, 1H).

Соединение 146

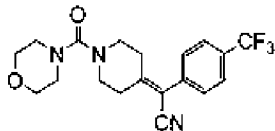
2-(1-(4-метоксипиперидин-1-карбонил)пиперидин-4-илиден)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетонитрил



Соединение 146 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 3, с выходом 84% при использовании INT-38 и 4-метоксипиперидина в качестве исходных материалов за 1,5 ч времени реакции. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): 1,35-1,45 (м, 2H), 1,75-1,90 (м, 2H), 2,41 (т, 2H), 2,73 (т, 2H), 2,93 (м, 2H), 3,19 (м, 2H), 3,24 (с, 3H), 3,30-3,45 (м, 5H), 7,61 (д, 2H), 7,84 (д, 2H).

Соединение 147

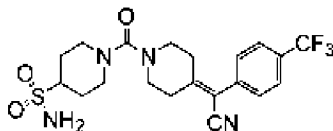
2-(1-(морфолин-4-карбонил)пиперидин-4-илиден)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетонитрил



Соединение 147 синтезировали с выходом 95% с помощью способа, использованного при получении соединения 1, путем использования INT-36 и 4-морфолинкарбонилхлорида в качестве исходных материалов за 1,5 ч времени реакции. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): 2,41 (т, 2H), 2,73 (т, 2H), 3,10-3,20 (м, 4H), 3,22 (т, 2H), 3,41 (т, 2H), 3,57 (м, 4H), 7,61 (д, 2H), 7,84 (д, 2H).

Соединение 148

1-(4-(циано(4-(трифторметил)фенил)метил)пиперидин-1-карбонил)пиперидин-4-сульфонамид

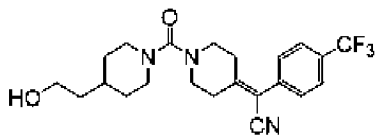


Соединение 148 синтезировали с помощью способа, использованного при

получении соединения 3, с выходом 65% при использовании INT-38 и 4-пиперидинсульфонамида в качестве исходных материалов за 3 ч времени реакции. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 1,48-1,62 (м, 2H), 1,94-2,00 (м, 2H), 2,42 (т, 2H), 2,74 (т, 2H), 2,82 (м, 2H), 3,02 (м, 1H), 3,21 (т, 2H), 3,39 (т, 2H), 3,67-3,72 (м, 2H), 6,77 (с, 2H), 7,61 (д, 2H), 7,84 (д, 2H).

Соединение 149

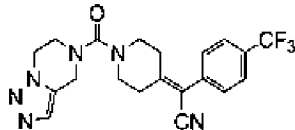
2-(1-(4-(2-гидроксиэтил)пиперидин-1-карбонил)пиперидин-4-илиден)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетонитрил



Соединение 149 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 3, с выходом 87% при использовании INT-38 и 4-пиперидинэтанола в качестве исходных материалов за 2 ч времени реакции. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 1,00-1,14 (м, 2H), 1,30-1,40 (м, 2H), 1,50-1,59 (м, 1H), 1,60-1,65 (м, 2H), 2,41 (т, 2H), 2,65-2,80 (м, 4H), 3,18 (м, 2H), 3,30-3,38 (м, 2H), 3,40-3,48 (м, 2H), 3,55-3,65 (м, 2H), 4,36 (т, 1H), 7,61 (д, 2H), 7,84 (д, 2H).

Соединение 150

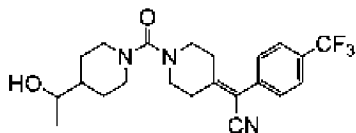
2-(1-(4,5,6,7-тетрагидро-[1,2,3]триазоло[1,5-а]пиразин-5-карбонил)пиперидин-4-илиден)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетонитрил



Соединение 150 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 3, с выходом 53% после хроматографической очистки при использовании INT-38 и 4,5,6,7-тетрагидро-1,2,3-триазоло[1,5-а]пиразина в качестве исходных материалов за время реакции в течение ночи. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 2,45 (т, 2H), 2,77 (т, 2H), 3,25-3,40 (м, 2H), 3,49 (т, 2H), 3,69 (т, 2H), 4,43 (м, 2H), 4,54 (с, 2H), 7,58-7,65 (м, 3H), 7,85 (д, 2H).

Соединение 151

2-(1-(4-(1-гидроксиэтил)пиперидин-1-карбонил)пиперидин-4-илиден)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетонитрил

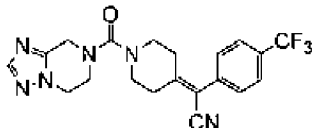


Соединение 151 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 3, с выходом 69% при использовании INT-38 и 1-(пиперидин-4-ил)этан-1-ола в качестве исходных материалов за 1,5 ч времени реакции. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 1,02 (д, 3H), 1,05-1,35 (м, 2H), 1,50-1,55 (м, 1H), 1,70-1,78 (м, 1H), 2,41 (т,

2H), 2,60-2,80 (м, 4H), 3,19 (м, 2H), 3,30-3,40 (м, 4H), 3,60-3,68 (м, 2H), 4,39 (д, 1H), 7,61 (д, 2H), 7,84 (д, 2H).

Соединение 152

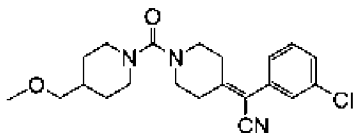
2-(1-(5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-7-карбонил)пиперидин-4-илиден)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетонитрил



Соединение 152 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 3, с выходом 66% при использовании INT-38 и 5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразина в качестве исходных материалов, за время реакции в течение ночи. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 2,46 (м, 2H), 2,77 (м, 2H), 3,30-3,36 (м, 2H), 3,50 (м, 2H), 3,71 (м, 2H), 4,21 (м, 2H), 4,50 (с, 2H), 7,62 (д, 2H), 7,85 (д, 2H), 7,96 (с, 1H).

Соединение 153

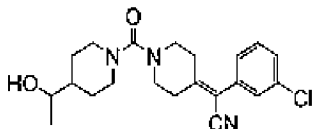
2-(3-хлорфенил)-2-(1-(4-(метоксиметил)пиперидин-1-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил



Соединение 153 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 3, с выходом 91% при использовании INT-30 и 4-(метоксиметил)пиперидина в качестве исходных материалов за 6 ч времени реакции. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 1,05-1,16 (м, 2H), 1,58-1,65 (м, 2H), 1,65-1,75 (м, 1H), 2,38 (т, 2H), 2,69 (т, 2H), 2,69-2,76 (м, 2H), 3,15-3,20 (м, 4H), 3,22 (с, 3H), 3,30-3,40 (м, 2H), 3,56-3,64 (м, 2H), 7,33 (м, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,48-7,52 (м, 2H).

Соединение 154

2-(3-хлорфенил)-2-(1-(4-(1-гидроксиэтил)пиперидин-1-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил

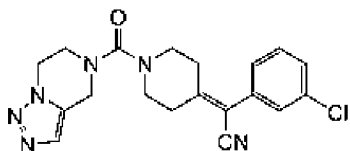


Соединение 154 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 3, с количественным выходом при использовании INT-30 и 1-(пиперидин-4-ил)этан-1-ола в качестве исходных материалов за 5 ч времени реакции. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 1,02 (д, 3H), 1,06-1,24 (м, 2H), 1,25-1,37 (м, 1H), 1,50-1,55 (м, 1H), 1,70-1,78 (м, 1H), 2,39 (т, 2H), 2,60-2,75 (м, 4H), 3,18 (т, 2H), 3,30-3,40 (м, 3H), 3,60-3,68 (м, 2H), 4,39 (д, 1H), 7,33 (м, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,48-7,52 (м, 2H).

Соединение 155

2-(3-хлорфенил)-2-(1-(4,5,6,7-тетрагидро-[1,2,3]триазоло[1,5-а]пиразин-5-

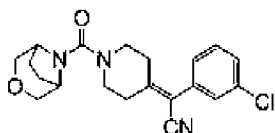
карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил



Соединение 155 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 3, с выходом 57% после хроматографической очистки при использовании INT-30 и 4,5,6,7-тетрагидро-1,2,3-триазоло[1,5-а]пиразина в качестве исходных материалов за 4 ч времени реакции. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 2,43 (т, 2H), 2,74 (т, 2H), 3,25-3,35 (м, 2H), 3,47 (т, 2H), 3,67 (т, 2H), 4,43 (т, 2H), 4,53 (с, 2H), 7,34 (м, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,48-7,53 (м, 2H), 7,60 (с, 1H).

Соединение 156

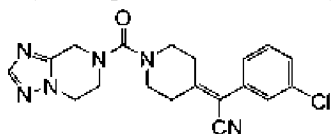
2-(1-(3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбонил)пиперидин-4-илиден)-2-(3-хлорфенил)ацетонитрил



Соединение 156 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 3, с выходом 55% после хроматографической очистки при использовании INT-30 и 3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октана в качестве исходных материалов за 5 ч времени реакции. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 1,70-1,85 (м, 4H), 2,40 (т, 2H), 2,70 (т, 2H), 3,30-3,40 (м, 2H), 3,45-3,55 (м, 4H), 3,58-3,65 (м, 2H), 3,84 (м, 2H), 7,34 (м, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,51 (м, 2H).

Соединение 157

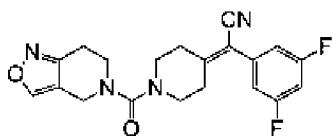
2-(3-хлорфенил)-2-(1-(5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-7-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил



Соединение 157 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 3, с выходом 53% после хроматографической очистки при использовании INT-30 и 5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразина в качестве исходных материалов за 6 ч времени реакции. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 2,44 (т, 2H), 2,74 (т, 2H), 3,28-3,35 (м, 2H), 3,48 (т, 2H), 3,70 (т, 2H), 4,21 (т, 2H), 4,50 (с, 2H), 7,34 (м, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,49-7,53 (м, 2H), 7,95 (с, 1H).

Соединение 158

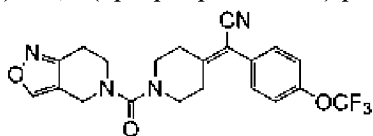
2-(3,5-дифторфенил)-2-(1-(4,5,6,7-тетрагидроизоксазоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил



Соединение 158 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 3, с выходом 67% после хроматографической очистки при использовании INT-22 и 4,5,6,7-тетрагидроизоксазоло[4,3-с]пиридина в качестве исходных материалов за 2 ч времени реакции. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 2,43 (т, 2H), 2,73 (т, 2H), 2,87 (т, 2H), 3,27 (т, 2H), 3,35-3,50 (м, 4H), 4,31 (с, 2H), 7,14-7,19 (м, 2H), 7,35 (м, 1H), 8,68 (с, 1H).

Соединение 159

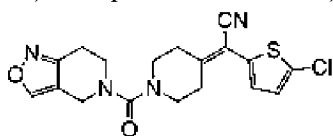
2-(1-(4,5,6,7-тетрагидроизоксазоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)пиперидин-4-илиден)-2-(4-(трифторметокси)фенил)ацетонитрил



Соединение 159 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 3, с выходом 63% при использовании INT-34 и 4,5,6,7-тетрагидроизоксазоло[4,3-с]пиридина в качестве исходных материалов за 2 ч времени реакции. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 2,43 (т, 2H), 2,75 (т, 2H), 2,87 (т, 2H), 3,27 (т, 2H), 3,35-3,50 (м, 4H), 4,31 (с, 2H), 7,44-7,54 (м, 4H), 8,68 (с, 1H).

Соединение 160

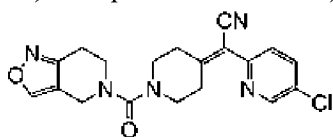
2-(5-хлортиофен-2-ил)-2-(1-(4,5,6,7-тетрагидроизоксазоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил



Соединение 160 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 3, с выходом 67% при использовании INT-42 и 4,5,6,7-тетрагидроизоксазоло[4,3-с]пиридина в качестве исходных материалов за 2 ч времени реакции. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 2,61 (т, 2H), 2,73 (т, 2H), 2,87 (т, 2H), 3,31 (м, 2H), 3,35-3,50 (м, 4H), 4,31 (с, 2H), 7,10 (д, 1H), 7,19 (д, 1H), 8,68 (с, 1H).

Соединение 161

2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-(1-(4,5,6,7-тетрагидроизоксазоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил

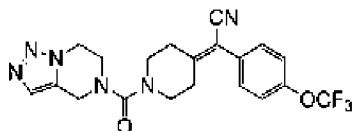


Соединение 161 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 3, с выходом 20% при использовании INT-46 и 4,5,6,7-

тетрагидроизооксазоло[4,3-с]пиридина в качестве исходных материалов за 3 ч времени реакции. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 2,85-2,93 (м, 4H), 2,99 (т, 2H), 3,39 (т, 2H), 3,50-3,60 (м, 4H), 4,39 (с, 2H), 7,47 (д, 1H), 7,75 (дд, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,58 (д, 1H).

Соединение 162

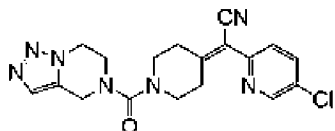
2-(1-(4,5,6,7-тетрагидро-[1,2,3]триазоло[1,5-а]пиразин-5-карбонил)пиперидин-4-илиден)-2-(4-(трифторметокси)фенил)ацетонитрил



Соединение 162 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 3, с выходом 63% при использовании INT-34 и 4,5,6,7-тетрагидро-1,2,3-триазоло[1,5-а]пиразина в качестве исходных материалов, за время реакции в течение ночи. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): 2,44 (т, 2H), 2,75 (т, 2H), 3,30 (т, 2H), 3,48 (т, 2H), 3,68 (т, 2H), 4,43 (т, 2H), 4,53 (с, 2H), 7,44-7,55 (м, 4H), 7,60 (с, 1H).

Соединение 163

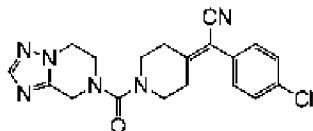
2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-(1-(4,5,6,7-тетрагидро-[1,2,3]триазоло[1,5-а]пиразин-5-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил



Соединение 163 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 3, с выходом 20% при использовании INT-46 и 4,5,6,7-тетрагидро-1,2,3-триазоло[1,5-а]пиразина в качестве исходных материалов за 3 ч времени реакции. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 2,85-2,96 (м, 4H), 3,42 (т, 2H), 3,57 (т, 2H), 3,76 (т, 2H), 4,53 (т, 2H), 4,62 (с, 2H), 7,48 (д, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,76 (дд, 1H), 8,59 (д, 1H).

Соединение 164

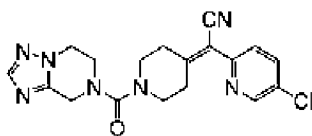
2-(4-хлорфенил)-2-(1-(5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-7-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил



Соединение 164 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 3, с выходом 60% при использовании INT-8 и 5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразина в качестве исходных материалов, за время реакции в течение ночи. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): 2,44 (т, 2H), 2,74 (т, 2H), 3,28-3,35 (м, 2H), 3,48 (т, 2H), 3,70 (т, 2H), 4,21 (т, 2H), 4,50 (с, 2H), 7,40 (д, 2H), 7,55 (д, 2H), 7,95 (м, 1H).

Соединение 165

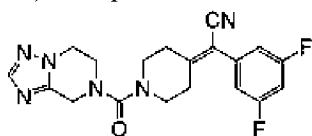
2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-(1-(5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-7-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил



Соединение 165 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 3, с выходом 25% после хроматографической очистки при использовании INT-46 и 5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразина в качестве исходных материалов за 5 ч времени реакции. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 2,69 (т, 2H), 2,79 (т, 2H), 3,28-3,35 (м, 2H), 3,51 (т, 2H), 3,71 (т, 2H), 4,21 (т, 2H), 4,51 (с, 2H), 7,57 (д, 1H), 7,96 (с, 1H), 8,06 (дд, 1H), 8,73 (д, 1H).

Соединение 166

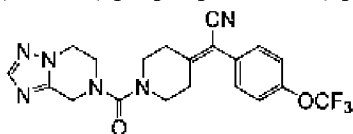
2-(3,5-дифторфенил)-2-(1-(5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-7-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил



Соединение 166 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 3, с выходом 26% после хроматографической очистки при использовании INT-22 и 5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразина в качестве исходных материалов за 6,5 ч времени реакции. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 2,45 (т, 2H), 2,74 (т, 2H), 3,28-3,40 (м, 2H), 3,48 (т, 2H), 3,70 (т, 2H), 4,21 (т, 2H), 4,50 (с, 2H), 7,10-7,20 (м, 2H), 7,30-7,40 (м, 1H), 7,96 (с, 1H).

Соединение 167

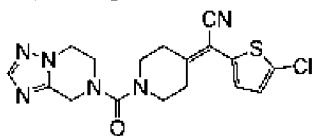
2-(1-(5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-7-карбонил)пиперидин-4-илиден)-2-(4-(трифторметокси)фенил)ацетонитрил



Соединение 167 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 3, с выходом 60% при использовании INT-34 и 5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразина в качестве исходных материалов, за время реакции в течение ночи. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 2,44 (т, 2H), 2,75 (т, 2H), 3,28-3,35 (м, 2H), 3,49 (т, 2H), 3,70 (т, 2H), 4,21 (т, 2H), 4,50 (с, 2H), 7,44-7,54 (м, 4H), 7,96 (с, 1H).

Соединение 168

2-(5-хлортиофен-2-ил)-2-(1-(5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-7-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил

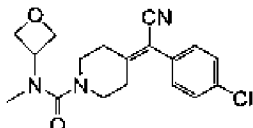


Соединение 168 синтезировали с помощью способа, использованного при

получении соединения 3, с выходом 54% при использовании INT-42 и 5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразина в качестве исходных материалов, за время реакции в течение ночи. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): 2,63 (т, 2H), 2,75 (т, 2H), 3,28-3,35 (м, 2H), 3,47 (т, 2H), 3,70 (т, 2H), 4,21 (т, 2H), 4,50 (с, 2H), 7,10 (д, 1H), 7,19 (д, 1H), 7,96 (с, 1H).

Соединение 169

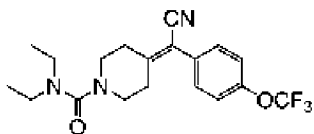
4-((4-хлорфенил)(циано)метил)-N-метил-N-(оксетан-3-ил)пиперидин-1-карбоксамид



Соединение 169 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 3, с выходом 90% при использовании INT-8 и N-метил-3-оксетанамина в качестве исходных материалов, за время реакции в течение ночи. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): 2,40 (т, 2H), 2,71 (т, 2H), 2,80 (с, 3H), 3,21 (т, 2H), 3,39 (т, 2H), 4,48-4,65 (м, 5H), 7,39 (д, 2H), 7,54 (д, 2H).

Соединение 170

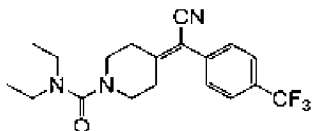
4-(циано(4-(трифторметокси)фенил)метил)-N,N-диэтилпиперидин-1-карбоксамид



Соединение 170 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 3, с выходом 56% при использовании INT-34 и диэтиламина в качестве исходных материалов, за время реакции в течение ночи. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): 1,06 (т, 6H), 2,40 (т, 2H), 2,71 (т, 2H), 3,10-3,17 (м, 6H), 3,30-3,35 (м, 2H), 7,44-7,53 (м, 4H).

Соединение 171

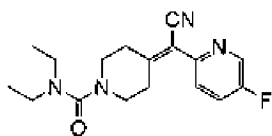
4-(циано(4-(трифторметил)фенил)метил)-N,N-диэтилпиперидин-1-карбоксамид



Соединение 171 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 3, с выходом 47% при использовании INT-38 и диэтиламина в качестве исходных материалов, за время реакции в течение ночи. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): 1,06 (т, 6H), 2,42 (т, 2H), 2,73 (т, 2H), 3,10-3,18 (м, 6H), 3,30-3,36 (м, 2H), 7,61 (д, 2H), 7,84 (д, 2H).

Соединение 172

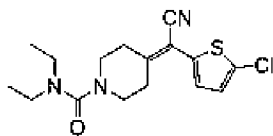
4-(циано(5-фторпиридин-2-ил)метил)-N,N-диэтилпиперидин-1-карбоксамид



Соединение 172 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 3, с выходом 25% при использовании INT-50 и диэтиламина в качестве исходных материалов, перемешивая в течение ночи при комнатной температуре. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): 1,06 (т, 6H), 2,60 (м, 2H), 2,74 (м, 2H), 3,08-3,20 (м, 6H), 3,29-3,36 (м, 2H), 7,61 (м, 1H), 7,86 (м, 1H), 8,67 (м, 1H).

Соединение 173

4-((5-хлортиофен-2-ил)(циано)метилден)-N,N-диэтилпиперидин-1-карбоксамид



Соединение 173 синтезировали с помощью способа, использованного при получении соединения 3, с выходом 54% при использовании INT-42 и диэтиламина в качестве исходных материалов, перемешивая в течение ночи при комнатной температуре. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): 1,06 (т, 6H), 2,58 (т, 2H), 2,70 (т, 2H), 3,09-3,17 (м, 4H), 3,19 (т, 2H), 3,29-3,33 (м, 2H), 7,09 (д, 1H), 7,18 (д, 1H).

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ТЕСТЫ

Следующие тесты приведены для наглядной демонстрации настоящего изобретения и не должны рассматриваться как ограничивающие объем изобретения. Кроме того, концентрации соединения в анализах являются иллюстративными и не должны восприниматься как ограничивающие. Специалист в данной области может определить фармацевтически значимые концентрации с помощью известного в данной области техники способа.

Ингибирование фермента AKR1C3 (17 β -гидроксистероиддегидрогеназы типа 5)

Для скрининга использовали рекомбинантный человеческий белок AKR1C3 (17 β -HSD5) (номер доступа в GenBank NM_003739.6), продуцируемый *E.coli*. Рекомбинантный белок (27 нМ/1 мкг/мл) инкубировали в 20 мМ KH_2PO_4 , 1 мМ ЭДТА, полной смеси ингибиторов протеаз, рН 7,4 с 1 мкМ 9-ацетил-2,3,6,7-тетрагидро-1H,5H,11H-пирано[2,3-f]пиридо[3,2,1-ij]хинолина-11-она и 1 мМ NADPH в течение 60-120 мин при КТ в присутствии потенциального ингибитора в концентрации 500 нМ. Маточные растворы ингибиторов готовили в DMSO. Конечную концентрацию DMSO доводили до 1% во всех образцах. Образцы анализировали с помощью флуоресцентного измерения на микропланшетном ридере Tecan Spark при длинах волн 420 нм для возбуждения и 510 нм для эмиссии. Образцы оценивали в сравнении со стандартами 9-(1-гидроксиэтил)-2,3,6,7-тетрагидро-1H,5H,11H-пирано[2,3-f]пиридо[3,2,1-ij]хинолин-11-она в концентрациях 1 мкМ - 10 нМ. Фооновую флуоресценцию вычитали из всех образцов и стандартов. Концентрации образующегося продукта рассчитывали по стандартной кривой с помощью

программного обеспечения Tecan Spark Magellan. Концентрации образующегося продукта использовались для расчета процентов конверсии. Проценты ингибирования образцов рассчитывали по процентам конверсии.

Проценты ингибирования образцов рассчитывали по следующей формуле:

$$\frac{(\text{Конверсия контроля, \%}) - (\text{конверсия образца, \%})}{(\text{Конверсия контроля, \%})} \times 100$$

Значения % ингибирования определяли для приведенных в качестве примеров соединений, и результаты обобщены в таблице 3.

Ингибирование фермента 17 β -гидроксистероиддегидрогеназы типа 2

Для скрининга использовали рекомбинантный человеческий белок 17 β -HSD2 (номер доступа в GenBank NM_002153.3), продуцируемый в клетках насекомых Sf-9, инфицированных бакуловирусом.

Рекомбинантный белок (105 нМ/4,5 мкг/мл) инкубировали в 20 мМ КН₂РО₄ рН 8,5, 1 мМ ЭДТА, полной смеси ингибиторов протеаз, 1 мМ NAD с 56,25 нМ тестостерона (включая ³H-меченый тестостерон) в течение 30 мин при КТ в присутствии потенциального ингибитора в концентрации 10 мкМ. Маточные растворы ингибиторов готовили в DMSO. Конечную концентрацию DMSO довели до 1% во всех образцах. Реакцию фермента останавливали добавлением 10% трихлоруксусной кислоты (конечная концентрация 1%). Образцы фильтровали через фильтровальный планшет 0,22 мкм. Анализ образцов проводили с помощью Waters Acquity UPLC H-класса, оснащенного колонкой Xbridge C18 и защитной колонкой XBridge VanGuard C18. Для подвижной фазы использовали ацетонитрил:0,1% муравьиная кислота в воде (42/58 об./об.) со скоростью потока 1,2 мл/мин. Элюент смешивали со сцинтиллятором и контролировали радиоактивность в элюате с помощью сцинтилляционного анализатора. Процент конверсии насыщенного тритием субстрата (тестостерона) в насыщенный тритием продукт (андростендион) для каждого образца определяли по относительным процентным соотношениям субстрата и продукта на хроматограмме. Проценты ингибирования образцов рассчитывали по следующей формуле:

$$\frac{(\text{Конверсия продукта контроля DMSO, \%}) - (\text{конверсия продукта образца, \%})}{(\text{конверсия продукта контроля DMSO, \%})} \times 100$$

Значения % ингибирования определяли для приведенных в качестве примеров соединений, и результаты обобщены в таблице 3.

Ингибирование альдокеторедуктазы семейства 1, член C2

Для скрининга использовали рекомбинантный человеческий белок альдокеторедуктазы семейства 1, член C2 (AKR1C2) (номер доступа в GenBank NM_001354.6), продуцируемый в клетках насекомых Sf-9, инфицированных бакуловирусом. Рекомбинантный белок (13,6 нМ/0,5 мкг/мл) инкубировали в 20 мМ КН₂РО₄ рН 7,4, 1 мМ ЭДТА, таблетке с полной смесью ингибиторов протеаз, 1 мМ NADPH с 6,25 нМ ³H-меченого дигидротестостерона в течение 45 мин при +37°C в

присутствии потенциального ингибитора в концентрации 10 мкМ. Маточные растворы ингибиторов готовили в DMSO. Конечную концентрацию DMSO доводили до 1% во всех образцах. Реакцию фермента останавливали добавлением 10% трихлоруксусной кислоты (конечная концентрация 1%). Образцы фильтровали через 0,22 мкм фильтровальный планшет (Merck). Анализ образцов проводили с помощью Waters Acquity UPLC H-класса, оснащенного колонкой Xbridge C18 и защитной колонкой XBridge VanGuard C18. Для подвижной фазы использовали ацетонитрил:0,1% муравьиная кислота в воде (42/58 об./об.) со скоростью потока 1,2 мл/мин. Элюент смешивали со сцинтиллятором и контролировали радиоактивность в элюате с помощью сцинтилляционного анализатора. Процент конверсии насыщенного тритием субстрата (дигидротестостерона) в насыщенный тритием продукт (5 α -андростан-3 α ,17 β -диол) для каждого образца определяли по относительным процентным соотношениям субстрата и продукта на хроматограмме. Проценты ингибирования образцов рассчитывали по следующей формуле:

$$\frac{(\text{Конверсия продукта контроля DMSO, \%}) - (\text{конверсия продукта образца, \%})}{(\text{конверсия продукта контроля DMSO, \%})} \times 100$$

Значения % ингибирования определяли для приведенных в качестве примеров соединений, и результаты обобщены в таблице 3.

Результаты фармакологического тестирования

Таблица 3

№ соединения	% ингибирования AKR1C3 при 500 нМ	% ингибирования AKR1C2 при 10 мкМ	% ингибирования 17 β -HSD2 при 10 мкМ
1	99	5	2
2	99	4	3
3	95	18	28
4	99	0	8
5	99	15	15
6	95	8	10
7	95	9	1
8	98	7	8
9	89	4	13
10	89	10	4
11	96	17	24
12	99	19	8
13	99	19	7
14	94	11	3
15	97	6	11
16	97	8	14
17	98	8	31
18	99	7	11
19	99	12	19
20	97	2	9
21	95	9	20

22	88	9	7
23	96	13	1
24	96	8	11
25	98	28	27
26	97	6	13
27	98	16	7
28	97	8	27
29	96	5	30
30	95	15	14
31	95	11	9
32	97	17	4
33	97	16	7
34	95	12	21
35	96	27	28
36	94	10	-3
37	96	14	25
38	97	30	27
39	96	13	6
40	95	14	5
41	96	7	7
42	96	11	10
43	103	29	21
44	103	18	12
45	103	5	2
46	102	8	11
47	103	9	20
48	100	0	8
49	98	6	22
50	97	16	12
51	96	18	26
52	97	19	13
53	97	7	15
54	99	15	20
55	97	3	7
56	86	-3	3
57	96	13	3
58	93	6	21
59	98	5	22
60	98	9	29
61	99	7	30
62	90	-4	4
63	99	29	22
64	99	19	28
65	97	2	2
66	96	8	12
67	98	6	9
68	98	11	8
69	98	16	10

70	97	5	11
71	99	12	29
72	98	9	26
73	92	19	21
74	98	9	17
75	94	13	23
76	99	6	20
77	96	24	19
78	99	15	27
79	99	6	10
80	99	7	12
81	95	-7	10
82	100	3	28
83	78	2	29
84	98	6	23
85	72	9	27
86	80	0	27
87	99	31	23
88	99	13	26
89	98	18	15
90	99	9	30
91	99	23	23
92	96	6	30
93	98	11	23
94	97	7	8
95	94	22	25
96	95	13	11
97	96	9	9
98	97	8	18
99	96	16	18
100	92	6	-2
101	90	11	14
102	99	17	12
103	95	19	-4
104	96	5	0
105	100	10	15
106	93	5	2
107	92	14	-1
108	98	21	-11
109	96	12	26
110	96	6	30
111	95	13	8
112	96	30	17
113	104	19	16
114	97	11	34
115	96	0	-1
116	98	26	12
117	94	7	22

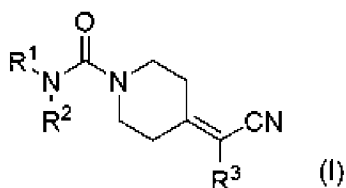
118	96	14	30
119	99	6	15
120	99	43	20
121	99	32	-7
122	99	42	24
123	99	33	2
124	91	4	9
125	97	18	17
126	97	10	2
127	96	-6	5
128	93	2	17
129	98	11	5
130	97	0	12
131	98	8	13
132	95	8	17
133	97	16	23
134	98	13	12
135	92	3	4
136	99	6	26
137	97	18	6
138	98	31	13
139	93	8	27
140	96	21	23
141	98	33	7
142	91	3	4
143	93	9	7
144	100	5	16
145	97	1	9
146	100	2	15
147	99	5	4
148	90	6	7
149	94	7	9
150	100	21	6
151	93	11	18
152	99	4	8
153	95	14	26
154	98	14	26
155	99	21	19
156	99	8	12
157	99	2	8
158	101	22	-4
159	100	14	1
160	99	34	18
161	98	19	7
162	98	17	1
163	97	2	9
164	99	12	10
165	95	9	6

166	96	13	2
167	97	7	-1
168	98	24	-2
169	95	7	-2
170	98	4	28
171	99	3	17
172	95	-2	13
173	99	29	50

Специалисту в данной области техники будет очевидно, что по мере развития технологии идея изобретения может быть реализована различными способами. Изобретение и его варианты осуществления не ограничиваются описанными выше примерами, но могут варьировать в диапазоне объема формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



где

R^1 представляет собой группу, выбранную из C_{1-6} -алкила, C_{1-6} -галогеналкила, C_{1-6} -пергалогеналкила, $(CH_2)_mOR'$, $(CH_2)_mN(R')_2$, 6-13-членного арила, 5-11-членного гетероарила, 3-12-членного циклоалкила и 3-10-членного гетероциклила, и указанная группа необязательно замещена 1-6 заместителем (заместителями), каждый из которых независимо выбран из R^{11} ;

R^2 представляет собой группу, выбранную из C_{1-6} -алкила, C_{1-6} -галогеналкила, C_{1-6} -пергалогеналкила, $(CH_2)_mOR'$, $(CH_2)_mN(R')_2$, 6-13-членного арила, 5-11-членного гетероарила, 3-12-членного циклоалкила и 3-10-членного гетероциклила, и указанная группа необязательно замещена 1-6 заместителем (заместителями), каждый из которых независимо выбран из R^{12} ;

или

R^1 и R^2 вместе с кольцевым атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-11-членный ненасыщенный или ароматический гетероцикл или 4-10-членный насыщенный или частично ненасыщенный гетероцикл, и указанный гетероцикл необязательно замещен 1-6 заместителем (заместителями), каждый из которых независимо выбран из R^{13} ;

R^3 представляет собой группу, выбранную из 6-13-членного арила, 5-11-членного гетероарила, 3-12-членного циклоалкила и 3-10-членного гетероциклила, и указанная группа необязательно замещена 1-6 заместителем (заместителями), каждый из которых независимо выбран из R^{31} ;

R^{11} выбран из галогена, CN, C_{1-6} -алкила, C_{1-6} -алкокси, C_{1-6} -(пер)галогеналкила, C_{1-6} -(пер)галогеналкокси, OR' , оксо, $(OCH_2)_nOR'$, SR' , NO_2 , $N(R')_2$, $(CH_2)_nN(R')_2$, $(CH_2)_nOR'$, $CH(XR')R'$, CO_2R' , $C(O)N(R')_2$, $C(O)NR'C(O)R''$, $NR'COR''$, $C(=NH)R''$, $C(=N-OR')R''$, $C(O)R''$, $NR'C(O)NR''$, $NR'SO_2R''$, SO_2NHSO_2R'' и $SO_2N(R')_2$, и необязательно замещен одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из R' , OR' , $N(R')_2$;

R^{12} выбран из галогена, CN, C_{1-6} -алкила, C_{1-6} -алкокси, C_{1-6} -(пер)галогеналкила, C_{1-6} -(пер)галогеналкокси, OR' , оксо, $(OCH_2)_nOR'$, SR' , NO_2 , $N(R')_2$, $(CH_2)_nN(R')_2$, $(CH_2)_nOR'$, $CH(XR')R'$, CO_2R' , $C(O)N(R')_2$, $NHCOR''$, $C(=NH)R''$, $C(=N-OR')R''$, $C(O)R''$ и $SO_2N(R')_2$, и необязательно замещен одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из R' , OR' , $N(R')_2$;

R^{13} выбран из галогена, CN, C_{1-6} -алкила, C_{1-6} -алкокси, C_{1-6} -(пер)галогеналкила, C_{1-6} -(пер)галогеналкокси, OR' , оксо, $(OCH_2)_nOR'$, SR' , NO_2 , $N(R')_2$, $(CH_2)_nN(R')_2$, $(CH_2)_nOR'$,

$\text{CH}(\text{XR}')\text{R}'$, $\text{CO}_2\text{R}'$, $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')_2$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{R}''$, $\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{R}''$, $\text{C}(=\text{NH})\text{R}''$, $\text{C}(=\text{N}-\text{OR}')\text{R}''$, $\text{C}(\text{O})\text{R}''$, $\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{NR}''$, $\text{NR}'\text{SO}_2\text{R}''$, $\text{SO}_2\text{NHSO}_2\text{R}''$ и $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}')_2$, и необязательно замещен одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из R' , OR' , $\text{N}(\text{R}')_2$;

R^{31} выбран из галогена, CN, C_{1-6} -алкила, C_{1-6} -алкокси, C_{1-6} -(пер)галогеналкила, C_{1-6} -(пер)галогеналкокси, OR' , оксо, $(\text{OCH}_2)_n\text{OR}'$, SR' , NO_2 , $\text{N}(\text{R}')_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}')_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{OR}'$, $\text{CO}_2\text{R}'$, $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')_2$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{R}''$, $\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{R}''$, $\text{C}(=\text{NH})\text{R}''$, $\text{C}(=\text{N}-\text{OR}'\text{H})\text{R}''$, $\text{C}(\text{O})\text{R}''$, $\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{NR}''$, $\text{NR}'\text{SO}_2\text{R}''$, $\text{SO}_2\text{NHSO}_2\text{R}''$ и $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}')_2$, и необязательно замещен одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из R' , OR' , $\text{N}(\text{R}')_2$;

каждый R' независимо выбран из H, C_{1-6} -алкила, C_{1-6} -галогеналкила и C_{1-6} -пергалогеналкила, или в составе любого $\text{N}(\text{R}')_2$ оба R' , вместе с азотом, к которому они присоединены, могут образовывать 3-6-членное алифатическое или ароматическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1-4 гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из N, S и O;

каждый R'' независимо выбран из C_{1-6} -алкила, C_{1-6} -галогеналкила и C_{1-6} -пергалогеналкила;

X представляет собой O или S;

m равно 0-6; и

n равно 1-6; или

его соль, сольват или сольват соли.

2. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в котором

R^3 представляет собой группу, выбранную из 6-членного арила и 5-9-членного гетероарила, где гетероарил содержит от 1 до 3 гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из N, O и S, и указанная группа необязательно замещена 1-3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из R^{31} ;

R^{31} соответствует определению в п. 1; или

его соль, сольват или сольват соли.

3. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в котором

R^1 представляет собой группу, выбранную из C_{1-6} -алкила, 5-9-членного гетероарила, и 5-7-членного гетероциклила, и указанная группа необязательно замещена 1-3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из R^{11} ; и

R^2 представляет собой группу, выбранную из C_{1-6} -алкила, 5-9-членного гетероарила, и 5-7-членного гетероциклила, и указанная группа необязательно замещена 1-3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из R^{12} ;

R^{11} и R^{12} являются такими, как определено в п. 1; или

его соль, сольват или сольват соли.

4. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в котором

R^1 и R^2 вместе с кольцевым атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-9-членный ароматический гетероцикл или 4-9-членный насыщенный гетероцикл, где

гетероцикл необязательно содержит от 1 до 4 дополнительных гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из N, O и S, и указанный гетероцикл необязательно замещен 1-4 заместителями, каждый из которых независимо выбран из R¹³;

R¹³ соответствует определению в п. 1; или

его соль, сольват или сольват соли.

5. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в котором

R³ представляет собой группу, выбранную из фенила, пиридинила, тиенила и 1*H*-индазолила, и указанная группа необязательно замещена одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из R³¹;

R³¹ соответствует определению в п. 1; или

его соль, сольват или сольват соли.

6. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в котором

R³¹ выбран из галогена, C₁₋₃-алкила, C₁₋₃-(пер)галогеналкила, C₁₋₃-(пер)галогеналкокси и C(O)C₁₋₆-алкила; или

его соль, сольват или сольват соли.

7. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в котором

R¹ представляет собой группу, выбранную из метила, этила и тетрагидропиранила;

R² представляет собой группу, выбранную из метила, этила и тетрагидропиранила;

или

его соль, сольват или сольват соли.

8. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в котором

R¹ и R² вместе с кольцевым атомом азота, к которому они присоединены, образуют ароматический гетероцикл или насыщенный гетероцикл, выбранный из пиперидинила, пиперазинила, морфолинила, пирролидинила, индолинила, изоиндолинила, 4,5-дигидро-7*H*-изоксазоло[3,4-с]пиридинила, 6,7-дигидро-4*H*-изоксазоло[4,3-с]пиридинила, 6,7-дигидро-4*H*-[1,2,3]триазоло[1,5-а]пирозина, 3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октанила, азетидинила, 1,4,6,7-тетрагидроимидазо[4,5-с]пиридинила, 1,4,6,7-тетрагидропирозоло[4,3-с]пиридинила, 5,6-дигидро-8*H*-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пирозина, 5,6-дигидро-8*H*-имидазо[1,5-а]пирозина, 3,4-дигидро-1*H*-пирроло[1,2-а]пирозина, 2,3-дигидропирроло[2,3-б]пиридинила, 2-азабицикло[2.2.1]гептанила, 6,7-дигидро-4*H*-тиено[3,2-с]пиридинила, тиоморфолинила, октагидроциклопента[с]пирролила, *N*-метил-*N*-(оксетан-3-ила), 4-гидроксиазепанила, 5-фториндолинила, 2-метилпиперидинила, 4-изопропоксипиперидинила, 4-пропоксипиперидинила и 5,6-дигидро-8*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозина, и указанный гетероцикл необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из R¹³;

R¹³ соответствует определению в п. 1; или

его соль, сольват или сольват соли.

9. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в котором

R¹³ выбран из CN, C₁₋₃-(пер)галогеналкила, OR', (CH₂)_nOR', CH(OH)C₁₋₆-алкила, C(O)R'' и SO₂N(R')₂;

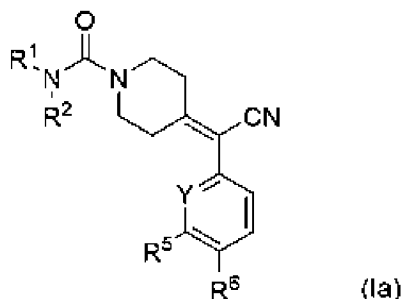
каждый R' независимо выбран из H и C₁₋₆-алкила;

каждый R'' независимо выбран из C₁₋₆-алкила;

n равно 1-3; или

его соль, сольват или сольват соли.

10. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где соединение имеет формулу (Ia)



где

Y представляет собой N или C-R⁴, при этом R⁴ представляет собой H или F;

R⁵ представляет собой H, Cl или F;

или

Y представляет собой C-R⁴, и R⁴ и R⁵ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 5-членный ароматический гетероцикл;

R⁶ представляет собой F, Cl или H;

или

Y представляет собой N или C-R⁴, при этом R⁴ представляет собой H или F;

R⁵ и R⁶ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 5-членный ароматический гетероцикл; и

R¹ и R² являются такими, как определено в п. 1; или

его соль, сольват или сольват соли.

11. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где

R¹ и R² вместе с кольцевым атомом азота, к которому они присоединены, образуют ароматический гетероцикл или насыщенный гетероцикл, выбранный из пиперидин-1-ила, пиперазин-1-ила, морфолин-4-ила, пирролидин-1-ила, индолин-1-ила, изоиндолин-2-ила, 4,5-дигидро-7Н-изоксазоло[3,4-с]пиридин-6-ила, 6,7-дигидро-4Н-изоксазоло[4,3-с]пиридин-5-ила, 6,7-дигидро-4Н-[1,2,3]триазоло[1,5-а]пиразин-5-ила, 3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ила, азетидин-1-ила, 1,4,6,7-тетрагидроимидазо[4,5-с]пиридин-5-ила, 1,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-с]пиридин-5-ила, 5,6-дигидро-8Н-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-7-ила, 5,6-дигидро-8Н-имидазо[1,5-а]пиразин-7-ила, 3,4-дигидро-1Н-пирроло[1,2-а]пиразин-2-ила, 2,3-дигидропирроло[2,3-б]пиридин-1-ила, 2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ила, 6,7-дигидро-4Н-тиено[3,2-с]пиридин-5-ила и 5,6-дигидро-8Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-ила, и указанный гетероцикл необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из R¹³;

R¹³ выбран из CN, C₁₋₃-(пер)галогеналкила, OR', (CH₂)_nOR', CH(OH)C₁₋₆-алкила,

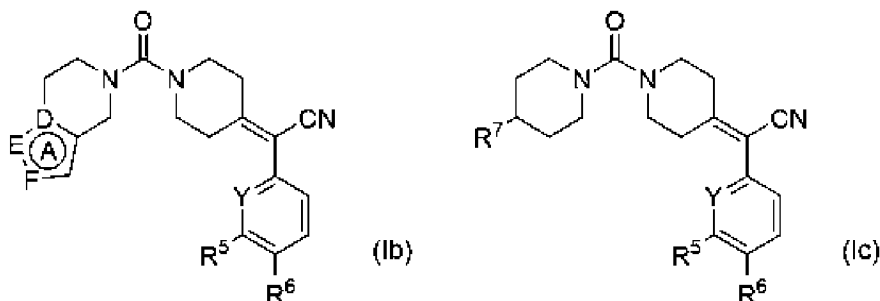
$C(O)R''$ и $SO_2N(R')_2$;

каждый R' независимо выбран из H и C_{1-6} -алкила;

каждый R'' независимо выбран из C_{1-6} -алкила; или

его соль, сольват или сольват соли.

12. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где соединение имеет формулу (Ib) или (Ic)



где

D представляет собой C или N;

E представляет собой N, NH или CH;

F представляет собой O или N;

Y представляет собой N или $C-R^4$, при этом R^4 представляет собой H или F;

R^5 представляет собой H, Cl или F;

или

Y представляет собой $C-R^4$, и R^4 и R^5 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 5-членный ароматический гетероцикл;

R^6 представляет собой F, Cl или H;

или

Y представляет собой N или $C-R^4$, при этом R^4 представляет собой H или F;

R^5 и R^6 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 5-членный ароматический гетероцикл; и

R^7 представляет собой OH или CH_2OH ; или

его соль, сольват или сольват соли.

13. Соединение по любому из предшествующих пунктов, выбранное из группы, состоящей из:

2-(4-фторфенил)-2-(1-(4-гидроксипиперидин-1-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрила (4);

2-(4-фторфенил)-2-(1-(4,5,6,7-тетрагидроизоксазоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрила (12);

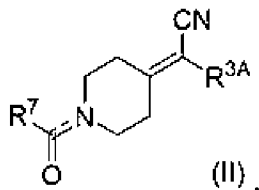
2-(4-фторфенил)-2-(1-(4,5,6,7-тетрагидро-[1,2,3]триазоло[1,5-а]пиазин-5-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрила (13);

2-(4-хлорфенил)-2-(1-(4-гидроксипиперидин-1-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрила (18);

2-(4-фторфенил)-2-(1-(4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-

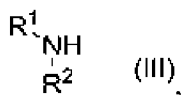
- карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрила (25);
2-(3,4-дифторфенил)-2-(1-(4-гидроксипиперидин-1-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрила (41);
2-(2,4-дифторфенил)-2-(1-(4-гидроксипиперидин-1-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрила (42);
2-(3,4-дифторфенил)-2-(1-(4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрила (43);
2-(3,4-дифторфенил)-2-(1-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,5-а]пиразин-7-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрила (44);
2-(1-(4-гидроксипиперидин-1-карбонил)пиперидин-4-илиден)-2-(1Н-индазол-4-ил)ацетонитрила (48);
2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-(1-(4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрила (67);
2-(4-хлорфенил)-2-(1-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрила (74);
2-(3-хлорфенил)-2-(1-(4-гидроксипиперидин-1-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрила (80);
2-(5-фторпиридин-2-ил)-2-(1-(4,5,6,7-тетрагидроизоксазол[4,3-с]пиридин-5-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрила (84);
1-(4-((3-хлорфенил)(циано)метил)пиперидин-1-карбонил)пиперидин-4-сульфонамида (99);
2-(4-хлорфенил)-2-(1-(4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрила (113);
2-(1-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбонил)пиперидин-4-илиден)-2-(1-метил-1Н-индазол-7-ил)ацетонитрила (118);
2-(1Н-индазол-4-ил)-2-(1-(4,5,6,7-тетрагидроизоксазол[4,3-с]пиридин-5-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрила (138);
2-(3-хлорфенил)-2-(1-(4-(2-гидроксиэтил)пиперидин-1-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрила (140);
2-(4-хлорфенил)-2-(1-(4,5,6,7-тетрагидроизоксазол[4,3-с]пиридин-5-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрила (141);
2-(1Н-индазол-4-ил)-2-(1-(4-метоксипиперидин-1-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрила (144);
2-(1Н-индазол-4-ил)-2-(1-(4-(трифторметил)пиперидин-1-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрила (145);
2-(1-(3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбонил)пиперидин-4-илиден)-2-(3-хлорфенил)ацетонитрила (156);
2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-(1-(4,5,6,7-тетрагидроизоксазол[4,3-с]пиридин-5-карбонил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрила (161); или
его соль, сольват или сольват соли.

14. Способ получения соединения формулы (I) или его соли, сольвата или сольвата соли, как определено в любом предшествующем пункте, включающий стадии:
 взаимодействия соединения формулы (II)



где пунктирная линия представляет собой необязательную связь,
 R^7 представляет собой уходящую группу А или отсутствует, когда пунктирная линия представляет собой связь, и
 R^{3A} представляет собой R^3 , как определено для соединения формулы (I), или уходящую группу В,

с соединением формулы (III)

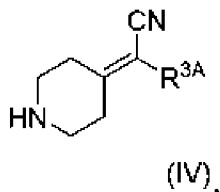


или его галогенидом водорода, где

R^1 и R^2 являются такими, как определено для соединения формулы (I);

или

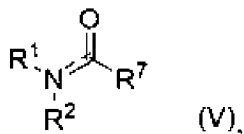
реакции соединения формулы (IV)



или его галогенида водорода, где

R^{3A} представляет собой R^3 , как определено для соединения формулы (I), или уходящую группу В,

с соединением формулы (V)



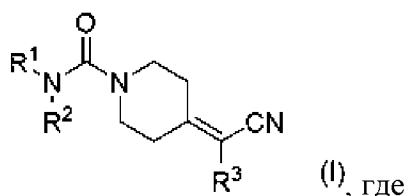
где пунктирная линия представляет собой необязательную связь,

R^7 представляет собой уходящую группу или отсутствует, когда пунктирная линия представляет собой связь, и

R^1 и R^2 являются такими, как определено для соединения формулы (I);

необязательно в присутствии основания,

для получения соединения формулы (I)

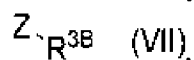


R^1 , R^2 и R^3 являются такими, как определено для соединения формулы (I);

или

R^1 и R^2 являются такими, как определено для соединения формулы (I), и R^3 представляет собой уходящую группу В;

и необязательно, при условии, что R^3 является уходящей группой В, взаимодействия полученного соединения формулы (I) с соединением формулы (VII)



где

R^{3B} представляет собой R^3 , как определено для соединения формулы (I),

Z представляет собой уходящую группу С или $B(R^8)_2$, где

R^8 представляет собой ОН, OC_{1-6} -алкил, или оба R^8 вместе с кольцевым атомом бора, к которому они присоединены, образуют циклический бороновый сложный эфир, в присутствии основания и агента сочетания,

для получения соединения формулы (I), в котором R^1 , R^2 и R^3 являются такими, как определено в любом предшествующем пункте;

и необязательно превращения соединения формулы (I) в его соль, сольват или сольват соли.

15. Фармацевтическая композиция, содержащая эффективное количество одного или более соединений формулы (I), или их соли, сольвата или сольвата соли, по любому из п.п.1-13, вместе с одним или более фармацевтически приемлемым эксципиентом (эксципиентами).

16. Фармацевтическая композиция по п.14, содержащая одно или более соединений по любому из п.п.1-13, в комбинации с одним или более дополнительными активными ингредиентами.

17. Соединение, или его соль, сольват или сольват соли, по любому из п.п.1-13, для применения в качестве лекарственного средства.

18. Соединение, или его соль, сольват или сольват соли, по любому из п.п.1-13, для применения в лечении или профилактике заболевания или нарушения, выбранного из группы, состоящей из синдрома поликистоза яичников, эндометриоза, лейомиомы матки, нарушений при маточных кровотечениях, дисменореи, гиперандрогенизма, хронического обструктивного заболевания легких (COPD), рака легких, немелкоклеточного рака легких, рака предстательной железы, включающего кастрационно-резистентный рак предстательной железы, гиперплазии предстательной железы, рака молочной железы, инвазивной карциномы протоков молочной железы, трижды негативного рака молочной железы, карциномы эндометрия, почечно-клеточной карциномы, карциномы мочевого

пузыря, аденокарциномы поджелудочной железы, острого миелоидного лейкоза, Т-клеточного острого лимфобластного лейкоза, меланомы, неходжкинской лимфомы, акне, себореи, выпадения волос, преждевременной половой зрелости, ожирения и связанной с воспалением боли.

По доверенности