

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 038536

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.09.10

(21) Номер заявки
201590554

(22) Дата подачи заявки
2013.09.10

(51) Int. Cl. C07D 453/02 (2006.01)
C07D 471/08 (2006.01)
A61K 31/439 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) ИНГИБИТОРЫ ГЛЮКОЗИЛЦЕРАМИД-СИНТАЗЫ

(31) 61/699,714

(32) 2012.09.11

(33) US

(43) 2015.07.30

(86) PCT/US2013/058896

(87) WO 2014/043068 2014.03.20

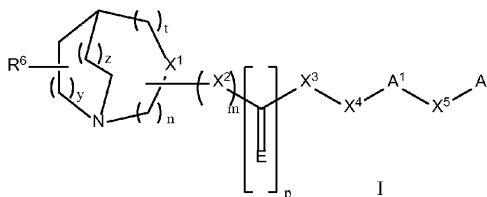
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ДЖЕНЗИМ КОРПОРЕЙШН (US)

(72) Изобретатель:
Бурке Элиз, Кабрера-Салазар
Марио А., Селатка Кассандра, Чэн
Сэн Х., Херт Брэдфорд, Гуд Эндрю,
Джэнксикс Кэтрин, Маршалл Джон,
Метц Маркус, Шойле Рональд К.,
Скерлдж Ренато, Сян Ибинь, Чжао
Чжун, Леонард Джон, Натоли
Томас, Макино Элина, Хассон Эрве,
Бескровная Оксана (US)

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

(56) WO-A1-2007038367
WO-A1-2011073263
WO-A1-2011006074
WO-A1-2010121963
US-A-4593034
US-A1-2009131470
WO-A1-2007083978
MAZUROV A. ET AL.: "2-(Arylmethyl)-3-
substituted quinuclidines as selective alpha7 nicotinic
receptor ligands", BIOORGANIC & MEDICINAL
CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, GB, vol. 15,
no. 8, 15 April 2005 (2005-04-15), pages 2073-2077,
XP027801786, ISSN: 0960-894X [retrieved on
2005-04-15], page 2074; table 1; compounds 1, 2
WO-A1-2010091104
WO-A1-2010091164
WO-A2-2012129084

(57) Изобретение относится к способу лечения заболевания или расстройства, опосредуемого глюкозилцерамид-синтазой (GCS), или заболевания или расстройства, в которое вовлекается GCS, где указанное заболевание и расстройство представляет собой поликистоз почек, где способ включает введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I). Кроме того, настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения указанного заболевания или расстройства.



038536 B1

038536 B1

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к области терапевтических средств против поликистозных болезней, рака и заболеваний обмена веществ. Конкретнее изобретение относится к ингибиторам глюкозилцерамид-синтазы (GCS), применимым для лечения таких заболеваний, как заболевания обмена веществ, включая лизосомные болезни накопления, или одним или в комбинации с ферментной заместительной терапией, для лечения нейропатической болезни, кистозной болезни или для лечения рака.

Обзор уровня техники

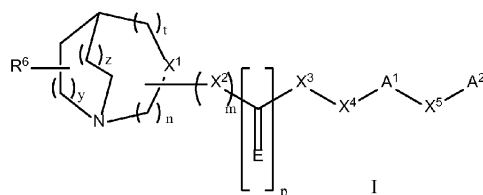
Глюкозилцерамид-синтаза (GCS) представляет собой основной фермент, который катализирует начальную стадию гликозилирования при биосинтезе гликофинголипидов на основе глюкозилцерамида (GSL), а именно путем основного переноса глюкозы из UDP-глюкозы (UDP-Glc) в церамид с образованием глюкозилцерамида (см. фиг. 1). GCS представляет собой трансмембранный интегральный белок типа III, локализованный в цис/медиаальных цистернах Гольджи. Полагают, что гликофинголипиды (GSL) являются интегральными для динамики многих событий в клеточной мембране, включая клеточные взаимодействия, передачу сигнала и транспорт. Показано (см. Yamashita et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1999, 96(16), 9142-9147), что синтез структур GSL существенен для эмбрионального развития и для дифференцировки некоторых тканей. Церамид играет центральную роль в метаболизме сфинголипидов, и показано, что даун-регуляция активности GCS оказывает заметное действие на структуру сфинголипидов с уменьшенной экспрессией гликофинголипидов. Сфинголипиды (SL) играют роль биомодуляторов в физиологических, а также патологических состояниях. В частности, оказывается, что сфинголипиды и их регулирующие ферменты играют некую роль в адаптивных реакциях на хроническую гипоксию в сердце новорожденной крысы (см. El Alwanit et al., Prostaglandins & Other Lipid Mediators, 2005, 78(1-4), 249-263).

Ингибиторы GCS предложены для лечения ряда заболеваний (см., например, WO 2005068426). Такое лечение включает лечение болезней хранения гликолипидов (например, болезней Тея-Сакса, Сандхоффа, дефицита активатора GM2, ганглиозидоза GM1 и болезни Фабри), болезней, связанных с накоплением гликолипидов (например, болезни Гоше; ингибитор GCS миглустат (завеска) одобрен для лечения пациентов с болезнью Гоше типа 1, см. Treiber et al., Xenobiotica, 2007, 37(3), 298-314), болезней, которые вызывают гипертрофию или гиперплазию почки, такую как диабетическая нефропатия; болезней, которые вызывают гипергликемию или гиперинсулинемию; онкозаболеваний, при которых синтез гликолипидов является аномальным, инфекционных заболеваний, вызванных организмами, которые используют в качестве рецепторов поверхностные гликолипиды, инфекционных заболеваний, при которых синтез глюкозилцерамида является необходимым или важным, заболеваний, при которых происходит избыточный синтез гликолипидов (например, атеросклероза, поликистоза почек и гипертрофии почки), нейронных заболеваний, повреждения нейронов, воспалительных заболеваний или расстройств, связанных с рекрутментом и активацией макрофагов (например, ревматоидного артрита, болезни Крона, астмы и сепсиса) и сахарного диабета и ожирения (см. WO 2006053043).

В частности, показано, что сверхэкспрессия GCS вовлечена во множественную лекарственную устойчивость и разрушает вызываемый церамидом апоптоз. Например, Turzanski et al. (Experimental Nematology, 2005, 33(1), 62-72) показали, что церамид индуцирует апоптоз в клетках при остром миелоидном лейкозе (ALM) и что Р-гликопротеин (p-gp) придает устойчивость к вызываемому церамидом апоптозу, причем модуляция пути церамид-глюкозилцерамид делает заметный вклад в такую устойчивость в клетках TF-1. Таким образом, ингибиторы GCS могут применяться для лечения пролиферативных расстройств путем индукции апоптоза в подверженных заболеванию клетках.

Сущность изобретения

Изобретение относится к способу лечения заболевания или расстройства, опосредуемого глюкозилцерамид-синтазой (GCS), или заболевания или расстройства, в которое вовлекается GCS, у субъекта, где указанное заболевание и расстройство представляет собой поликистоз почек, где способ включает введение субъекту эффективного количества соединения, представленного следующей структурной формулой:



или его фармацевтически приемлемой соли, где

n равен 1, 2;

m равен 0 или 1;

p равен 1;

t равен 0 или 1;

y равен 1;

z равен 1;

E представляет собой O ;

X^1 представляет собой CR^1 , когда m равен 1, или N , когда m равен 0;

X^2 представляет собой O или $-NH$;

X^3 представляет собой $-NH$;

X^4 представляет собой CR^4R^5 ;

X^5 представляет собой прямую связь, O , $-R^7-(C_6-C_{12})$ арил, (C_6-C_{12}) арил- R^7 , $-R^7-(C_2-C_9)$ гетероарил или (C_2-C_9) гетероарил- R^7 , где R^7 представляет собой прямую связь, O , (C_1-C_6) алкил или $-O-(C_1-C_6)$ алкил; где, когда X^5 определяется как $-R^7-(C_6-C_{12})$ арил, (C_6-C_{12}) арил- R^7 , $-R^7-(C_2-C_9)$ гетероарил или (C_2-C_9) гетероарил- R^7 , (C_6-C_{12}) арильные или (C_2-C_9) гетероарильные группы необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, CN ; и (C_1-C_6) алкилокси, замещенный (C_1-C_6) алкокси;

R^1 представляет собой H или (C_1-C_6) алкил;

R^4 и R^5 выбирают независимо из (C_1-C_6) алкила или взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют спиро (C_3-C_{10}) циклоалкильный цикл;

R^6 представляет собой $-H$ или (C_1-C_6) алкил;

A^1 представляет собой (C_6-C_{12}) арил или (C_2-C_9) гетероарил, где A^1 необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, (C_1-C_6) алкила, необязательно замещенного одним-тремя атомами галогена; (C_1-C_6) алкокси и $-OH$;

A^2 представляет собой (C_6-C_{12}) арил или (C_2-C_9) гетероарил, где A^2 замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из (C_2-C_9) гетероциклоалкила, R^8R^9N-CO- , где каждый из R^8 и R^9 выбирают независимо из группы, состоящей из водорода и (C_1-C_6) алкила, или R^8 и R^9 могут быть взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием (C_2-C_9) гетероциклоалкила или (C_2-C_9) гетероциклоалкильной группы, необязательно замещенной одной-тремя галогеногруппами, (C_1-C_6) алкилсульфонил, необязательно замещенным одной или двумя группами, выбранными из (C_1-C_6) алкокси и (C_3-C_{10}) циклоалкила; (C_1-C_6) алкил, замещенный одним-четырьмя заместителями, выбранными из группы, состоящей из гидрокси, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) алкокси (C_1-C_6) алкокси, (C_2-C_9) гетероциклоалкила и (C_2-C_9) гетероарила; и (C_1-C_6) алкилокси, замещенный одним-четырьмя заместителями, выбранными из группы, состоящей из циано, (C_1-C_6) алкокси, (C_2-C_9) гетероциклоалкила и (C_2-C_9) гетероарила,

при условии, что соединение не представляет собой 1-{2-[4'-(2-метоксиэтокси)бифенил-4-ил]пропан-2-ил}-3-(3-метил-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)мочевину,

где в каждом случае (C_2-C_9) гетероциклоалкил содержит от 3 до 10 кольцевых атома, где от 2 до 9 атомов кольца являются атомами углерода и оставшиеся кольцевые атомы выбирают из группы, состоящей из азота, серы и кислорода; и

где в каждом случае (C_2-C_9) гетероарил содержит 5-10 атомов цикла, где 2-9 атомов цикла являются атомами углерода, а оставшиеся атомы цикла выбирают из группы, состоящей из азота, серы и кислорода.

В предпочтительном варианте предложенного способа лечения используют соединение формулы (I), где n равен 1; t равен 0; u равен 1 и z равен 1.

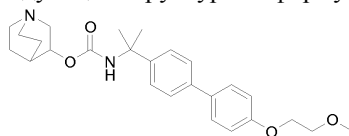
В другом предпочтительном варианте предложенного способа лечения используют соединение формулы (I), где m равен 1; E представляет собой O ; X^2 представляет собой O ; и X^3 представляет собой NH .

В другом предпочтительном варианте предложенного способа лечения используют соединение формулы (I), где X^4 представляет собой CR^4R^5 , где каждый из R^4 и R^5 независимо представляет собой метил.

В другом предпочтительном варианте предложенного способа лечения используют соединение формулы (I), где R^6 представляет собой H .

В другом предпочтительном варианте предложенного способа лечения используют соединение формулы (I), где R^1 представляет собой водород или метил.

В другом предпочтительном варианте предложенного способа лечения используют соединение формулы (I), которое представлено следующей структурной формулой:



или является его фармацевтически приемлемой солью.

Настоящее изобретение также относится к применению соединения формулы (I), определенного выше, или его фармацевтически приемлемой соли для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения заболевания или расстройства, опосредуемого глюкозилцерамид-синтазой (GCS), или заболевания или расстройства, в которое вовлекается GCS, где заболевание или расстройство

представляет собой поликистоз почек.

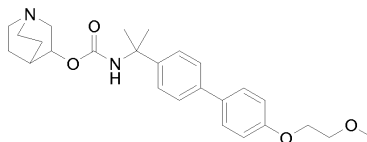
Настоящее изобретение также относится к применению соединения формулы (I), определенного выше, или его фармацевтически приемлемой соли для лечения заболевания или расстройства, опосредуемого глюкозилцерамид-синтазой (GCS), или заболевания или расстройства, в которое вовлекается GCS, где заболевание или расстройство представляет собой поликистоз почек.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения, облегчения или предупреждения поликистоза почек у пациента, где поликистоз почек выбран из аутосомнодоминантного поликистоза почек (ADPKD) и аутосомно-рецессивного поликистоза почек (ARPKD), где способ включает введение субъекту эффективного количества (S)-хинуклидин-3-ил(2-(2-(4-фторфенил)тиазол-4-ил)пропан-2-ил)карбамата или хинуклидин-3-ил(2-(4'-фтор [1,1'-бифенил]-3-ил)пропан-2-ил)карбамата, или соединения структурной формулы (I), определенного выше, или его фармацевтически приемлемой соли.

Настоящее изобретение также относится к применению соединения для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения облегчения или предупреждения поликистоза почек, выбранного из аутосомнодоминантного поликистоза почек (ADPKD) и аутосомно-рецессивного поликистоза почек (ARPKD), где указанное соединение представляет собой (S)-хинуклидин-3-ил(2-(2-(4-фторфенил)тиазол-4-ил)пропан-2-ил)карбамат или хинуклидин-3-ил(2-(4'-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)пропан-2-ил)карбамат или соединение структурной формулы (I), определенное выше, или его фармацевтически приемлемую соль.

Настоящее изобретение также относится к применению соединения для лечения, облегчения или предупреждения поликистоза почек, выбранного из аутосомнодоминантного поликистоза почек (ADPKD) и аутосомно-рецессивного поликистоза почек (ARPKD), где указанное соединение представляет собой (S)-хинуклидин-3-ил(2-(2-(4-фторфенил)тиазол-4-ил)пропан-2-ил)карбамат или хинуклидин-3-ил(2-(4'-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)пропан-2-ил)карбамат или соединение структурной формулы (I), определенное выше, или его фармацевтически приемлемую соль.

Настоящее изобретение также относится к соединению, представленному формулой



или его фармацевтически приемлемой соли.

Определения.

Используемый в данном описании термин "фармацевтически приемлемая соль" обозначает или фармацевтически приемлемую соль присоединения кислоты или фармацевтически приемлемую соль присоединения основания раскрываемого в данной заявке соединения, которая может вводиться без какого(их)-либо последующего(их) существенного(ых) нежелательного(ых) биологического(их) действия(й) или последующего(их) вредного(ых) взаимодействия(й) с любым другим компонентом фармацевтической композиции, в которой она может содержаться.

Используемый в данном описании термин "пролекарство" обозначает фармакологическое производное исходной лекарственной молекулы, которое требует биотрансформации, или спонтанной или ферментативной, в организме для высвобождения активного лекарственного средства. Например, пролекарства являются различными вариантами или производными соединений формулы I, которые имеют группы, способные отщепляться в определенных условиях метаболизма, и которые после отщепления становятся соединениями формулы I. Затем такие пролекарства являются фармацевтически активными *in vivo*, когда они подвергаются сольволизу в физиологических условиях или подвергаются ферментативному разложению. Пролекарственные соединения в данном описании могут называться простыми, двойными, тройными и т.д., в зависимости от числа стадий биотрансформации, требуемых для высвобождения активного лекарственного средства в организме, и числа функциональных групп, присутствующих в форме предшественника. Формы пролекарства часто представляют преимущества растворимости, тканевой совместимости или отсроченного высвобождения в организме млекопитающего (см. Bundgard, Design of Prodrugs, p. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam, 1985, и Silverman, The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action, p. 352-401, Academic Press, San Diego, Calif., 1992). Пролекарства, обычно известные в технике, включают хорошо известные производные кислот, такие как, например, эфиры, полученные взаимодействием исходных кислот с подходящим спиртом, амиды, полученные взаимодействием соединения исходной кислоты с амином, основными группами, взаимодействующими с образованием ацилированных производных оснований, и т.д. Конечно, другие пролекарственные производные можно объединять с другими особенностями, раскрываемыми в данном описании, для усиления биодоступности. По существу, специалисты в данной области техники будут иметь в виду, что некоторые из раскрытых в данном случае соединений, имеющих свободные амина, амидо, гидроксильные или карбоксильные группы, могут быть превращены в пролекарства. Пролекарства включают соединения, имеющие аминокислотный остаток или полипептидную цепь из двух или более (например, двух, трех или четырех) аминокислотных остатков, которые ковалентно соединены через пептидные связи со свободными амина-, гид-

рокси- или карбоксильными группами раскрываемых в данном описании соединений. Аминокислотные остатки включают 20 встречающихся в природе аминокислот, обычно обозначаемых трехбуквенными символами, и также включают 4-гидроксипролин, гидроксизин, демозин, изодемозин, 3-метилгистидин, норвалин, бета-аланин, гамма-аминомасляную кислоту, цитрулин, гомоцистеин, гомосерин, орнитин и метионинсульфон. Пролекарства также включают соединения, имеющие карбонатную, карбаматную, амидную или алкилэфирную часть, ковалентно связанную с любым из вышеуказанных заместителей, раскрытых в данном описании.

Используемый в данном описании термин "(C₁-C₆)алкил" обозначает насыщенный линейный или разветвленный свободный радикал, состоящий, по существу, из 1-6 атомов углерода и соответствующего числа атомов водорода. Примеры (C₁-C₆)алкильных групп включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил и т.д. Конечно, для специалистов будут вполне явными другие (C₁-C₆)алкильные группы, определенные преимуществом настоящего раскрытия.

Используемый в данном описании термин "(C₃-C₁₀)циклоалкил" обозначает неароматический свободный радикал, образующий, по меньшей мере, один цикл, состоящий, по существу, из 3-10 атомов углерода и соответствующего числа атомов водорода. Как таковые, (C₃-C₁₀)циклоалкильные группы могут быть моноциклическими или полициклическими. Отдельные циклы таких полициклических циклоалкильных групп могут иметь различные связи, например, конденсированные, мостиковые, спиро и т.д., в дополнение к замещению ковалентной связи. Примеры (C₃-C₁₀)циклоалкильных групп включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, норборнанил, бицикло[3.2.1]октанил, октагидропенталенил, спиро[4.5]деканил, циклопропил, замещенный циклобутилом, циклобутил, замещенный циклопентилом, циклогексил, замещенный циклопропилом, и т.д. Конечно, для специалистов будут вполне явными другие (C₃-C₁₀)циклоалкильные группы, определенные преимуществом настоящего раскрытия.

Используемый в данном описании термин "(C₂-C₉)гетероциклоалкил" обозначает неароматический свободный радикал с 3-10 атомами (т.е. атомами цикла), которые образуют, по меньшей мере, один цикл, при этом 2-9 атомов цикла являются атомами углерода, а оставшийся(еся) атом(ы) цикла (т.е. гетероатом(ы) цикла) выбирают из группы, состоящей из азота, серы и кислорода. Как таковые, (C₂-C₉)гетероциклоалкильные группы могут быть моноциклическими или полициклическими. Отдельные циклы таких полициклических гетероциклоалкильных групп могут иметь различные связи, например, конденсированные, мостиковые, спиро и т.д., в дополнение к замещению ковалентной связи. Примеры (C₂-C₉)гетероциклоалкильных групп включают пирролидинил, тетрагидрофуранил, дигидрофуранил, тетрагидропиранил, пиранил, тиопиранил, азиридилин, азетидинил, оксиранил, метилendioксил, хроменил, барбитурил, изоксазолидинил, 1,3-оксазолидин-3-ил, изотиазолидинил, 1,3-тиазазолидин-3-ил, 1,2-пиразолидин-2-ил, 1,3-пиразолидин-1-ил, пиперидинил, тиоморфолинил, 1,2-тетрагидротиазин-2-ил, 1,3-тетрагидротиазин-3-ил, тетрагидротиадиазинил, морфолинил, 1,2-тетрагидротиазин-2-ил, 1,3-тетрагидротиазин-1-ил, тетрагидроазепинил, пиперазинил, пиперизин-2-онил, пиперизин-3-онил, хроманил, 2-пирролилин, 3-пирролилин, имидазолидинил, 2-имидазолидинил, 1,4-диоксанил, 8-азабицикло[3.2.1]октанил, 3-азабицикло[3.2.1]октанил, 3,8-диазабицикло[3.2.1]октанил, 2,5-диазабицикло[2.2.1]гептанил, 2,5-диазабицикло[2.2.2]октанил, октагидро-2Н-пиридо[1,2-а]пиразинил, 3-азабицикло[4.1.0]гептанил, 3-азабицикло[3.1.0]гексанил, 2-азаспиро[4.4]нонанил, 7-окса-1-азаспиро[4.4]нонанил, 7-азабицикло[2.2.2]гептанил, октагидро-1Н-индолил и т.д. Как правило, (C₂-C₉)гетероциклоалкильная группа типично присоединяется к основной структуре через атом углерода или атом азота. Конечно, для специалистов будут вполне явными другие (C₂-C₉)гетероциклоалкильные группы, определенные преимуществом настоящего раскрытия.

Используемый в данном описании термин "(C₂-C₉)гетероарил" обозначает ароматический свободный радикал GCS. Как таковые, (C₂-C₉)гетероарильные группы могут быть моноциклическими или полициклическими. Отдельные циклы таких полициклических гетероарильных групп могут иметь различные связи, например, конденсированные, мостиковые, спиро и т.д., в дополнение к замещению ковалентной связи. Примеры (C₂-C₉)гетероарильных групп включают фурил, тиенил, тиазолил, пиразолил, изотиазолил, оксазолил, изоксазолил, пирролил, триазолил, тетразолил, имидазолил, 1,3,5-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,3,5-тиадиазолил, 1,2,3-тиадиазолил, 1,2,4-тиадиазолил, пиридил, пиримидил, пиразинил, пиридазинил, 1,2,4-триазинил, 1,2,3-триазинил, 1,3,5-триазинил, пиразоло [3,4-b]пиридинил, циннолинил, птеридинил, пуридил, 6,7-дигидро-5Н-[1]пиридинил, бензо[b]тиофенил, 5,6,7,8-тетрагидрохинолин-3-ил, бензоксазолил, бензотиазолил, бензизотиазолил, бензизоксазолил, бензимидазолил, тианафенил, изотианафенил, бензофуранил, изобензофуранил, изоиндолил, индолил, индолизинил, индазолил, изохинолил, хинолил, фталазинил, хиноксалинил, хиназолинил и бензоксазинил и т.д. Как правило, (C₂-C₉)гетероарильная группа типично присоединяется к основной структуре через атом углерода, однако специалисту в данной области техники будет понятно, когда некоторые другие атомы, например, гетероатомы цикла, могут присоединяться к основной структуре. Конечно, для специалистов будет вполне явными другие (C₂-C₉)гетероарильные группы, определенные преимуществом настоящего раскрытия.

Используемый в данном описании термин "(C₆-C₁₀)арил" обозначает фенил или нафтил.

Используемый в данном описании термин "галоген" обозначает фтор, хлор, бром или йод.

Используемый в данном описании термин "амино" обозначает радикал, имеющий атом азота и 1-2 атома водорода. Как таковой, термин "амино" вообще относится к первичным и вторичным аминам. В связи с этим используемый в описании и прилагаемой формуле изобретения термин "третичный амин" представляется общей формулой $RR'N-$, при этом R и R' являются углеродными радикалами, которые могут или не могут быть идентичными. Тем не менее, термин "амино" вообще может использоваться в данном описании для описания первичного, вторичного или третичного амина, и специалист в данной области техники легко сможет установить идентификацию амина с учетом контекста, в котором данный термин используется в настоящем раскрытии.

Используемый в данном описании термин "комбинированная терапия" обозначает лечение пациента с помощью двух или более терапевтических платформ (например, ферментной заместительной терапии и терапии с помощью малых молекул) в программах периодически повторяющегося, чередующегося и/или одновременного лечения. Примеры программ лечения могут включать, но не ограничиваются указанным: (1) ферментную заместительную терапию, затем терапию с помощью малых молекул; (2) терапию с помощью малых молекул, затем ферментную заместительную терапию; (3) ферментную заместительную терапию одновременно с терапией с помощью малых молекул и (4) любую комбинацию вариантов, упомянутых выше. Комбинированная терапия может предоставить при необходимости временное наложение терапевтических платформ, в зависимости от клинического хода данной болезни накопления у данного субъекта.

Используемый в данном описании термин "ферментная заместительная терапия" или "ERT" обозначает введение экзогенно полученного природного или рекомбинатного фермента пациенту, который в этом нуждается. В случае лизосомной болезни накопления, например, у пациента накапливаются опасные уровни субстрата (т.е. сохраняемого материала) в лизосомах из-за недостаточности или нарушения в ферменте, ответственном за метаболизацию субстрата, или из-за нехватки ферментного активатора, требуемого для собственной ферментной функции. Ферментная заместительная терапия предлагается пациенту для снижения уровней (т.е. уменьшения массы) накопленного субстрата в пораженных тканях. Табл. 1 предоставляет список лизосомных болезней накопления и идентифицирует нехватку соответствующих ферментов и накопленный субстрат для каждого заболевания. Ферментные заместительные терапии для лечения лизосомных болезней накопления хорошо известны в медицине. В соответствии с комбинированной терапией по изобретению лизосомные ферменты, идентифицированные в табл. 1, могут использоваться для ферментной заместительной терапии для снижения уровней соответствующего субстрата у пациента с диагнозом соответствующей лизосомной болезни хранения.

Используемое в данном описании "эффективное количество" фермента или малой молекулы, когда они доставляются субъекту в комбинированной терапии по изобретению, является количеством, достаточным для улучшения клинического хода лизосомной болезни накопления, где клиническое улучшение измеряют с помощью любого из множества установленных параметров, хорошо известных специалистам в данной области техники.

Аббревиатуры

АСН обозначает ацетонитрил.

ДМФА обозначает N,N-диметилформамид.

ДМСО обозначает диметилсульфоксид.

EtOAc обозначает этилацетат.

EtOH обозначает этанол.

Основание Хунига обозначает диизопропилэтиламин ("DIPEA").

MeOH обозначает метанол.

NaOH обозначает гидроксид натрия.

ТГФ обозначает тетрагидрофуран.

ТФК обозначает трифторуксусную кислоту.

Другие особенности и преимущества соединений, раскрытых в данном описании, будут очевидны из последующего подробного описания некоторых воплощений.

Краткое описание чертежей

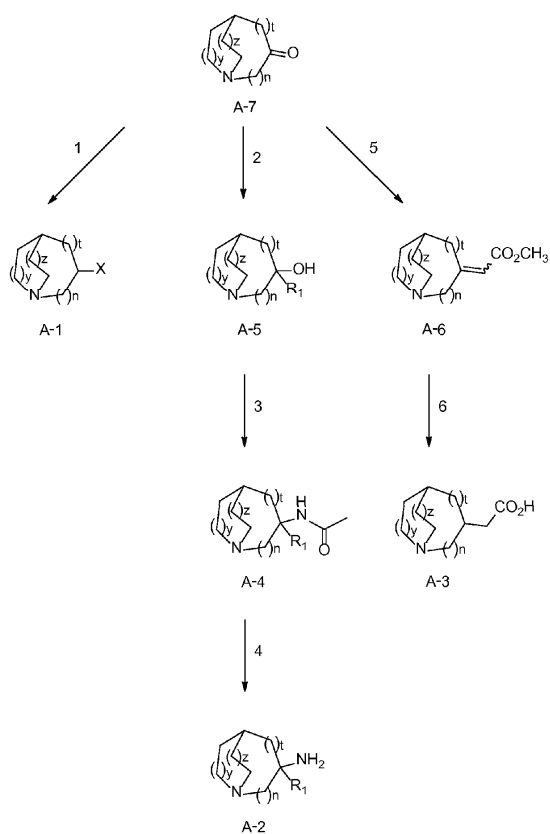
Фиг. 1 представляет путь метаболизма для возможного синтеза Gb3 и лизо-6b3. Документально подтвержденные пути синтеза показаны черными стрелками, а неподтвержденные документально (возможные) пути показаны серыми стрелками.

Фиг. 2 представляет химическую структуру (S)-хинуклидин-3-ил-2-(4-(4'-(2-метоксиэтокси)[1,1-бифенил]-4-ил)пропан-2-ил)карбамата.

Фиг. 3 представляет действие GCS ингибитора (S)-хинуклидин-3-ил-2-(4-(4'-(2-метоксиэтокси)[1,1-бифенил]-4-ил)пропан-2-ил)карбамата на мышинной модели поликистоза почек - мышцах jck - при нескольких уровнях дозы.

Подробное описание

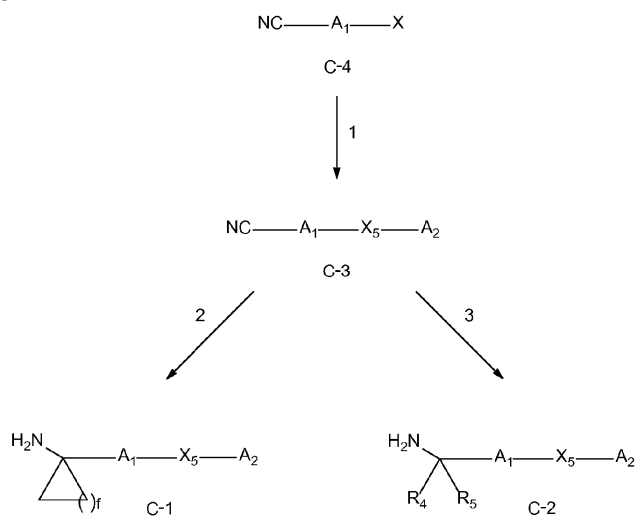
Способ получения А



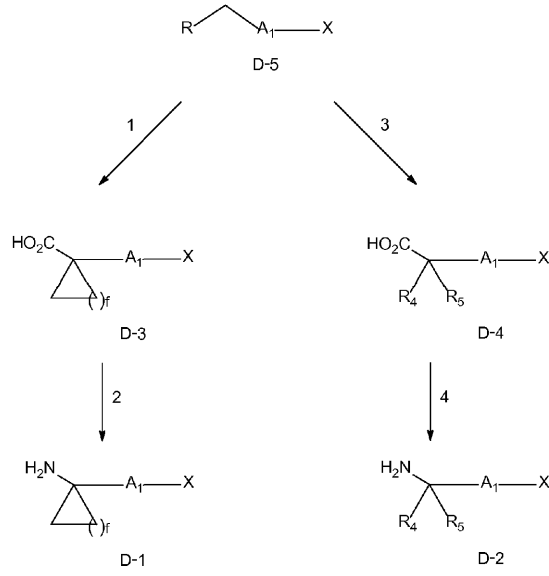
Способ получения В



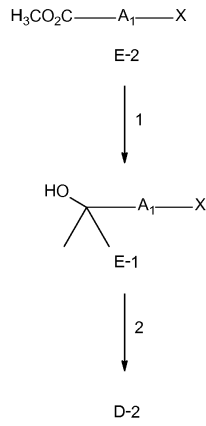
Способ получения С



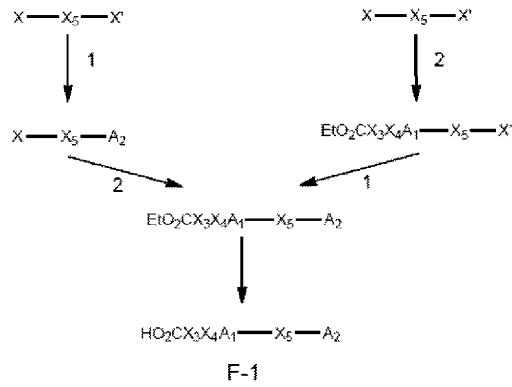
Способ получения D



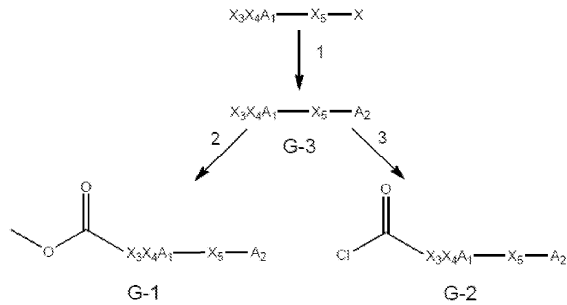
Способ получения E



Способ получения F



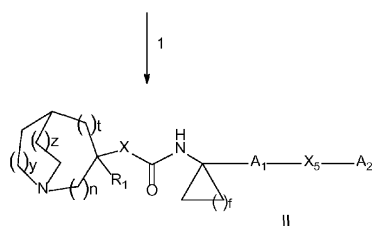
Способ получения G



038536

Схема 1

A-1 или A-2



или

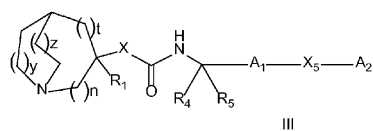
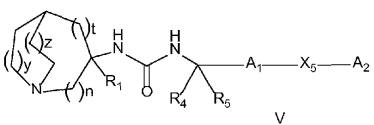
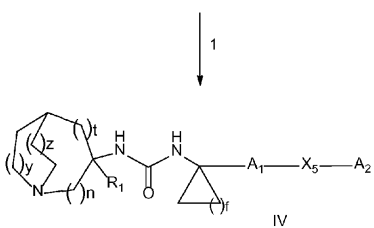


Схема 2

A-1 или A-2 или B-1



или

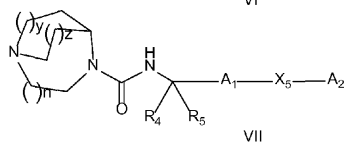
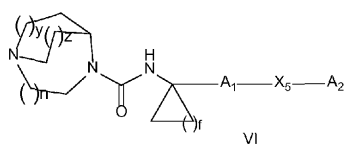


Схема 3

A-3

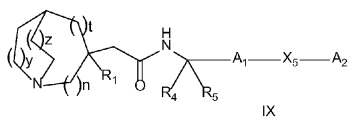
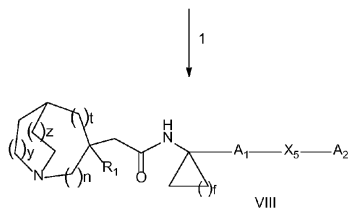
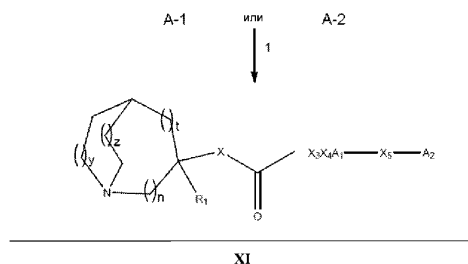


Схема 4



В реакции 1 способа получения А соединение формулы А-7 превращают в соответствующее соединение формулы А-1, в котором Х представляет собой ОН, путем восстановления А-7 восстановителем, предпочтительно алюмогидридом лития, в апротонном растворителе, таком как тетрагидрофуран. Реакционную смесь перемешивают при температуре от 0°С до комнатной температуры в течение периода времени от 15 мин до примерно 2 ч, предпочтительно примерно 30 мин. С другой стороны, соединение формулы А-7 превращают в соответствующее соединение формулы А-1, в котором Х представляет собой ОН, путем восстановления А-7 водородом при давлении приблизительно 1 атмосфера в присутствии катализатора, предпочтительно оксида платины, и полярного растворителя, такого как метанол или этанол, в течение периода времени от 2 ч до 6 ч, предпочтительно 4 ч. С другой стороны, соединение формулы А-7 превращают в соответствующее соединение формулы А-1, в котором Х представляет собой NH, путем восстановления А-7 гидрохлоридом гидросиламина и ацетатом натрия в полярном растворителе, таком как этанол, метанол, изопропанол, предпочтительно изопропанол. Реакционную смесь перемешивают при температуре 50-80°С в течение периода времени от 2 до 7 ч, предпочтительно 3 ч. Затем соединение, образовавшееся как описано выше, превращают в соединение формулы А-1 с помощью восстановителя, предпочтительно металлического натрия, в полярном протонном растворителе, таком как этанол, метанол, пропанол, предпочтительно n-пропанол. Реакционную смесь перемешивают в течение ночи при 50-80°С, предпочтительно при температуре образования флегмы растворителя.

В реакции 2 способа получения А соединение формулы А-7 превращают в соответствующее соединение формулы А-5, в котором R1, n и z имеют значения, указанные выше, добавляя раствор R1-магнийбромид в эфире к раствору А-7 в апротонном растворителе, таком как эфир, при температуре от примерно -60 до примерно -90°С, предпочтительно примерно -78°С, в течение периода времени от примерно 1 до примерно 4 ч, предпочтительно примерно 2 ч. С другой стороны, соединение формулы А-7 можно ввести во взаимодействие с R1-литием и получить соединение формулы А-5.

В реакции 3 способа получения А соединение формулы А-5 превращают в соответствующее соединение формулы А-4, в котором R1, n и z имеют значения, указанные выше, обрабатывая А-5 сильной кислотой, предпочтительно серной кислотой, в присутствии ацетонитрила. Реакционную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре.

В реакции 4 способа получения А соединение формулы А-4 превращают в соответствующее соединение формулы А-3, в котором R1, n и z имеют значения, указанные выше, обрабатывая А-4 кислотой, предпочтительно хлороводородной кислотой. Реакционную смесь перемешивают при кипячении с обратным холодильником в течение периода времени от 18 ч до 72 ч, предпочтительно 24 ч, и подщелачивают до рН 8 путем обработки неорганическим основанием в водном растворе, таким как гидроксид натрия.

В реакции 5 способа получения А соединение формулы А-7 превращают в соответствующее соединение формулы А-6, в котором R1, n и z имеют значения, указанные выше, путем взаимодействия А-7 с трифенилфосфонийилидом с образованием соответствующего алкена формулы А-6. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи.

В реакции 6 способа получения А соединение формулы А-6 превращают в соответствующее соединение формулы А-3, в котором R1, n и z имеют значения, указанные выше, восстанавливая А-6 водородом при давлении приблизительно 1 атм в присутствии катализатора, предпочтительно палладия на угле, и полярного растворителя, такого как метанол, этанол или этилацетат. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение периода времени от примерно 2 до примерно 24 ч, предпочтительно примерно 18 ч. Затем соединение, полученное таким образом, обрабатывают основанием, предпочтительно гидроксидом лития, в смеси растворителей, таких как тетрагидрофуран, метанол и вода, и получают соединение А-3. Реакционную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре.

В реакции 1 способа получения В соединение формулы В-2 превращают в соответствующее соединение формулы В-1, восстанавливая В-2 восстановителем, предпочтительно, алюмогидридом лития, в апротонном растворителе, таком как тетрагидрофуран. Реакционную смесь перемешивают при температуре от 0°С до комнатной в течение периода времени от примерно 15 мин до примерно 2 ч, предпочтительно примерно 30 мин.

В реакции 1 способа получения С соединение С-4 превращают в соответствующее соединение

формулы С-3, в котором Х представляет собой бром или хлор, восстанавливая С-4 бороновой кислотой в присутствии катализатора, предпочтительно дихлорида 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроценпалладия(II), и карбоната калия. Реакционную смесь облучают микроволнами в смеси диметоксиэтана и воды при температуре от примерно 130 до примерно 170°C, предпочтительно примерно 150°C, в течение периода времени от примерно 15 мин до примерно 1 ч, предпочтительно примерно 30 мин. С другой стороны, реакцию можно выполнять с использованием растворителя, такого как диоксан, при перемешивании в течение ночи при 100°C при обычном нагревании.

В реакции 2 способа получения С соединения С-3 превращают в соответствующее соединение формулы С-1, в котором f равен 1-8, и А1, Х5 и А2 имеют установленные выше значения, добавляя по каплям раствор этилмагнийбромида к смеси С-3 и изопропоксида титана в эфире. Реакционную смесь перемешивают при температуре от примерно -50 до примерно -90°C, предпочтительно примерно -70°C. Полученную реакционную смесь нагревают до примерно 20°C примерно 30°C, предпочтительно примерно 25°C, и перемешивают еще в течение периода времени от примерно 30 мин до примерно 2 ч, предпочтительно примерно 1 ч. Затем к смеси добавляют по каплям диэтилэфират трифторида бора при температуре от примерно 20 до примерно 30°C, предпочтительно примерно 25°C.

В реакции 3 способа получения С соединения С-3 превращают в соответствующее соединение формулы С-2, в котором А1, Х5 и А2 имеют установленные выше значения, сначала перемешивая суспензию хлорида церия(III) в апротонном растворителе, таком как тетрагидрофуран, при комнатной температуре в течение периода времени от примерно 30 мин до примерно 2 ч, предпочтительно примерно 1 ч. Полученную суспензию охлаждают до температуры от примерно -60 до примерно -90°C, предпочтительно примерно -78°C, и добавляют литийорганическое соединение, предпочтительно метиллитий, в растворе в эфире. Полученный церийорганический комплекс оставляют на период времени от примерно 30 мин до примерно 2 ч, предпочтительно примерно 1 ч, для формирования, и затем добавляют С-3 в апротонном растворителе, таком как тетрагидрофуран. Затем полученную реакционную смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение периода времени от примерно 16 до примерно 20 ч, предпочтительно примерно 18 ч.

В реакции 1 способа получения D соединения D-5, в котором R представляет собой CO₂Et или CN, и Х представляет собой бром или хлор, превращают в соответствующее соединение формулы D-3 путем взаимодействия D-5 с алкилдигалогенидом, таким как 1,2-дибромэтан. Затем соединение, полученное таким образом, обрабатывают неорганическим основанием, таким как гидроксид лития или гидроксид калия, в смеси растворителей, таких как тетрагидрофуран, метанол, гликоль и вода, и получают соединение D-3, в котором f равен 1-8. Реакционную смесь перемешивают в течение ночи при температуре от 25 до 130°C. С другой стороны, для образования соответствующего соединения формулы D-3, в котором Х представляет собой Х5-А2, D-5 необходимо сначала ввести во взаимодействие согласно процедуре, описанной выше в реакции 1 способа получения С.

В реакции 2 способа получения D соединения D-3 превращают в соответствующее соединение формулы D-1 путем взаимодействия D-3 с основанием, таким как дифенилфосфилазид, в апротонном растворителе, таком как толуол. Реакционную смесь греют при температуре в интервале 80-110°C, предпочтительно при 110°C, в течение 15 мин-1 ч, предпочтительно 30 мин. Затем образовавшееся таким образом промежуточное соединение обрабатывают трет-бутиловым спиртом в течение ночи при 60-110°C, предпочтительно при 90°C. Затем образовавшийся таким образом карбамат превращают в соответствующее соединение формулы D-1, в котором f равен 1-8, путем обработки в кислой среде с использованием предпочтительно трифторуксусной кислоты в дихлорметане при комнатной температуре в течение периода времени 30 мин-5 ч, предпочтительно 2 ч.

В реакции 3 способа получения D соединения D-5, в котором R представляет собой CO₂Et или CN, и Х представляет собой бром или хлор, превращают в соответствующее соединение формулы D-4 путем взаимодействия D-5 с алкилгалогенидом, таким как MeI. Затем соединение, полученное таким образом, обрабатывают неорганическим основанием, таким как гидроксид лития или гидроксид калия, в смеси растворителей, таких как тетрагидрофуран, метанол, гликоль и вода, и получают соединение D-4. Реакционную смесь перемешивают в течение ночи при температуре от 25 до 130°C. С другой стороны, для образования соответствующего соединения формулы D-4, в котором Х представляет собой Х5-А2, D-5 необходимо сначала ввести во взаимодействие согласно процедуре, описанной выше в реакции 1 способа получения С.

В реакции 4 способа получения D соединения D-4 превращают в соответствующее соединение формулы D-2 путем взаимодействия D-4 с основанием, таким как триэтиламин и дифенилфосфилазид, в апротонном растворителе, таком как толуол. Реакционную смесь греют при температуре в интервале 80-110°C, предпочтительно при 110°C, в течение 15 мин-1 ч, предпочтительно 30 мин. Затем образовавшееся таким образом промежуточное соединение обрабатывают трет-бутиловым спиртом в течение ночи при 60-110°C, предпочтительно при 90°C. Затем образовавшийся таким образом карбамат превращают в соответствующее соединение формулы D-1 путем обработки в кислой среде с использованием предпочтительно трифторуксусной кислоты в дихлорметане при комнатной температуре в течение периода вре-

мени 30 мин-5 ч, предпочтительно 2 ч.

В реакции 1 способа получения E соединение формулы E-2, в котором X представляет собой бромид или хлорид, превращают в соответствующее соединение формулы E-1 путем взаимодействия E-2 с метилмагнийбромидом в эфире при температуре от примерно -60 до примерно -90°C, предпочтительно примерно -78°C, в течение периода времени от примерно 30 мин до примерно 3 ч, предпочтительно примерно 2 ч. С другой стороны, для образования соответствующего соединения формулы E-1, в котором X представляет собой X5-A2, E-2 необходимо сначала ввести во взаимодействие согласно процедуре, описанной выше при реакции 1 способа получения C.

В реакции 2 способа получения E соединение формулы E-1 превращают в соответствующее соединение формулы D-2 путем обработки E-1 сильной кислотой, предпочтительно серной кислотой, в присутствии хлорацетонитрила. Реакционную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Затем образовавшееся таким образом соединение обрабатывают тиомочевинной в полярном протонном растворителе, таком как этанол, в течение ночи при 80°C с образованием соответствующего соединения формулы D-2. С другой стороны, E-1 обрабатывают азидом натрия и трифторуксусной кислотой в апротонном растворителе, таком как дихлорметан, при температуре в интервале от -10°C до комнатной температуры, предпочтительно при 0°C. Образовавшееся таким образом соединение восстанавливают в присутствии трифенилфосфина в растворе в тетрагидрофуране и воде с образованием соответствующего соединения формулы D-2. Реакционную смесь перемешивают при температуре в интервале 25-80°C, предпочтительно при комнатной температуре, в течение 2-24 ч, предпочтительно 18 ч.

В реакции 1 способа получения F компонент арилборонат или арилбороновую кислоту, карбонат натрия и катализатор, такой как [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), добавляют к раствору компонента арилгалогенида в смеси 5:1 (об./об.) диоксан/вода (~0,15 M) или 5:1 (об./об.) N,N-диметилформамид. Образовавшуюся таким образом смесь греют при температуре от примерно 80 до примерно 100°C, предпочтительно при примерно 90°C, в течение периода времени от 8 до примерно 16 ч, предпочтительно примерно 14 ч.

В реакции 2 способа получения F образовавшееся таким образом соединение формулы X-X5-A2 превращают в соответствующее соединение формулы EtO2CX3X3X4A1-X5-A2 путем (1) сочетания, катализируемого переходным металлом, или (2) реакции нуклеофильного ароматического замещения между арилгалогенидом и амином.

В реакции 3 способа получения F образовавшееся таким образом соединение формулы X-X5-A2 превращают в соответствующее соединение формулы EtO2CX3X3X4A1-X5-X' путем (1) сочетания, катализируемого переходным металлом, или (2) реакции нуклеофильного ароматического замещения между арилгалогенидом и амином.

В реакции 4 способа получения F компонент арилборонат или арилбороновую кислоту, карбонат натрия и катализатор, такой как [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), добавляют к раствору компонента арилгалогенида в смеси 5:1 (об./об.) диоксан/вода (~0,15 M) или 5:1 (об./об.) N,N-диметилформамид. Образовавшуюся таким образом смесь греют при температуре от примерно 80 до примерно 100°C, предпочтительно при примерно 90°C, в течение периода времени от 8 до примерно 16 ч, предпочтительно примерно 14 ч.

В реакции 5 способа получения F образовавшееся таким образом соединение формулы EtO2CX3X3X4A1-X5-A2 превращают в соответствующее соединение формулы F-1 реакцией гидролиза эфира.

В реакции 1 способа получения G соединение формулы X3X4A1-X5-X превращают в соответствующее соединение формулы G-3, добавляя компонент арилборонат или арилбороновую кислоту, карбонат натрия и катализатор, такой как [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), к раствору компонента арилгалогенида в смеси 5:1 (об./об.) диоксан/вода (~0,15 M) или 5:1 (об./об.) N,N-диметилформамид. Образовавшуюся таким образом смесь греют при температуре от примерно 80 до примерно 100°C, предпочтительно при примерно 90°C, в течение периода времени от 8 до примерно 16 ч, предпочтительно примерно 14 ч.

В реакции 2 способа получения G соединение формулы G-3 превращают в соответствующее соединение формулы G-1, охлаждая (0°C) раствор компонента вторичного амина и триэтиламина в метилхлориде и добавляя метилхлорформат. Затем реакционную смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение периода времени от 4 до примерно 8 ч, предпочтительно примерно 6 ч. Затем реакционный раствор промывают водным раствором бикарбоната натрия и рассолом, сушат (Na₂SO₄) и концентрируют. Сырой, без очистки, метилкарбомат используют на следующей стадии. К раствору такого промежуточного соединения в толуоле добавляют, по порядку, активированные молекулярные сита 4Å, спиртовый компонент и гидрид натрия. Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение ночи, фильтруют и концентрируют.

В реакции 2 способа получения G соединение формулы G-3 превращают в соответствующее соединение формулы G-2, добавляя тиофосген в толуоле к раствору аминного компонента в хлороформе. Реакционную смесь перемешивают в течение периода времени от примерно 1 до примерно 4 ч, предпочти-

тельно 2 ч, и затем концентрируют. Остаток растворяют в хлороформе и охлаждают (0°C). При перемешивании добавляют по порядку второй аминный компонент и триэтиламин (2 экв.). Реакционную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре и затем концентрируют.

В реакции 1 на схеме 1 соединения формулы А-1 или А-2 превращают в соответствующие соединения формулы II, в которых f равен 1-8, или III, соответственно, добавляя трифосген к суспензии С-1 или С-2 и триэтиламина в апротонном растворителе, таком как тетрагидрофуран. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение периода времени от примерно 5 до примерно 20 мин, предпочтительно примерно 15 мин, и добавляют небольшое количество эфира. Образовавшуюся соль триэтиламония отфильтровывают. Отдельно к суспензии А-1 или А-2, при этом X представляет собой ОН или NH, в апротонном растворителе, таком как тетрагидрофуран, добавляют гидрид натрия при 0°C или при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение периода времени от примерно 5 мин до примерно 20 мин, предпочтительно примерно 15 мин, и по каплям добавляют раствор в тетрагидрофуране/эфире полученного выше изоцианата. С другой стороны, соединения формулы II и III могут образоваться при взаимодействии соединений D3 или D4 с А-1 и А-2 в присутствии основания, такого как триэтиламин и дифенилфосфорилазид, в апротонном растворителе, таком как толуол, как описано в процедуре, обсуждаемой выше при реакции 4 способа получения D.

В реакции 1 на схеме 2 соединения формулы А-1, А-2 или В-1 превращают в соответствующие соединения формул IV, V, VI и VII, в которых f равен 1-8, соответственно, добавляя трифосген к суспензии С-1, С-2, D-1 или D-2 и триэтиламина в апротонном растворителе, таком как тетрагидрофуран или толуол. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение периода времени от примерно 5 мин до примерно 20 мин, предпочтительно примерно 15 мин, и добавляют небольшое количество эфира. Затем А-1 или А-2, в которых X представляет собой NH, добавляют к раствору полученного выше изоцианата, и реакционную смесь перемешивают при температуре в интервале 25-100°C, предпочтительно при комнатной температуре, в течение периода времени от примерно 2 ч до 24 ч, предпочтительно примерно 18 ч.

В реакции 1 на схеме 3 соединение формулы А-3 превращают в соответствующие соединения формулы VIII, в которых f равен 1-8, и IX, соответственно, путем взаимодействия А3 с С-1, С-2, D-1 или D-2 через пептидное сочетание с использованием карбодиимидного агента сочетания, такого как 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид, и 1-гидроксибензотриазола или гексафторфосфата 2-(1H-7-азабензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония в растворителе, таком как тетрагидрофуран или диметилформамид. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи.

В реакции 1 на схеме 4 соединение формулы А-2 превращают в соответствующее соединение формулы XI путем взаимодействия, через амидное сочетание, соединения формулы А-2 и соединения формулы F-1. Конкретно, к раствору компонента первичного амина в хлороформе добавляют 4-диметиламинопиридин (0,1 экв.) и ди-трет-бутилдикарбонат. Смесь перемешивают в течение 1 ч, и затем добавляют компонент вторичный амин, и смесь кипятят с обратным холодильником в течение ночи.

В реакции 1 на схеме 4 соединение формулы А-2 с защитной трет-бутоксикарбонильной группой превращают в соответствующее соединение формулы XI путем взаимодействия, через реакцию конденсации, соединения формулы А-2 и соединения формулы G-3. Конкретно, к раствору компонента первичного амина в хлороформе (концентрация ~0,1 М) добавляют 4-диметиламинопиридин и ди-трет-бутилдикарбонат. Смесь перемешивают в течение 1 ч, и затем добавляют компонент вторичный амин, и смесь кипятят с обратным холодильником в течение ночи.

В реакции 1 на схеме 4 соединение формулы А-1 превращают в соответствующее соединение формулы XI путем взаимодействия, через реакцию ацилирования, соединения формулы А-1 и соединения формулы G-1, охлаждая (0°C) раствор компонента вторичного амина и триэтиламина в метилхлориде и добавляя метилхлорформиат. Затем реакционную смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение периода времени от примерно 4 до примерно 8 ч, предпочтительно примерно 6 ч. Затем реакционный раствор промывают водным раствором бикарбоната натрия и рассолом, сушат (Na₂SO₄) и концентрируют. Сырой метилкарбамат, без очистки, используют на следующей стадии. К раствору такого промежуточного соединения в толуоле добавляют, по порядку, активированные молекулярные сита 4Å, спиртовый компонент и гидрид натрия. Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение ночи, фильтруют и концентрируют.

В реакции 1 на схеме 4 соединение формулы А-2 превращают в соответствующее соединение формулы XI путем взаимодействия, через реакцию ацилирования, соединения формулы А-2 и соединения формулы G-2, добавляя тиофосген в толуоле к раствору аминного компонента в хлороформе. Реакционную смесь перемешивают в течение периода времени от примерно 1 до примерно 4 ч, предпочтительно 2 ч, и затем концентрируют. Остаток растворяют в хлороформе и охлаждают (0°C). При перемешивании добавляют по порядку компонент вторичный амин и триэтиламин (2 экв.). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи и затем концентрируют.

Все фармацевтически приемлемые соли соединений, раскрытых в данном описании, также входят в объем настоящего раскрытия.

Раскрытые в данном описании соединения, которые являются основными по природе, обычно способны образовывать множество различных солей с различными неорганическими и/или органическими кислотами. Хотя такие соли обычно являются фармацевтически приемлемыми для введения животным и людям, на практике часто желательно сначала выделить соединение из реакционной смеси в виде фармацевтически неприемлемой соли и затем просто превратить последнюю снова в свободное основание путем обработки щелочным реагентом и затем превратить свободное основание в фармацевтически приемлемую соль присоединения кислоты. Соли присоединения кислот основных соединений можно легко получить с использованием обычных методов, например, путем обработки основного соединения, по существу, эквивалентным количеством выбранной неорганической или органической кислоты в водной растворяющей среде или в подходящем органическом растворителе, таком как, например, метанол и этанол. После осторожного выпаривания растворителя получают нужную твердую соль.

Кислоты, которые можно использовать для получения фармацевтически приемлемых солей присоединения кислот основных соединений, являются кислотами, которые могут образовывать нетоксичные соли присоединения кислот, т.е. соли, содержащие фармацевтически приемлемые анионы, такие как соли хлорид, бромид, иодид, нитрат, сульфат или бисульфат, фосфат или кислый фосфат, ацетат, лактат, цитрат или кислый цитрат, тартрат или битартрат, сукцинат, малеат, фумарат, глюконат, сахарат, бензоат, метансульфонат и памоат [т.е. 1,1'-метилен-бис-(2-гидрокси-3-нафтоат)].

Соединения, раскрытые в данном описании, которые являются кислотными по природе, например, содержат COOH или тетразольную группу, как правило, способны образовывать множество различных солей с различными неорганическими и/или органическими основаниями. Хотя такие соли обычно являются фармацевтически приемлемыми для введения животным и людям, на практике часто желательно сначала выделить соединение из реакционной смеси в виде фармацевтически неприемлемой соли и затем просто превратить последнюю снова в свободную кислоту путем обработки кислотным реагентом и затем превратить свободную кислоту в фармацевтически приемлемую соль присоединения основания. Такие соли присоединения оснований кислотных соединений можно легко получить с использованием обычных методов, например, путем обработки соответствующих кислотных соединений водным раствором, содержащим нужные фармацевтически приемлемые катионы, и затем упаривая полученный раствор досуха, предпочтительно при пониженном давлении. С другой стороны, их также можно получить путем смешивания растворов в низших спиртах кислотных соединений и алкоксида нужного щелочного металла, и затем упаривая полученный раствор досуха таким же способом, как прежде. В любом случае предпочтительно использовать стехиометрические количества реагентов для того, чтобы обеспечить полноту реакции и максимальный выход продукта реакции нужной твердой соли.

Основания, которые можно использовать для получения фармацевтически приемлемых солей присоединения оснований кислотных соединений, являются основаниями, которые могут образовывать нетоксичные соли присоединения оснований, т.е. соли, содержащие фармацевтически приемлемые катионы, такие как катионы щелочных металлов (например, калия и натрия), как катионы щелочноземельных металлов (например, кальция и магния), аммониевые и другие водорастворимые соли присоединения аминов, таких как N-метилглуксамин (меглумин), низшего алканоламмония и других таких оснований из органических аминов.

Настоящее описание раскрывает также фармацевтические композиции, включающие, по меньшей мере, один фармацевтически приемлемый носитель. Фармацевтически приемлемый носитель может представлять собой любой такой носитель, известный в технике, включая носители, описанные, например, в Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co. (A.R. Gennaro edit., 1985). Фармацевтические композиции соединений, раскрытых в данном описании, можно получить обычными способами, известными в технике, включая, например, смешивание, по меньшей мере, одного раскрытого в данном описании соединения с фармацевтически приемлемым носителем.

Фармацевтические композиции, раскрытые в данном описании, можно применять для животного или человека. Так, соединение, раскрытое в данном описании, можно ввести в препарат в виде фармацевтической композиции для перорального, трансбуккального, парентерального (например, внутривенного, внутримышечного или подкожного), местного, ректального или интраназального введения или в форме, подходящей для введения путем ингаляции или инсуффляции. Соединения, раскрытые в данном описании, также можно ввести в препараты для пролонгированной доставки согласно методам, хорошо известным специалистам в данной области техники. Примеры таких препаратов можно найти в патентах Соединенных Штатов Америки 3119742, 3492397, 3538214, 4060598 и 4173626.

Для перорального введения фармацевтическая композиция может принимать форму, например, таблетки или капсулы, полученных обычными способами, включающих фармацевтически приемлемый(е) эксципиент(ы), такие как связующее вещество (например, прежелатинизированный кукурузный крахмал, поливинилпирролидон или гидроксипропилметилцеллюлоза); наполнитель (например, лактоза, микрокристаллическая целлюлоза или фосфат кальция); смазывающее вещество (например, стеарат магния, тальк или диоксид кремния); дезинтегратор (например, картофельный крахмал или натрийкрахмалгликолят) и/или смачивающее вещество (например, лаурилсульфат натрия). На таблетки может быть нанесено покрытие способами, известными в технике. Жидкие препараты для перорального введения

могут принимать форму, например, раствора, сиропа или суспензии, или они могут быть представлены в виде сухого продукта для восстановления водой или другой подходящей средой перед применением. Такие жидкие препараты можно получить обычными способами с добавлением фармацевтически приемлемой(ых) добавки(добавок), такой(их) как суспендирующее вещество (например, сорбитный сироп, метилцеллюлоза или гидрированные съедобные жиры); эмульгатор (например, лецитин или аравийская камедь); неводная среда (например, миндальное масло, маслянистые сложные эфиры или этиловый спирт) и/или консервант (например, метил- или пропил-п-гидроксibenзоаты или сорбиновая кислота).

Для трансбуккального введения композиция может принимать форму таблеток или пастилок, полученных обычным способом.

Соединения, раскрытые в данном описании, могут быть введены в препараты для парентерального введения путем инъекции, включая использование обычных методов катеризации или инфузии.

Препараты для инъекции могут быть представлены в стандартной лекарственной форме, например, в ампулах или в многодозовых контейнерах, с добавленным консервантом. Композиции могут принимать такие формы, как суспензии, растворы или эмульсии в масляных или водных средах, и могут содержать входящее в состав средство, такое как суспендирующее вещество, стабилизатор и/или диспергирующее вещество, известное специалистам в данной области техники. С другой стороны, активный ингредиент может находиться в форме порошка для восстановления перед применением подходящей средой, например, стерильной апиrogenной водой.

Для местного введения соединение, раскрытое в данном описании, может входить в состав мази или крема.

Соединения, раскрытые в данном описании, могут быть введены в ректальные композиции, такие как суппозитории или удерживающие клизмы, например, содержащие обычные для суппозитория основ, такие как масло какао или другие глицериды.

Для интраназального введения или введения ингаляцией, соединения, раскрытые в данном описании, могут быть доставлены обычно в форме раствора или суспензии из емкости с распылением насосом, которая сдвигается или накачивается пациентом, или в виде аэрозольного спрея из контейнера под давлением или небулайзера, с использованием подходящего пропеллента, например, дихлордифторметана, трихлорфторметана, дихлортетрафторэтана, диоксида углерода или другого подходящего газа. В случае сжатого аэрозоля стандартная доза может быть определена путем предоставления клапана для доставки отмеренного количества. Контейнер под давлением или небулайзер может содержать раствор или суспензию соединения, раскрытого в данном описании. Капсулы и картриджи (изготовленные, например, из желатина) для использования в ингаляторе или инсуффляторе могут содержать порошковую смесь соединения, раскрытого в данном описании, и подходящей основы порошка, такой как лактоза или крахмал.

Предполагаемая доза соединения, раскрытого в данном описании, для перорального, парентерального или трансбуккального введения среднему взрослому человеку для лечения или предупреждения ТРО-родственного болезненного состояния составляет от примерно 0,1 до примерно 2000 мг. В некоторых воплощениях предполагаемая доза составляет от примерно 0,1 до примерно 200 мг активного ингредиента на стандартную дозу. Независимо от количества предполагаемой дозы введение соединения может происходить, например, 1-4 раза в день.

Аэрозольные препараты для лечения или предупреждения состояний, упомянутых выше, для среднего взрослого человека предпочтительно устанавливаются таким образом, что каждая отмеренная доза или "пуфф" аэрозоля содержит от примерно 20 до примерно 10000 мг, предпочтительно от примерно 20 до примерно 1000 мг соединения, раскрытого в данном описании. Общая суточная доза аэрозоля будет находиться в интервале от примерно 100 до примерно 100 мг. В некоторых воплощениях общая суточная доза аэрозоля, как правило, будет находиться в интервале от примерно 100 до примерно 10 мг. Введение может осуществляться несколько раз в сутки, например, 2, 3, 4 или 8 раз, при подаче каждый раз 1, 2 или 3 доз.

Аэрозольные комбинированные препараты для лечения или предупреждения состояний, упомянутых выше, для среднего взрослого человека предпочтительно устанавливаются таким образом, что каждая отмеренная доза или "пуфф" аэрозоля содержит от примерно 0,01 до примерно 1000 мг комбинации, включающей соединение, раскрытое в данном описании. В некоторых воплощениях каждая отмеренная доза или "пуфф" аэрозоля содержит от примерно 0,01 до примерно 100 мг комбинации, включающей соединение, раскрытое в данном описании. В некоторых воплощениях каждая отмеренная доза или "пуфф" аэрозоля содержит от примерно 1 до примерно 10 мг комбинации, включающей соединение, раскрытое в данном описании. Введение может осуществляться несколько раз в сутки, например, 2, 3, 4 или 8 раз, при подаче каждый раз 1, 2 или 3 доз.

Анализ на глюкозилцерамид-синтазу.

Ингибирование активности глюкозилцерамид-синтазы можно измерить с помощью одного или нескольких анализов. Первый анализ представляет собой микросомный анализ, который непосредственно измеряет конверсию церамида в глюкозилцерамид методом ВЭЖХ. Микросомы являются источником активности глюкозилцерамид-синтазы в микросомном анализе. Второй анализ является клеточным фе-

нотипическим анализом, который контролирует экспрессию на клеточной поверхности липида GM3 даун-регуляции методом антителоопосредуемой иммуофлуоресценции. Конкретные протоколы приводятся ниже.

Микросомный анализ активности глюкозилцерамид-синтазы. Ферментный анализ с использованием микросом как источника активности глюкозилцерамид-синтазы. Флуоресцентный церамидный субстрат доставляют к мембрансвязанному ферменту в виде комплекса с альбумином. После реакции церамид и глюкозилцерамид разделяют и определяют количественно ВЭЖХ с обращенной фазой с детекцией флуоресценции. Ферментативную активность оценивают с использованием флуоресцентного меченного субстрата и микросом как источника активности глюкозилцерамид-синтазы. Получают комплекс C₆NBD-церамид с альбумином для доставки к микросомам, которые выделены согласно процедуре, описанной ниже. Конечная концентрация C₆NBD-церамида в исходной смеси 0,5 мМ; конечная концентрация BSA составляет 0,5 мМ.

Разделения и количественное определение субстрата и продукта (глюкозилцерамида) достигают ВЭЖХ с обращенной фазой с детекцией флуоресценции.

Процедура.

Получение микросом из клеток меланомы человека A375.

Микросомы выделяют из клеток меланомы человека A375. Восемь-десять миллионов клеток собирают трипсинизацией и промывают охлажденным на льду PBS. Клетки ресуспендируют в охлажденном на льду буфере для лизиса, содержащем ингибиторы протеаз. Клеточный лизат обрабатывают ультразвуком на льду с использованием зондового ультразвукового дезинтегратора. После обработки ультразвуком клеточный лизат отделяют от дебриса центрифугированием при 10000 g в течение 10 мин при 4°C. Супернатант удаляют и очищают дополнительным центрифугированием при 100000 g в течение 1 ч при 4°C. Затем осадок ресуспендируют в буфере для лизиса, делят на аликвоты и хранят при -80°C до использования.

Анализ на глюкозилцерамид-синтазу.

Для того чтобы определить ингибирование глюкозилцерамид-синтазы, субстраты в 2х их K_m (флуоресцентный церамид и UDP-глюкоза, 3 мкМ и 4 мкМ, соответственно) и микросомы (разведение 1:50) объединяют 1:1 и инкубируют при комнатной температуре в течение 1 ч в темноте на планшетном шейкере. Реакцию останавливают, добавляя 150 мкл 100 мкМ церамида C₈ в 50% водн. изопропанол; 10 мкл конечной смеси анализируют ВЭЖХ (с детектором флуоресценции). Осуществляют движение подвижной фазы 1% муравьиной кислоты в 81% метанола, 19% воды со скоростью потока 0,5 мл/мин. Флуоресценцию детектируют с $\lambda_{ex}=470$ нм и $\lambda_{em}=530$ нм. В таких условиях NBD C₆ GluCer имеет время удерживания примерно 1,7 мин, NBD C₆ Cer элюируется из колонки через примерно 2,1 мин. Оба пика отделяют друг от друга и базовой линии и интегрируют автоматически с помощью программы для ВЭЖХ. Процент конверсии субстрата в продукт используют для отсчета для проверки ингибиторов.

Твердофазный иммуофлуоресцентный анализ (FLISA) GM3. Это фенотипический анализ, при котором измеряют экспрессию GM3 в конъюгации с жизнеспособностью клеток B16 или C32 после обработки соединениями. Экспрессию GM3 на поверхности клеток определяют антителоопосредуемой флуоресценцией, и оценивают жизнеспособность в каждой клетке.

Процедура.

Соединения разводят в средах и вносят в 384-луночные планшеты в ДМСО. Клетки B16 и C32 анализируют при плотности 20000 клеток/мл, соответственно, на лунку. Каждая титрационная кривая содержит 10 точек, в которых анализ проводят дважды в каждом испытании. Планшеты инкубируют в течение 48 ч при 37°C, 5% CO₂, и затем промывают один раз TBS. В каждую лунку добавляют антитела против GM3, и затем планшеты инкубируют еще в течение 1 ч при комнатной температуре. Затем планшеты промывают дважды и инкубируют еще в течение часа с мечеными вторичными антителами. После последней инкубации планшеты промывают дважды, и детектируют флуоресценцию на флуоресцентном планшет-ридере при $\lambda_{ex}=D640/20$ нм и $\lambda_{em}=657$ нм. После определения флуоресценции GM3 оценивают жизнеспособность клеток с использованием анализа ATPlite (Perkin Elmer) согласно инструкциям изготовителя.

Результаты анализа.

Отдельные результаты анализов некоторых примеров соединений в таких анализах приводятся в табл. 1. Результаты микросомного анализа выражены как "GCS IC50", что представляет концентрацию соединения, вызывающую 50% ингибирование активности глюкозилцерамид-синтазы. Результаты клеточных анализов (выполненных на двух различных клеточных системах, т.е. клетках меланомы мыши B16 или меланомы человека C32) выражены как "GM3 B16 IC50" или "GM3 C32 IC50" для анализа с B16 и анализа с C32 соответственно. Такие результаты представляет концентрацию соединения, вызывающую 50% ингибирование экспрессии GM3 на поверхности клеток.

Ингибирование глюкозилцерамид-синтазы на модели поликистоза почек.

Мыши, гомозиготные для мутации Nek8^{jck}, обнаруживают поликистоз почек ("мышь jck"). Гистология показывает, что некоторые 3-дневные детеныши гетерозиготных родителей имеют небольшие от-

дельные кисты, очерченные кубовидными эпителиальными клетками, и 15-дневные детеныши имеют кисты, очерченные уплощенным эпителием. Заболевание прогрессирует, но не выявляется пальпацией почек до по меньшей мере 4-5-недельного возраста. Гомозиготы как правило остаются активными почти до самой смерти и обычно умирают в возрасте от 20 до 25 недель. Гомозиготные самки являются фертильными, но впоследствии не заботятся о своем приплоде; гомозиготные самцы являются фертильными, но сообщается, что фертильность снижается в возрасте после 15 недель. Не обнаружено гистологических аномальностей в печени, селезенке или поджелудочной железе (Atala et al., 1993).

Для того чтобы оценить действие ингибитора GCS на поликистоз, соединение, представляющее интерес, можно ввести в корм мыши jck в количестве одной или двух доз. Введение соединения можно начинать в любое время после рождения, например, начинать введение при возрасте от 3 до 4 недель, и можно продолжать так долго, как это требуется. Действие соединения на фенотип заболевания можно оценить, измеряя массу тела, азот мочевины крови ("BUN") и сывороточный GL1 во время фазы жизни. Дополнительное действие на массу почек/тела (K/BW), объем кисты, BUN, почечный GL1 и сывороточный GL1 можно измерить в конце жизни при окончании исследования.

Ингибирование глюкозилцерамид-синтазы на мышшиной модели болезни Фабри.

Можно спланировать исследование для оценки того, можно ли ингибированием субстрата (т.е. "терапией уменьшения субстрата" или "SRT") с использованием соединений по изобретению уменьшить накопление хранящегося материала глоботриаозилцерамида (Gb3) и лизоглоботриаозилцерамида (лизо-Gb3). Мышиную модель болезни Фабри можно использовать для оценки терапии уменьшения субстрата (SRT) с соединениями ингибиторами GCS при уменьшении уровней как Gb3, так и лизо-Gb3 в плазме, почках и моче мышей Фабри. Недавно предположили, что лизо-Gb3 в моче может представлять собой надежный биомаркер клинической релевантности для болезни Фабри (Aerts et al., PNAS USA, 105: 2812-2817 (2008); и Auray-Blais et al., Clin. Chem. Acta, 411: 1906-1914 (2010)). Метаболическое происхождение лизо-Gb3 неизвестно и возможно это может быть или деацилирование Gb3 или анаболический синтез из глюкозилсфингозина.

На фиг. 1 черные стрелки показывают продемонстрированные пути, серые стрелки - предполагаемые пути. Известно, что ферментная заместительная терапия разрушает как Gb3, так и лизо-Gb3. Соответственно, SRT с использованием ингибитора GCS может быть наиболее эффективным при ограничении накопления лизо-Gb3, если лизо-Gb3 генерируется преимущественно через деацилирование Gb3 - GCS-зависимый путь. Такие эксперименты можно использовать для демонстрации того, что SRT с использованием ингибиторов GCS на мышшиной модели болезни Фабри снижает как Gb3, так и лизо-Gb3, что является поддержкой для использования соединений по изобретению как жизнеспособных терапевтических опций для пациентов с болезнью Фабри.

Экспериментальная часть.

Используют или следуют нескольким подходам для лечения LSD, большинство из которых сосредоточено на ферментной заместительной терапии для применения только при устранении заболевания. Многие одобренные ферментные заместительные терапии для лечения LSD коммерчески доступны (например, миозим® в случае болезни Помпе, альдуразим® в случае мукополисахаридоза I, церезим® в случае болезни Гоше и фабразим® в случае болезни Фабри). Кроме того, авторы изобретения идентифицировали ряд малых молекул для применения только при лечении LSD. Терапевтические методы по изобретению, описанные в данном описании, предлагают варианты лечения для практикующих врачей, обращенные к устранению различных лизосомных болезней накопления, что описано подробно ниже.

В некоторых аспектах изобретения соединения по настоящему изобретению можно использовать для лечения болезни обмена веществ, такого как лизосомная болезнь накопления (LSD), или одними или в виде комбинированной терапии с ферментной заместительной терапией. В других аспектах изобретения соединения по настоящему изобретению можно использовать для ингибирования или уменьшения активности GCS у субъекта с диагнозом болезни обмена веществ, такой как LSD, или одними или в виде комбинированной терапии с ферментной заместительной терапией. В других аспектах изобретения соединения по настоящему изобретению можно использовать для уменьшения и/или ингибирования накопления хранящегося материала (например, лизосомного субстрата) у субъекта с диагнозом болезни обмена веществ, такой как LSD. В некоторых воплощениях вышеуказанных аспектов LSD представляет собой болезнь Гоше (типа 1, типа 2 или типа 3), Фабри, GM1-ганглиозидоз или SM2-ганглиозидоз (например, недостаточность активатора GM2, болезнь Тея-Сакса и Сандхоффа). В табл. 1 приводится ряд LSD и идентифицируются соответствующие недостающие ферменты, которые можно использовать как ERT в вышеуказанных аспектах изобретения.

В других случаях может потребоваться SMT для пациента, состояние которого требует снижения субстратов в головном мозгу, и таким образом, его нельзя лечить системным введением ERT. В то время как прямое интрацереброваскулярное или интратекальное введение может уменьшить уровни субстрата в головном мозгу, системное введение ERT не воспринимается в случае LSD с вовлечением центральной нервной системы (ЦНС) из-за ее неспособности перейти гематоэнцефалический барьер (BBB), и SMT может оказать благоприятное действие на пациентов с остаточной ферментативной активностью в ЦНС.

Согласно настоящему изобретению SMT предоставляют пациенту для лечения рака и/или болезни обмена веществ, такой как лизосомная болезнь накопления. SMT может включать одну или несколько малых молекул. SMT включает введение пациенту соединений по настоящему изобретению. В определенных воплощениях соединение представляет собой (S)-хинуклидин-3-ил(2-(2-(4-фторфенил)тиазол-4-ил)пропан-2-ил)карбамат или хинуклидин-3-ил(2-(4'-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)пропан-2-ил)карбамат или их комбинации.

Соединения, такие как (S)-хинуклидин-3-ил(2-(2-(4-фторфенил)тиазол-4-ил)пропан-2-ил)карбамат и хинуклидин-3-ил(2-(4'-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)пропан-2-ил)карбамат, можно использовать для лечения практически любой болезни накопления, являющейся результатом нарушения пути гликофинголипидов (например, болезни Гоше (типа 1, типа 2 или типа 3), Фабри, G_{M1}-ганглиозидоза или G_{M2}-ганглиозидоза (например, недостаточности активатора GM2, болезни Тея-Сакса и болезни Сандхоффа)). В особенно предпочтительном воплощении (S)-хинуклидин-3-ил(2-(2-(4-фторфенил)тиазол-4-ил)пропан-2-ил)карбамат или его фармацевтически приемлемую соль или пролекарство используют для ингибирования и/или уменьшения накопления Gb3 и/или лизо-Gb3 у пациента с болезнью Фабри или одни или в виде комбинированной терапии с ферментной заместительной терапией (см. примеры). В предпочтительном воплощении ферментная заместительная терапия включает введение альфа-галактозидазы А пациенту с болезнью Фабри. Действительно, ниже в примерах показано, что на мышинной модели болезни Фабри ингибитор GCS по изобретению эффективно уменьшает накопление Gb3 и лизо-Gb3, поддерживая таким образом его применение как жизнеспособный подход для лечения болезни Фабри. Более того, данные по комбинированной терапии *in vivo*, приведенные в примерах, решительно предполагают, что комбинированный терапевтический подход может быть как аддитивным, так и комплементарным.

Соединения, такие как (S)-хинуклидин-3-ил(2-(2-(4-фторфенил)тиазол-4-ил)пропан-2-ил)карбамат и хинуклидин-3-ил(2-(4'-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)пропан-2-ил)карбамат, можно использовать для уменьшения уровня GluCer или GluSph в головном мозгу субъекта с диагнозом нейропатической болезни Гоше или одни или в комбинации с ERT (например, введением глюкоцереброзидазы). Схемы лечения компонентом терапии с помощью малых молекул в комбинированной терапии, как правило, определяются специалистом и, как ожидается, существенно изменяются в зависимости от определенной болезни накопления, от которой лечат, и клинического статуса определенного больного. Общие принципы определения схемы лечения для данной SMT по изобретению для лечения любой болезни накопления хорошо известны специалистам в данной области техники. Руководство по схемам лечения можно получить из любого из многих хорошо известных литературных источников в области данной темы. Также руководство доступно, среди прочего, из обзора конкретных ссылок, цитированных в данном описании. В некоторых воплощениях такие дозировки могут колебаться от примерно 0,5 до примерно 300 мг/кг, предпочтительно от примерно 5 до примерно 60 мг/кг (например, составляют 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 и 60 мг/кг) при интраперитонеальном, пероральном или равноценном введении от одного до пяти раз в сутки. Такие дозировки могут колебаться от примерно 5 мг/кг до примерно 5 г/кг, предпочтительно от примерно 10 мг/кг до примерно 1 г/кг при пероральном, интраперитонеальном или равноценном введении от одного до пяти раз в сутки. В одном воплощении дозы колеблются от примерно 10 до примерно 500 мг/сутки (например, составляют 10, 20, 30 мг/сутки, 40 мг/день, 50, 60, 70, 80 мг/день, 90 мг/сутки, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300 мг/сутки). Особенно предпочтительная пероральная доза колеблется от примерно 50 до примерно 100 мг, при этом дозу вводят дважды в день. Особенно предпочтительный интервал пероральных доз для соединения по настоящему изобретению составляет от примерно 5 до примерно 600 мг/кг/сутки. В частности, интервал пероральных доз для соединения по настоящему изобретению составляет от примерно 1 до примерно 120 мг/кг/сутки, например 1 мг/кг/сутки, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 или 60, 65, 70, 75, 80, 85 или 90, 95, 100, 105, 110, 115 или 120 мг/кг/сутки.

Настоящее описание раскрывает комбинированные терапии SMT с использованием описанных выше соединений и терапии ERT для лечения лизосомных болезней накопления. Неполный список известных лизосомных болезней накопления, которые можно лечить согласно изобретению, приводится в таблице 1, включающей обычное название болезни, хранящийся материал и недостаток соответствующего фермента (адаптирован из табл. 38-4 из Kolodny et al., 1988, цит. выше).

Таблица 1

Лизосомные болезни накопления		
Болезнь	Накапливаемый материал	Недостающий фермент
<u>Сфинголипидозы</u>		
Гоше	Глюкоцереброзид, глюкозилсфингозин	Глюкоцереброзидаза
Ниманна-Пика	Сфингомиелин	Сфингомиелиназа
Ниманна-Пика В	Сфингомиелин	Сфингомиелиназа
Фарбера	Церамид	Церамидаза
G _{M1} -ганглиозидоз	G _{M1} -ганглиозид, гликопротеин	G _{M1} -ганглиозид-β-галактозидаза
G _{M2} -ганглиозидоз (болезнь Сандхоффа)	G _{M2} -ганглиозид, глобозид	Гексозаминидаза А и В
Тейя-Сакса	G _{M2} -ганглиозид	Гексозаминидаза А
Краббе	Галактозилцерамид	β-Галактоцереброзидаза
<u>Мукополисахаридозы</u>		
Гурлер-Шейе (MPS I)	Дерматан-сульфат, гепарин-сульфат	α-L-Идуронидаза
Гунтера (MPS II)	Дерматан-сульфат, гепарин-сульфат	Идуронатсульфатаза
<u>Санфилиппо (MPS III)</u>		
Тип А	Гепаран-сульфат	Гепарин-N-сульфатаза
Тип В	Гепаран-сульфат	N-Ацетил-α-глюкозаминидаза
Тип С	Гепаран-сульфат	Ацетил CoA:α-глюкозаминидацетил-трансфераза
Тип D	Гепаран-сульфат	N-Ацетил-α-глюкозамин-6-сульфатаза
<u>Моркио (MPS IV)</u>		
Тип А	Кератан-сульфат	Галактозамин-6-сульфатаза
Тип В	Кератан-сульфат	β-Галактозидаза
Марото-Лами (MPS VI)	Дерматан-сульфат	Галактозамин-4-сульфатаза (арилсульфатаза В)
Слая (MPS VII)	Дерматан-сульфат, гепаран-сульфат	β-Глюкуронидаза
Мукосультатидоз	Сульфатиды, мукополисахариды	Арилсульфатаза А, В и С, другие сульфатазы
<u>Муколипидозы</u>		
Сиалидозы	Сиалолигосахариды, гликопротеины	α-Нейраминидаза
Муколипидоз II	Сиалолигосахариды, гликопротеины, гликолипиды	Высоко (активные) сывороточные, низко (активные) фибробластовые

		ферменты; N-ацетилглюкозамин-1-фосфаттрансфераза
Муколипидоз III	Гликопротеины, гликолипиды	Те же, что указаны выше
Муколипидоз IV	Гликолипиды, гликопротеины	Mcoln1 transм-протеин
Другие болезни комплексного углеводного обмена		
Фабри	Глоботриаозилцерамид (Gb3), лизо-Gb3	α -Галактозидаза А
Шиндлера	O-связанные гликопептиды	α -N-Ацетилгалактозамидаза
Помпе	Гликоген	α -Глюкозидаза
Болезнь накопления сиаловой кислоты	Свободная сиаловая кислота	Неизвестен
Фукозидоз	Фукогликолипиды, фукозилолигосахариды	α -Фукозидаза
Маннозидоз	Маннозилолигосахариды	α -Маннозидаза
Аспартилглюкозаминурия	Аспартилглюкозамин	Аспартилглюкозамин-амидаза
Вольмана	Холестерилэферы, триглицериды	Кислая липаза
Нейрональные цероиддифуосцинозы (NCL) *		
Детский NCL	Гранулярные осмофильные отложения, сапозины А и D тиоэстеразы	Пальмитоилпротеин-тиоэстераза (PPT1)
Поздняя детская форма	Криволинейные профили, субъединица АТФ-синтазы с	Трипептидилпротеаза 1 (TRP1)
Вариант Финниша	Фингерпринтовые/Прямолинейные профили,	CLN5

	субъединица АТФ-синтазы	
	с	
Вариант	Фингерпринтовые/Прямолинейные профили, субъективная АТФ-синтазы	CLN6
	с	
Ювенильная форма	Фингерпринтовый профиль, субъективная АТФ-синтазы с	CLN3
Взрослая форма	Переменные	Неизвестен
Северная эпилепсия	Прямолинейные профили, субъективная АТФ-синтазы	CLN8
	с	
Турецкий вариант	Фингерпринтовые/Прямолинейные профили - составляющие неизвестны	Неизвестен

Лизосомные болезни переноса и метаболизма холестерина

Ниманна-Пика, тип	Неэтерифицированный холестерин	NPC1 или NPC2
С		

* Davidson et al., The Neuronal Ceroid Lipofuscinosis, Clinical Features and Molecular Basis of Disease. In Barranger J.A. and Caberra-Salazar M.A. (Eds). *Lisosomal Storage Disorders*, 2007, pp. 371-388, Springer, New York, U.S.A.

Любой способ, известный специалистам в данной области техники, можно использовать для контроля за состоянием заболевания и эффективностью комбинированной терапии по изобретению. Клинические контролируемые параметры состояния заболевания могут включать, но не ограничиваться перечисленным, объем органа (например, печени, селезенки), гемоглобин, число эритроцитов, гематокритное число, тромбоцитопению, кахексию (истощение) и уровни хитиназы в плазме (например, хитотриозидазы). Известно, что фермент семейства хитиназ хитотриозидаза продуцируется макрофагами на высоком уровне у субъектов с лизосомными болезнями накопления (см. Guo et al., 1995, *J. Inherit. Metab. Dis.* 18, 717-722; den Tandt et al., 1996, *J. Inherit. Metab. Dis.* 19, 344-350; Dodelson de Kremer et al., 1997, *Medicina (Buenos Aires)* 57, 677-684; Czartoryska et al., 2000, *Clin. Biochem.* 33, 147-149; Czartoryska et al., 1998, *Clin. Biochem.* 31, 417-420; Mistry et al., 1997, *Baillieres Clin. Haematol.* 10, 817-838; Young et al., 1997, *J. Inherit. Metab. Dis.* 20, 595-602; Hollak et al., 1994, *J. Clin. Invest.* 93, 1288-1292). Хитотриозидазу предпочтительно определяют в конъюгации с ангиотензинпревращающим ферментом и тартратнеустойчивой кислой фосфатазой для проверки реакции на лечение пациентов с болезнью Гоше.

Способы и композиции для введения в комбинированных терапиях включают все способы и композиции, хорошо известные в технике (см., например, Remington's Pharmaceutical Sciences, 1980 и последующие годы, 16-ое и последующие издания, редактор A. Oslo, Easton Pa.; *Controlled Drug Delivery*, 1987, 2nd rev., Joseph R. Robinson & Vincent H.L. Lee, eds., Marcel Dekker, ISBN: 0824775880; *Encyclopedia of Controlled Drug Delivery*, 1999, Edith Mathiowitz, John Wiley & Sons, ISBN: 047114288; патент США № 6066626 и ссылки, указанные в нем; см. также ссылки, цитированные в разделах ниже).

В настоящем описании предлагаются указанные далее общие подходы для комбинированной терапии при лечении лизосомных болезней накопления. Каждый общий подход включает комбинацию ферментной заместительной терапии с терапией с помощью малых молекул способом, согласующимся с оптимизацией клинического благоприятного действия, в то время как минимизируются недостатки, связанные с использованием каждой одной терапии.

В одном воплощении изобретения ферментную заместительную терапию (одну или в комбинации с терапией с помощью малых молекул) назначают для инициации лечения (т.е. для снижения объема у субъекта), и терапию с помощью малых молекул дают после фазы уменьшения объема для достижения и поддержания устойчивого длительного терапевтического действия без необходимости частых внутривенных инъекций ERT. Например, ферментную заместительную терапию можно вводить внутривенно (например, в течение 1-2 ч) один раз, понедельно один раз каждые две недели или один раз каждые два месяца, в течение нескольких недель или месяцев или более (например, до тех пор, пока включенный индикаторный орган, такой как селезенка или печень, не покажет уменьшение в размере). Более того, фазу ERT начального лечения для уменьшения объема можно выполнять одну или в комбинации с терапией с помощью малых молекул. Терапевтический компонент малых молекул особенно предпочтителен, когда малые молекулы совместимы с пероральным введением, причем таким образом обеспечивается также уменьшение частого внутривенного вмешательства.

Чередование ERT и SMT или добавление SMT к ERT, что требуется, предоставляет стратегию одновременного получения преимуществ эффективности и направления на слабость, связанных с каждой терапией, когда ее используют одну. Преимущество ERT, используют ли ее для уменьшения объема и/или для более длительного лечения, намного шире клинического опыта, доступного для информации для решений практикующего врача. Более того, субъекта можно эффективно контролировать ERT во время стадии уменьшения объема, например, титруя биохимические метаболиты в моче или других образцах организма или измеряя объем пораженного органа. Однако недостатком ERT является требуемая частота введения, типично включающего внутривенную инъекцию еженедельно или раз в две недели, из-за постоянного повторного накопления субстрата. Применение терапии с помощью малых молекул для уменьшения количества или ингибирования накопления субстрата у пациента может, в свою очередь, снизить частоту введения ERT. Например, может быть предложена схема дозирования ферментной заместительной терапии раз в две недели "ERT holiday" (например, с использованием SMT), так что частые инъекции фермента не являются необходимой терапией. Кроме того, лечение лизосомной болезни накопления комбинированной терапией может предоставить комплементарные терапевтические подходы. Действительно, как показано в примерах ниже, комбинированная терапия SMT и ERT может предоставить существенные улучшения по сравнению с любой одной терапевтической платформой. Такие результаты предполагают, что комбинированная терапия с использованием SMT и ERT может быть как аддитивной, так и комплементарной. В одном воплощении ERT можно использовать как стратегию уменьшения объема (т.е. инициировать лечение) с последующим или одновременным добавлением SMT с использованием соединения по настоящему изобретению. В другом воплощении пациента сначала лечат SMT с использованием соединения по настоящему изобретению с последующим или одновременным добавлением ERT. В других воплощениях SMT используют для ингибирования или уменьшения также накопления субстрата (или повторного накопления субстрата, если используют после уменьшения объема ERT) у пациента с лизосомной болезнью накопления и, необязательно, предоставляют ERT, как необходимую для уменьшения накопления любого другого субстрата. В одном воплощении данное изобретение относится к способу комбинированной терапии для лечения субъекта с диагнозом лизосомной болезни накопления, включающему чередование назначения ферментной заместительной терапии и терапии с помощью малых молекул. В другом воплощении данное изобретение относится к способу комбинированной терапии для лечения субъекта с диагнозом лизосомной болезни накопления, включающему одновременное введение ферментной заместительной терапии и терапии с помощью малых молекул. Будет понятно, что в различных комбинированных терапиях по изобретению введение терапии с помощью малых молекул может происходить до, одновременно или после введения ферментной заместительной терапии. Подобным образом, ведение ферментной заместительной терапии может происходить до, одновременно или после введения терапии с помощью малых молекул.

Лизосомную болезнь накопления выбирают из группы, включающей болезни Гоше (типы 1, 2 и 3), Ниманна-Пика, Фарбера, G_{M1} -ганглиозидоз, G_{M2} -ганглиозидоз (например, недостаточность активатора G_{M2} , болезнь Тей-Сакса и Сандхоффа), болезни Краббе, Гурлер-Шейе (MPS I), Гунтера (MPS II), Санфилиппо (MPS III) типа А, Санфилиппо (MPS III) типа В, Санфилиппо (MPS III) типа С, Санфилиппо (MPS III) типа D, Моркио (MPS IV) типа А, Моркио (MPS IV) типа В, Марото-Лами (MPS VI), Слая (MPS VII), мукосульфатидоз, сиалидозы, муколипидоз II, муколипидоз III, муколипидоз IV, болезни Фабри, Шиндлера, Помпе, болезнь накопления сиаловой кислоты, фукозидоз, маннозидоз, аспартилглюкозаминурию, болезнь Вольмана и нейральные цероидлипофусцинозы.

Кроме того, ERT предоставляет эффективное количество, по меньшей мере, одного из следующих ферментов: глюкоцереброзидазы, сфингомиелиназы, церамидазы, G_{M1} -ганглиозид-бета-галактозидазы, гексозаминидазы А, гексозаминидазы В, бета-галактоцереброзидазы, альфа-L-идуронидазы, идуронат-сульфатазы, гепаран-N-сульфатазы, N-ацетил-альфа-глюкозаминидазы, ацетилCoA:альфа-глюкозаминидацетил-трансферазы, N-ацетил-альфа-глюкозамин-6-сульфатазы, галактозамин-6-сульфатазы, бета-галактозидазы, галактозамин-4-сульфатазы (арилсульфатазы В), бета-глюкуронидазы, арилсульфатазы А, арилсульфатазы С, альфа-нейраминидазы, N-ацетилглюкозамин-1-фосфат-трансферазы, альфа-галактозидазы А, альфа-N-ацетилгалактозаминидазы, альфа-глюкозидазы, альфа-фукозидазы, альфа-маннозидазы, аспартилглюкозаминидазы, кислой липазы, пальмитоилпротеинтиозстеразы (CLN-1), PPT1, TPP1, CLN3, CLN5, CLN6, CLN8, NPC1 или NPC2.

SMT и/или ERT вызывает уменьшение, по меньшей мере, одного из следующих накопленных материалов: глюкоцереброзида, сфингомиелина, церамида, G_{M1} -ганглиозида, G_{M2} -ганглиозида, глобозида, галактозилцерамида, дерматан-сульфата, гепарана сульфата, кератан-сульфата, сульфатидов, мукополисахаридов, сиалилолигосахаридов, гликопротеинов, сиалилолигосахаридов, гликолипидов, глоботриаозилцерамида, O-связанных гликопептидов, гликогена, свободной сиаловой кислоты, фукогликолипидов, фукозилолигосахаридов, маннозилолигосахаридов, аспартилглюкозамина, эфиров холестерина, триглицеридов, гранулярных осмотических отложений - сапозиннов А и D, субъединицы АТФ-синтазы с, NPC1 или NPC2.

Терапия с помощью малых молекул включает введение субъекту эффективного количества (S)-хинуклидин-3-ил(2-(2-(4-фторфенил)тиазол-4-ил)пропан-2-ил)карбамата. В других вариантах терапия с

помощью малых молекул включает введение субъекту эффективного количества хинуклидин-3-ил(2-(4'-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)пропан-2-ил)карбамата. В некоторых воплощениях, по меньшей мере, одно из соединений представляет собой соединение по настоящему изобретению.

Ферментная заместительная терапия может провоцировать нежелательные иммунные реакции. Соответственно, вместе с компонентом комбинированной терапии по изобретению ферментной заместительной терапией можно использовать иммунодепрессанты. Такие средства также можно использовать с компонентом терапией с помощью малых молекул, но необходимость в интервенции в данном случае обычно менее вероятна. Любой иммунодепрессант, известный специалистам в данной области техники, можно использовать вместе с комбинированной терапией по изобретению. Такие иммунодепрессанты включают, но не ограничиваются перечисленным, циклоспорин, FK506, рапамицин, CTLA4-Ig и анти-TNF средства, такие как этанерцепт (см. Moder, 2000, *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 84, 280-284; Nevins, 2000, *Curr. Opin. Pediatr.* 12, 146-150; Kurlberg et al., 2000, *Scand. J. Immunol.* 51, 224-230; Ideguchi et al., 2000, *Neuroscience* 95, 217-226; Potteret et al., 1999, *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 875, 159-174; Slavik et al., 1999, *Immunol. Res.* 19, 1-24; Gaziev et al., 1999, *Bone Marrow Transplant.* 25, 689-696; Henry, 1999, *Clin. Transplant.* 13, 209-220; Gummert et al., 1999, *J. Am. Soc. Nephrol.* 10, 1366-1380; Qi et al., 2000, *Transplantation* 69, 1275-1283). Антитела против рецептора IL-2 (альфа-субъединицы) даклизумаб (например, зенапакс.ТМ.), которые показаны как эффективные у пациентов с пересадкой, также можно использовать в качестве иммунодепрессанта (см., например, Wiseman et al., 1999, *Drugs* 58, 1029-1042; Beniaminovitz et al., 2000, *N. Engl. J. Med.* 342, 613-619; Ponticelli et al., 1999, *Drugs R. D.* 1, 55-60; Berard et al., 1999, *Pharmacotherapy* 19, 1127-1137; Eckhoff et al., 2000, *Transplantation* 69, 1867-1872; Ekberg et al., 2000, *Transpl. Int.* 13, 151-159). Другие иммунодепрессанты включают, но не ограничиваются перечисленным, антитела анти-CD2 (Branco et al., 1999, *Transplantation*, 68, 1588-1596; Przepiorka et al., 1998, *Blood*, 92, 4066-4071), анти-C42 (Marinova-Mutafchieva et al., 2000, *Arthritis Reum.*, 43, 638-644; Fishwid et al., 1999, *Clin. Immunol.*, 92, 138-152) и лиганд анти-CD40 (Hong et al., 2000, *Semin. Nephrol.*, 20, 108-125; Chirmule et al., 2000, *J. Virol.*, 74, 3345-3352; Ito et al., 2000, *J. Immunol.*, 164, 1230-1235).

Любую комбинацию иммунодепрессантов, известных специалистам в данной области техники, можно использовать вместе с комбинированной терапией. Одной из особенно применимых комбинаций иммунодепрессантов является такролимус (FK506) плюс сиролимус (рапамицин) плюс даклизумаб (антитела против альфа-субъединицы рецептора IL-2). Такая комбинация оказалась эффективной как альтернатива стероидам и циклоспорину, и когда конкретно нацелена на печень. Более того, недавно показано, что такая комбинация допускает возможность успешной трансплантации клеток панкреатических островков. См. Denise Grady, *The New York Times*, Saturday, May 27, 2000, pages A1 and A11. См. Также A.M. Shapiro et al., Jul. 27, 2000, "Islet Transplantation In Seven Patients With Type 1 Diabetes Mellitus Using A Glucocorticoid-Free Immunosuppressive Regimen", *N. Engl. J. Med.*, 343, 230-238; Ryan et al., 2001, *Diabetes*, 50, 710-719. Плазмозофорез любым способом, известным в технике, также можно использовать для удаления или очищения от антител, которые могут вырабатываться против различных компонентов комбинированной терапии.

Индикаторы иммунного статуса включают, но не ограничиваются перечисленным, антитела и любые цитокины, известные специалистам в данной области техники, например, интерлейкины, CSF и интерфероны (см. для общего представления Leonard et al., 2000, *J. Allergy Clin. Immunol.*, 105, 877-888; Oberholzer et al., 2000, *Crit. Care Med.*, 28 (4 Suppl.), N3-N12; Rubenstein et al., 1998, *Cytokine Growth Factor Rev.*, 9, 175-181). Например, для определения иммунного статуса субъекта можно специфически проконтролировать антитела, иммунореактивные с замещающим ферментом. Из двух дюжин или таких известных интерлейкинов особенно предпочтительными индикаторами иммунного статуса являются IL-1.альфа., IL-2, IL-4, IL-8 и IL-10. Среди колониестимулирующих факторов (CSF) особенно предпочтительными индикаторами иммунного статуса являются G-CSF, GM-CSF и M-CSF. Среди интерферонов один или несколько из альфа-, бета- или гамма-интерферонов являются предпочтительными как индикаторы иммунного статуса.

В разделах, которые следуют далее, приводятся различные компоненты, которые можно использовать для восьми специфических лизосомных болезней накопления (т.е. болезней Гоше (включая типы 1,2 и 3), Фабри, Ниманна-Пика В, Гунтера, Моркио, Марото-Лами, Помпе и Гурлер-Шейе). В последующих разделах приводится другое возможное раскрытие компонентов ферментной заместительной терапии и терапии с помощью малых молекул комбинированной терапии по изобретению.

Болезнь Гоше.

Как отмечалось выше, болезнь Гоше вызывается недостатком фермента глюкоцереброзидазы (бета-D-глюкозил-N-ацилсфингозин-глюкогидролазы, ЕС 3.2.1.45) и накоплением глюкоцереброзида (глюкозилцерамида). Для компонента ферментной заместительной терапии комбинированной терапии по изобретению для лечения болезни Гоше доступен ряд ссылок, в которых указываются удовлетворительные схемы приема и другая полезная информация, касающаяся лечения (см. Morales, 1996, *Gaucher's Disease: A Review*, *The Annals of Pharmacotherapy* 30, 381-388; Rosenthal et al., 1995, *Enzyme Replacement Therapy for Gaucher Disease: Skeletal Responses to Macrophage-targeted Glucocerebrosidase*, *Pediatrics* 96, 629-637; Barton et al., 1991, *Replacement Therapy for Inherited Enzyme Deficiency-Macrophage-targeted Glucocere-*

broxidase for Gaucher's Disease, *New England Journal of Medicine* 324, 1464-1470; Grabowski et al., 1995, Enzyme Therapy in Type 1 Gaucher Disease: Comparative Efficacy of Mannose-terminated Glucocerebrosidase from Natural and Recombinant Sources, *Annals of Internal Medicine* 122, 33-39; Pastores et al., 1993, Enzyme Therapy in Gaucher Disease Type 1: Dosage Efficacy and Adverse Effects in 33 Patients treated for 6 to 24 Months, *Blood* 82, 408-416; and Weinreb et al., *Am. J. Med.*; 113(2):112-9 (2002).

В одном воплощении дается схема приема ERT от 2,5 единиц на килограмм (Е/кг) три раза в неделю до 60 Е/кг один раз каждые две недели, где фермент вводят внутривенной инфузией в течение 1-2 ч. Единица глюкоцереброзидазы определяется как количество фермента, которое катализирует гидролиз одного микромоля синтетического субстрата пара-нитрофенил-п-D-глюкопиранозида в минуту при 37°C. В другом воплощении дается схема приема от 1 Е/кг три раза в неделю до 120 Е/кг один раз каждые две недели. В еще одном воплощении дается схема приема от 0,25 Е/кг ежедневно или три раза в неделю до 600 Е/кг один раз каждые две-шесть недель.

С 1991 доступна альглюцераза (цередаза®) от Genzyme Corporation. Альглюцераза является полученной из плаценты модифицированной формой глюкоцереброзидазы. В 1994 от Genzyme Corporation также доступной становится имиглюцераза (церезим®). Имиглюцераза представляет собой модифицированную форму глюкоцереброзидазы, полученную при экспрессии рекомбинантной ДНК в системе культивированных клеток млекопитающего (клеток яичника китайского хомячка). Имиглюцераза представляет собой мономерный гликопротеин из 497 аминокислот, содержащий 4 N-соединенных сайта гликозилирования. Имиглюцераза имеет преимущества теоретически неограниченного добавления и сниженной возможности биологического загрязнения относительно происходящей из плаценты альглюцеразы. Эти ферменты модифицируют в их сайтах гликозилирования для выявления маннозных остатков - маневр, который улучшает лизосомное нацеливание через манноза-6-фосфатный рецептор. Имиглюцераза отличается от плацентарной глюкоцереброзидазы на одну аминокислоту в позиции 495, где гистидин заменен на аргинин. Известно несколько эффективных схем приема таких продуктов (см. Morales, 1996, цит. выше; Rosenthal et al., 1995, цит. выше; Barton et al., 1991, цит. выше; Grabowski et al., 1995, цит. выше; Pastores et al., 1993, цит. выше). Например, клинически благоприятной схемой приема для субъектов с умеренным-тяжелым заболеванием является 60 Е/кг один раз каждые две недели. Специалистам-практикам для ознакомления с другими схемами приема и информацией о введении следует обращаться к ссылкам, цитированным выше, и вкладышам в упаковках для таких продуктов. См. также патенты США № 5236838 и 5549892, Genzyme Corporation.

Как отмечалось выше, болезнь Гоше является результатом недостатка лизосомного фермента глюкоцереброзидазы (GC). При наиболее обычном фенотипе болезни Гоше (тип 1) патология ограничивается ретикулоэндотелиальной и костной системами, и отсутствуют нейропатические симптомы. См. Barranger, Glucosylceramide lipidosis: Gaucher disease. In Scriver CR BA, Sly WS, Valie D, editor. *The Metabolic Basis of Inherited Disease*. New York: McGraw-Hill, p. 3635-3668 (2001). При нейропатической болезни Гоше (nGD), подразделяемой на болезнь Гоше типа 2 и типа 3, недостаток глюкоцереброзидазы (GC) вызывает накопление в головном мозгу глюкозилцерамида (GluCer; GL-1) и глюкозилсфингозина (GluSph), ведущее к неврологическому ухудшению. Болезнь Гоше типа 2 характеризуется ранним началом, быстрым развитием, экстенсивной патологией во внутренних органах и центральной нервной системе и обычно смертью в возрасте 2 лет. Болезнь Гоше типа 3, также известная как подострая nGD, является промежуточным фенотипом с началом в различном возрасте и различными степенями тяжести и скоростями развития. Goker-Alpan et al., *The Journal of Pediatrics*, 143: 273-276 (2003). Недавно разработанная мышинная K14 Inl/Inl модель болезни Гоше типа 2 (далее в данном описании "мышь K14"); эта мышинная модель близко рекапитулирует болезнь человека, показывая атаксию, пароксизмы, мышечную спастичность и уменьшенную среднюю продолжительность жизни в только 14 дней. Enquist et al., *PNAS*, 104: 17483-17488 (2007).

Как и пациенты с nGD, некоторые мышинные модели болезни имеют повышенные уровни GluCer и GluSph в головном мозгу из-за недостатка в активности GC. Liu et al., *PNAS*, 95: 2503-2508 (1998), и Nilsson, *J. Neurochem.*, 39: 709-718 (1982). Мыши "K14" отражают нейропатический фенотип, который разделяет многие патологические особенности болезни Гоше типа 2, такие как нейродегенерация, астроглиоз, микроглиальная пролиферация и повышенные уровни GluCer и GluSph в специфических участках головного мозга. Enquist et al. (2007).

Клиническое ведение пациентов, пораженных nGD, требует усилий лечащих врачей как из-за тяжести болезни типа 2, так и из-за неспособности существующих терапий преодолеть гематоэнцефалический барьер (BBB). Современное лечение не-nGD полагается на внутривенную доставку рекомбинантной человеческой глюкоцереброзидазы (имиглюцеразы; церезима™) для замещения недостающего фермента или введения ингибиторов глюкозилцерамид-синтазы для ослабления продуцирования субстрата (GL-1). Однако такие лекарственные средства не преодолевают гематоэнцефалический барьер и, таким образом, благоприятного терапевтического действия для пациентов с nGD не ожидается. Существующие низкомолекулярные ингибиторы глюкозилцерамид-синтазы невозможно направить на лечение нейропатических фенотипов nGD. Оценка соединения по настоящему изобретению хинуклидин-3-ил(2-(4'-фтор[1,1'-

бифенил]-3-ил)пропан-2-ил)карбамата (далее в данном описании "Gz161") на K14 мышью модели болезни Гоше типа 1 показывает, что действительно возможно уменьшить GluCer и GluSph в головном мозгу (см. примеры 122-125). Также уменьшается невропатология головного мозга и удлиняется продолжительность жизни такой модели. Кроме того, комбинированный подход с использованием как замещения фермента, так и уменьшения субстрата малыми молекулами может предоставить превосходную терапию для болезни Гоше типа 2.

Болезнь Фабри.

Как отмечалось ранее, болезнь Фабри вызывается недостатком лизосомного фермента альфа-галактозидазы А. Ферментная недостаточность ведет к системному отложению гликофинголипидов с концевыми альфа-галактозильными группами, преимущественно, глоботриаозилцерамида (GL3 или Gb3) и в меньшей степени галабиозилцерамида и гликофинголипидов крови группы В.

Доступны некоторые анализы для контроля за развитием болезни и для определения, когда следует переключаться с одного терапевтического способа воздействия на другой. В одном воплощении можно использовать анализ для определения специфической активности альфа-галактозидазы А в образце ткани. В другом воплощении можно использовать анализ для определения накопления Gb3. В другом воплощении врач может анализировать осаждение гликофинголипидных субстратов в жидкостях организма и в липосомах в клетках сосудистого эндотелия, перителлия и гладких мышц кровеносных сосудов. Другие клинические проявления, которые могут быть применимыми индикаторами при ведении болезни, включают протеинурию или другие признаки почечного ухудшения, такие как эритроциты или липидные глобулы в моче, и повышенную скорость оседания эритроцитов. Болезнь также можно контролировать по анемии, пониженной концентрации железа в сыворотке, высокой концентрации бета-тромбоглобулина и повышенному числу ретикулоцитов или агрегации тромбоцитов. Действительно, можно использовать любой подход для контроля развития заболевания, который известен специалистам в данной области техники (см. для общего представления Desnick R.J. et al., 1995, alpha-Galactosidase A Deficiency: Fabry Disease, In The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, Servier et al., eds., McGraw-Hill, N.Y., 7.sup.th ed., p. 2741-2784).

Предпочтительным маркером замены при контроле при ведении болезни Фабри является боль. Другие предпочтительные методы включают измерение полного клиренса фермента и/или субстрата из образца жидкости организма или образца биопсии. Предпочтительная схема приема лекарств в случае ферментной заместительной терапии при болезни Фабри составляет 1-10 мг/кг, i.v., через день. Можно использовать схему приема от 0,1 до 100 мг/кг, i.v., при частоте от через день до одного раза в неделю или каждые две недели.

Болезнь Ниманна-Пика В.

Как отмечалось ранее, болезнь Ниманна-Пика В вызывается пониженной активностью лизосомного фермента кислой сфингомиелиназы и накоплением мембранного липида, главным образом, сфингомиелина. Эффективная дозировка замещающего фермента кислой сфингомиелиназы, которую доставляют, может колебаться от примерно 0,01 мг/кг до примерно 10 мг/кг массы тела при частоте от через день до еженедельно, один раз каждые две недели или один раз каждые два месяца. В других воплощениях дозировка может колебаться от примерно 0,03 мг/кг до примерно 1 мг/кг; от примерно 0,03 мг/кг до примерно 0,1 мг/кг и от примерно 0,3 мг/кг до примерно 0,6 мг/кг. В отдельном воплощении пациенту вводят кислую сфингомиелиназу по схеме с увеличением дозы в следующих последовательных дозах: 0,1 мг/кг; 0,3 мг/кг; 0,6 мг/кг и 1,0 мг/кг, при этом каждую дозу кислой сфингомиелиназы вводят, по меньшей мере, дважды, и каждую дозу вводят с двухнедельными интервалами, и при этом пациента перед повышением дозы до следующего уровня проверяют на токсическое действие (см. публикацию заявки на патент США № 2011/0052559).

Болезнь Гурлер-Шейе (MPS I).

Болезнь Гурлер, Шейе и Гурлер-Шейе, также известная как MPS I, вызывается инактивацией альфа-идуронидазы и накоплением дерматан-сульфата и гепаран-сульфата. Доступны некоторые анализы для контроля развития болезни MPS I. Например, ферментную активность альфа-идуронидазы можно контролировать в образцах биопсии тканей или культивированных клетках, полученных из периферической крови. Кроме того, удобной мерой развития заболевания при MPS I является выделение с мочой гликозаминоглюканов дерматан-сульфата и гепаран-сульфата (см. Neufeld et al., 1995, цит. выше). В отдельном воплощении фермент альфа-идуронидазу вводят один раз в неделю в виде внутривенной инфузии в дозировке 0,58 мг/кг массы тела.

Болезнь Гунтера (MPS II).

Болезнь Гунтера (также известная как MPS II) вызывается инактивацией идуранат-сульфатазы и накоплением дерматан-сульфата и гепаран-сульфата. Болезнь Гунтера клинически представлена в тяжелой и умеренной формах. Предпочтительна схема приема терапевтического фермента от 1,5 мг/кг каждые две недели до 50 мг/кг каждую неделю.

Болезнь Моркио (MPS IV).

Синдром Моркио (также известный как MPS IV) является результатом накопления кератан-сульфата из-за инактивации любого из двух ферментов. При MPS IVA инактивированным ферментом

является галактозамин-6-сульфатаза, и при MPS IVB инактивированным ферментом является бета-галактозидаза. Предпочтительна схема приема терапевтического фермента от 1,5 мг/кг каждые две недели до 50 мг/кг каждую неделю.

Болезнь Марото-Лами (MPS VI).

Синдром Марото-Лами (также известный как MPS VI) вызывается инактивацией галактозамин-4-сульфатазы (арилсульфатазы В) и накоплением дерматан-сульфата. Предпочтительный интервал приема терапевтического фермента, предлагаемого ERT, является схема приема от 1,5 мг/кг каждые две недели до 50 мг/кг каждую неделю. Необязательно используемая дозировка составляет менее или равна 10 мг/кг в неделю. Предпочтительным маркером замены в случае развития болезни MPS VI являются уровни протеогликана.

Болезнь Помпе.

Болезнь Помпе вызывается инактивацией фермента кислой альфа-глюкозидазы и накоплением гликогена. Ген кислой альфа-глюкозидазы размещается в хромосоме 17 человека и обозначается GAA. H.G. Hers первым предложил концепцию врожденного лизосомного заболевания, основываясь на своих исследованиях этой болезни, которую он отнес к болезни накопления гликогена типа II (GSD II), и которую теперь также называют недостаточностью кислой мальтазы (AMD) (см. Hers, 1965, Gastroenterology, 48, 625). В отдельном воплощении GAA вводят каждые 2 недели в виде внутривенной инфузии в дозировке 20 мг/кг массы тела.

Доступны некоторые анализы для контроля за развитием болезни Помпе. Можно использовать любой анализ, известный специалистам в данной области техники. Например, это может быть анализ на интрализосомное накопление гранул гликогена, особенно, в миокарде, печени и волокнах скелетных мышц, полученных биопсией. Ферментную активность альфа-глюкозидазы также можно контролировать в образцах биопсии или культивированных клетках, полученных из периферической крови. Повышение в сыворотке креатинкиназы (СК) можно контролировать как показатель развития заболевания. Сывороточная СК может повышаться до десяти раз у заболевших младенцев и обычно повышается в меньшей степени у заболевших взрослых людей. См. Hirschhorn R., 1995, Glycogen Storage Disease Type II: Acid alpha-Glucosidase (Acid Maltase) Deficiency, In The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, Scriver et al., eds., McGraw-Hill, N.Y., 7.sup.th ed., p. 2443-2464).

Ферментная заместительная терапия.

Следующие разделы предоставляют конкретное раскрытие и альтернативные воплощения, приемлемые для компонента комбинированной терапии ферментной заместительной терапии. Вообще схемы приема лекарственных средств в случае компонента комбинированной терапии по изобретению ферментной заместительной терапии, как правило, определяются практикующим врачом. Некоторые примеры схем приема для лечения болезни Гоше глюкоцереброзидазой приводятся выше. Общие принципы определения схемы приема для любого данного ERT компонента комбинированной терапии по изобретению для лечения LSD будут очевидны для специалиста в данной области техники из общедоступной информации, такой как, например, обзор конкретных ссылок, цитированных в разделе о каждой определенной LSD. Средства ERT можно вводить пациенту внутривенной инфузией. Можно использовать интрацеребровентрикулярную и/или интратекальную инфузию для введения ERT пациенту с диагнозом лизомной болезни накопления, имеющей проявления со стороны ЦНС.

Любой способ, известный в технике, можно использовать для изготовления ферментов, используемых в компоненте комбинированной терапии по изобретению ферментной заместительной терапии. Многие такие способы известны и включают, но не ограничиваются указанным, технологию активации генов, разработанную Shire plc (см. патент США № 5968502 и 5272071).

Почечные кисты имеют место у одной трети населения старше 50 лет. Хотя большую часть представляют простые кисты, кистозная болезнь почек имеет множество этиологии. Обширные категории кистозной болезни включают следующие болезни:

- врожденные - врожденную кистозную дисплазию;
- генетические - аутосомно-рецессивный поликистоз почек (ARPKD), аутосомнодоминантный поликистоз почек (ADPKD), нефронофтизно-медулярный комплексный поликистоз почек (NMCD);
- приобретенные - простые кисты, приобретенную кистозную болезнь;
- кисты, ассоциированные с системным заболеванием - синдром фон Гиппеля-Линдау (VHLS), туберозный склероз (TS), и
- злокачественные - почечно-клеточный рак (RCC).

Наиболее обычные более крупные кисты являются приобретенными кистами, простыми кистами и кистами с ADPKD. Более мелкие кисты ассоциируются с ARPKD, NMCD и медулярной губчатой почкой (MSK). У взрослых почечные ангиомиолипумы и RCC также могут показывать кистозные повреждения.

Поликистоз почек (PKD).

Поликистоз почек (PKD) описывает некоторые состояния, при которых наполненные жидкостью кисты образуются в почках. Кисты обычно развиваются в слабых сегментах канальцев, которые несут мочу из клубочков. Растущие кисты вытесняют здоровую ткань почек. Почки увеличиваются, чтобы

приспособиться к кисте, которая может весить ~9 кг (20 фунтов). Существует несколько форм PKD - как наследственные формы, так и ненаследственные.

Аутосомнодоминантный PKD (ADPKD) является наиболее обычной наследственной формой. Симптомы ADPKD обычно развиваются в возрасте от 30 до 40, но они могут появиться и раньше, даже в детстве. Примерно в 90 процентах всех случаев PKD является аутосомнодоминантным PKD. ADPKD является результатом мутации в гене PKD1, который кодирует полицистин-1 (85% случаев) или гене PKD2, который кодирует полицистин-1 (15% случаев).

Аутосомно-рецессивный PKD (ARPKD) является редкой наследственной формой. Симптомы аутосомно-рецессивного PKD появляются в самые первые месяцы жизни, даже в матке.

Приобретенная кистозная болезнь почек (ACKD) развивается в связи с длительными проблемами с почками, особенно, у больных с почечной недостаточностью, которые длительное время находятся на диализе. Поэтому она имеет склонность появляться в более позднем возрасте. Она не является наследственной формой PKD.

Кистозные болезни почек включают, но не ограничиваются перечисленным, такие кистозные болезни почек, как приобретенная кистозная болезнь почек (ACKD), диализассоциированная кистозная болезнь, аутосомнодоминантный поликистоз почек (ADPKD), аутосомно-рецессивный поликистоз почек (ARPKD), врожденный поликистоз почек (CMK), поликистозная диспластическая почка, терминальная стадия почечной недостаточности (ESRD), медуллярная губчатая почка MSK, нефронофтизно-медуллярный комплексный поликистоз почек (NMCD), нефронофтизно-уремическая медуллярная комплексная кистозная болезнь, ювенильный нефронофтиз, медуллярная кистозная болезнь, почечно-клеточный рак (RCC), туберозный склероз (TS), синдром фон Гиппеля-Линдау (VHLS).

Когда PKD вызывает прекращение действия почек, что обычно случается через несколько лет, пациенту требуется диализ или пересадка почки. Примерно у половины пациентов с основным типом PKD болезнь прогрессирует до почечной недостаточности. PKD может вызвать кисты в печени и проблемы с другими органами, такими как сердце и кровеносные сосуды в головном мозгу. Такие осложнения отличают PKD от обычно безвредных "простых" кист, которые часто образуются в почках в более поздние годы жизни.

В Соединенных Штатах примерно 600000 человек, а во всем мире примерно 12,5 миллионов человек, имеют PKD, и он является ведущей причиной почечной недостаточности. Три фактора определяют классификацию кист: их причина (приобретенные, наследственные), их особенности (сложные, простые, множественные, отдельные) и их местоположение (наружная (кортикальная) или внутренняя (медуллярная) ткань почки).

В данное время PKD не излечивается. Лечение PKD включает лекарственные и хирургические методы для уменьшения боли, антибиотики для устранения инфекций, диализ для замены функций слабых почек и пересадку почки. Поэтому существует потребность в разработке более эффективных способов лечения PKD.

Терапия с помощью малых молекул.

В следующем разделе также представлены конкретные раскрытия и альтернативные воплощения, приемлемые для компонента комбинированной терапии с помощью малых молекул. Схемы приема лекарственных средств в случае компонента комбинированной терапии по изобретению терапии с помощью малых молекул, как правило, определяет лечащий врач, и ожидается, что они существенно изменяются в зависимости от определенной болезни накопления, от которой лечат, и клинического состояния определенного пораженного болезнью индивидуума. Общие принципы определения схем приема для данного компонента SMT любой комбинированной терапии по изобретению для лечения любой болезни накопления хорошо известны специалисту в данной области техники. Руководство по схемам приема можно получить из любого из многих хорошо известных литературных источников по данной теме. Также руководство доступно, среди прочего, из обзора конкретных ссылок, цитированных в данном описании.

Как правило, соединения по настоящему изобретению, такие как, например, (S)-хинуклидин-3-ил(2-(2-(4-фторфенил)тиазол-4-ил)пропан-2-ил)карбамат и хинуклидин-3-ил(2-(4'-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)пропан-2-ил)карбамат, можно использовать в комбинированных терапиях по изобретению для лечения фактически любой болезни накопления, являющейся результатом повреждения в метаболическом пути гликофинголипидов (например, болезни Гоше, Фабри, G_{M1}-ганглиозидоз и G_{M2}-ганглиозидоз (например, недостаток активатора, болезни Тея-Сакса и Сандхоффа)). Подобным образом, в комбинированных терапиях по изобретению можно использовать аминокликозиды (например, гентамицин, G418) для индивидуума с любой болезнью накопления, имеющего раннюю мутацию стоп-кодона (т.е. бессмысловую мутацию). Такие мутации особенно преобладают при синдроме Гурлера. Компонент комбинированной терапии по изобретению терапия с помощью малых молекул особенно предпочтителен, когда имеется проявление болезни накопления, от которой лечат, в центральной нервной системе (например, болезнью Сандхоффа, Тея-Сакса, Ниманна-Пика типа А и Гоше типов 2 и 3), так как малые молекулы, как правило, могут с легкостью переходить через гематоэнцефалический барьер по сравнению с другими терапиями.

Предпочтительные дозировки ингибиторов субстрата, используемых в комбинированной терапии по изобретению, легко определяют специалисты в данной области техники. В некоторых воплощениях такие дозировки могут колебаться от примерно 0,5 до примерно 300 мг/кг, предпочтительно от примерно 5 до примерно 60 мг/кг (например, составляют 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 и 60 мг/кг) при интраперитонеальном, пероральном или равноценном введении от одного до пяти раз в день. Такие дозировки могут колебаться от примерно 5 мг/кг до примерно 5 г/кг, предпочтительно от примерно 10 мг/кг до примерно 1 г/кг при пероральном, интраперитонеальном или равноценном введении от одного до пяти раз в сутки. В одном воплощении дозы колеблются от примерно 10 до примерно 500 мг/сутки (например, составляют 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300 мг/сутки). Особенно предпочтительная пероральная доза колеблется от примерно 50 до примерно 100 мг, при этом дозу вводят дважды в день. Особенно предпочтительный интервал пероральных доз для соединения по настоящему изобретению составляет от примерно 5 до примерно 600 мг/кг/сутки. В частности, интервал пероральных доз для соединения по настоящему изобретению составляет от примерно 1 до примерно 100 мг/кг/сутки, например 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 или 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 или 100 мг/кг/сутки.

Предпочтительна чередующаяся комбинация терапевтических платформ (т.е. ферментной заместительной терапии и терапии с помощью малых молекул). Однако субъектов можно лечить, когда при необходимости оба подхода перекрываются, что определяет лечащий врач. Примеры схем лечения могут включать, но не ограничиваются указанным, (1) SMT с последующей ERT; (2) ERT с последующей SMT; и (3) ERT и SMT, проводимые примерно в одно и то же время. Как отмечалось ранее, при необходимости также можно выполнять терапевтические платформы с перекрытием по времени, в зависимости от клинического хода данной болезни накопления у данного субъекта.

Интервалы при лечении для различных комбинированных терапий могут широко изменяться и вообще могут различаться для различных болезней накопления и различных индивидуумов, в зависимости от того, насколько агрессивно накапливаются хранящиеся продукты. Например, накопление хранящегося продукта при болезни Фабри может быть медленным по сравнению с быстрым накоплением хранящегося продукта при болезни Помпе. Титрование при определенной болезни накопления у определенного индивидуума выполняется специалистом в данной области техники путем контролирования клинических признаков развития заболевания и успехов лечения.

Различные макромолекулы, которые накапливаются при липосомных болезнях накопления, распределяются неоднородно, но вместо этого оседают в некоторых предпочтительных анатомических участках в случае каждой болезни. Однако экзогенно привносимый фермент, как правило, принимается клетками ретикулоэндотелиальной системы и хранится в лизосомном компартменте, где он действует, гидролизует накопленный субстрат. Кроме того, поглощение клетками терапевтического фермента может быть усилено некоторыми приемами, повышающими лизосомное нацеливание (см., например, патент США № 5549892, Fridman et al., переуступлен Genzyme Corporation, где описывается рекомбинантная глюкоцереброзидаза с улучшенной фармакокинетикой за счет преимущества ремоделированных олигосахаридных боковых цепей, узнаваемых митохондрическими рецепторами клеточной поверхности, которые подвергаются эндоцитозу и переносятся в лизосомы).

При некоторых способах лечения некоторые пораженные органы являются более хорошими мишенями, чем другие. При болезни Фабри, например, если ERT не достигает почек в достаточной мере для удовлетворительного клинического результата, для уменьшения уровней субстрата в почках можно использовать SMT. Как показано в примере 112 и на фиг. 6B, SMT эффективно уменьшает уровни Gb3 (т.е. субстрата, накапливаемого у больных болезнью Фабри) в моче в большей степени, чем ERT. Полагают, что почки являются главным источником Gb3 в моче. Напротив, фиг. 6B показывает, что ERT эффективно уменьшает уровни Gb3 в плазме в большей степени, чем SMT. Такие результаты показывают, что комбинированная терапия ERT и SMT обеспечивает комплементарную терапевтическую стратегию, которая имеет преимущество по эффективности и направлена на слабые места, связанные с каждой терапией, используемой отдельно. SMT также позволяет преодолевать BBB, обеспечивая сильнодействующий подход, когда объединяется с ERT, для лечения LSD с проявлениями в ЦНС, таких как болезнь Ниманна-Пика типа А и нейропатическая болезнь Гоше (nGD). Кроме того, уменьшение субстрата SMT, комбинированной с замещением фермента, направлено на проблему хранения в отдельных и различных местах в венах, что может усилить клинический результат.

Следует иметь в виду, что ссылка на совместное или одновременное введение средств двух или больше терапий не требует, чтобы их вводили в одно и то же время, а только что они действуют в организме субъекта в одно и то же время.

Общая процедура А. Получение тризамещенной мочевины через компонент первичный амин с N-бутоксикарбонильной группой.

К раствору компонента первичного амина (1 экв.) в хлороформе (концентрация ~0,1 М) при перемешивании добавляют 4-диметиламинопиридин (0,1 экв.) и ди-трет-бутилдикарбонат (1 экв.). Смесь перемешивают в течение 1 ч, и затем добавляют компонент вторичный амин (1 экв.) и кипятят с обратным холодильником в течение ночи. Затем реакционную смесь концентрируют, и остаток очищают препара-

тивной ВЭЖХ.

Общая процедура В. Получение тетразамещенной мочевины с фосгеном.

К раствору трифосгена (0,7 экв.) в толуоле (~0,7 М) при перемешивании добавляют раствор первого аминного компонента (1 экв.) в хлороформе (~0,5 М). Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч и затем концентрируют. Остаток растворяют в хлороформе (~0,3 М), и раствор охлаждают (0°C). При перемешивании добавляют по порядку второй аминный компонент (1,1 экв.) и триэтиламин (2 экв.). Реакционную смесь перемешивают в течение ночи и затем концентрируют. Остаток растворяют в водном растворе карбоната натрия и экстрагируют хлороформом. Объединенные экстракты сушат (Na₂SO₄) и концентрируют. Сырое вещество очищают препаративной ВЭЖХ или флэш-хроматографией с обращенной фазой на диоксиде кремния С18.

Общая процедура С. Получение тризамещенного карбамата через компонент амин с N-бутоксикарбонильной группой.

К раствору компонента вторичного амина (1 экв.) и триэтиламина (4 экв.) в метилхлориде (~0,2 М) при перемешивании и охлаждении (0°C) добавляют метилхлорформиат (3 экв.). Реакционную смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 6 ч. Затем реакционный раствор промывают водным раствором бикарбоната натрия, сушат (Na₂SO₄) и концентрируют. Сырой метилкарбамат используют без очистки на следующей стадии. К раствору этого промежуточного соединения (1 экв.) в толуоле (~0,2 М) добавляют по порядку активированные молекулярные сита 4Å, спиртовый компонент (1,4 экв.) и гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле; 0,25 экв.). Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение ночи, фильтруют и концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией с обращенной фазой на диоксиде кремния С18.

Общая процедура D. Получение амида с использованием гидрохлорида N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида.

К раствору компонента карбоновой кислоты (1 экв.) в N,N-диметилформамиде (~0,1 М) при перемешивании добавляют аминный компонент (1,1 экв.), N,N-диизопропилэтиламин (2,2 экв.), гидрохлорид N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида (1,1 экв.) и гидрат 1-гидроксибензотриазола (1,1 экв.). Перемешивание продолжают в течение ночи, и затем реакционный раствор разбавляют водой и экстрагируют хлороформом. Объединенные экстракты сушат (Na₂SO₄) и концентрируют. Остаток очищают препаративной ВЭЖХ.

Общая процедура E. Получение амида с использованием гексафторфосфата O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуруния.

К раствору компонента карбоновой кислоты (1,1 экв.) в N,N-диметилформамиде (~0,25 М) при перемешивании добавляют аминный компонент (1 экв.) и гексафторфосфат O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуруния (1,1 экв.). Смесь охлаждают (0°C) и обрабатывают, добавляя по каплям триэтиламин (2,2 экв.). Реакционную смесь нагревают до комнатной температуры, перемешивают в течение ночи и затем концентрируют. Остаток растворяют в водном растворе карбоната натрия и экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические слои сушат (Na₂SO₄) и концентрируют, и сырой материал очищают флэш-хроматографией на диоксиде кремния с использованием элюента хлороформ/метанол/аммиак.

Общая процедура F. Биарильное сочетание с использованием условий по Судзуки.

К раствору компонента арилгалогенида (1 экв.) в смеси 5:1 (об./об.) диоксан/вода (~0,15 М) или 5:1 (об./об.) диоксан/N,N-диметилформамид (~0,15 М) при перемешивании добавляют компонент арилборонат или арилбороновую кислоту (1-1,5 экв.), карбонат натрия (2-3 экв.) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (0,05 экв.). Смесь греют (90°C) в течение ночи и затем фильтруют через слой целита. Целит промывают этилацетатом, и объединенный фильтрат промывают рассолом, сушат (Na₂SO₄) и концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией на диоксиде кремния.

Общая процедура G. Удаление защиты из трет-бутоксикарбониламиногруппы трифторуксусной кислотой.

К раствору исходного материала с защищенной трет-бутоксикарбонил-аминогруппой в дихлорметане (~0,15 М) при перемешивании добавляют трифторуксусную кислоту (20-50 экв.). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре до тех пор, пока контроль ТСХ не покажет завершение реакции (как правило, 30-120 мин). Реакционную смесь концентрируют, и остаток растворяют в водном растворе гидроксида натрия и экстрагируют этилацетатом. Объединенные экстракты промывают рассолом, сушат (Na₂SO₄) и концентрируют, и получают продукт, который можно использовать без очистки, или, необязательно, подвергнуть флэш-хроматографии на диоксиде кремния.

Общая процедура H. Получение мочевины/карбамата с использованием изоцианата, полученного способом со смешанным ангидридом/перегруппировкой Курциуса.

К раствору компонента карбоновой кислоты (1 экв.) в тетрагидрофуране (~0,1 М) при перемешивании добавляют триэтиламин (2 экв.). Реакционную смесь охлаждают (0°C) и обрабатывают изобутилхлорформиатом (1,5 экв.). После выдержки 1 ч при 0°C добавляют раствор азиды натрия (2 экв.) в воде

(~1 М), и реакционную смесь нагревают до комнатной температуры. После перемешивания в течение ночи реакционную смесь разбавляют водой и экстрагируют этилацетатом. Объединенные экстракты промывают водным раствором бикарбоната натрия, сушат (Na_2SO_4) и концентрируют. Сырой ацилазид дополнительно сушат путем совместного упаривания с толуолом и затем растворяют в толуоле (~0,1 М). Раствор при перемешивании кипятят с обратным холодильником в течение 2-2,5 ч, охлаждают и обрабатывают или аминным компонентом (1-1,5 экв.) или спиртовым компонентом (1,25-2 экв.). Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение ночи и затем концентрируют. Остаток растворяют или в этилацетате или в хлороформе и промывают водным раствором карбоната натрия, сушат (Na_2SO_4) и концентрируют. Сырой продукт очищают флэш-хроматографией на диоксиде кремния с использованием смесей растворителей хлороформ/метанол (менее полярные карбаматы) или хлороформ/метанол/аммиак (более полярные карбаматы) с градиентом.

Общая процедура I. Получение мочевины/карбамата с использованием изоцианата, полученного способом с дифенилфосфорилазидом/перегруппировкой Курциуса.

К раствору компонента карбоновой кислоты (1 экв.) в толуоле (~0,25 М) при перемешивании добавляют триэтиламин (2,5 экв.) и дифенилфосфорилазид (1,25 экв.). Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 30 мин и затем охлаждают до комнатной температуры. Добавляют аминный или спиртовый компонент (1,2-1,5 экв.), и реакционную смесь кипятят с обратным холодильником еще в течение 3-18 ч (меньше времени в случае мочевины, больше времени в случае карбаматов). По окончании указанного времени реакционную смесь концентрируют, и остаток обрабатывают этилацетатом и водным раствором карбоната натрия. Органический слой сушат (Na_2SO_4) и концентрируют, и полученный сырой продукт очищают флэш-хроматографией с обращенной фазой на диоксиде кремния с использованием градиента растворителей вода/ацетонитрил.

Общая процедура J. Получение мочевины/карбамата с использованием изоцианата, полученного с фосгеном.

К раствору компонента бензиламина (1 экв.) в толуоле (~0,2 М) при перемешивании добавляют 1,9 М раствор фосгена в толуоле (4 экв.). Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 4 ч и затем концентрируют. В случае, когда целью является мочевины, сырой изоцианат растворяют в хлороформе (~0,2 М), обрабатывают компонентом вторичным амином и перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. В случае, когда целью является карбамат, сырой изоцианат растворяют в толуоле (~0,2 М), обрабатывают спиртовым компонентом и кипятят с обратным холодильником в течение ночи. Затем реакционный раствор с мочевиной или карбаматом концентрируют, и остаток обрабатывают водным раствором карбоната натрия и хлороформом. Органический раствор сушат (Na_2SO_4) и концентрируют. Сырой продукт очищают флэш-хроматографией на диоксиде кремния с использованием смесей растворителей хлороформ/метанол (менее полярные карбаматы) или хлороформ/метанол/аммиак (более полярные карбаматы) с градиентом.

Препаративный пример А.

Промежуточное соединение 1.

3-Метилхинуклидин-3-амин.

При тщательном перемешивании 3,0 М раствор метиллития в диэтиловом эфире (67,0 мл, 201 ммоль) разбавляют еще диэтиловым эфиром (150 мл), охлаждают до -78°C и обрабатывают, добавляя по каплям раствор хинуклидин-3-она (12,5 г, 100 ммоль) в диэтиловом эфире (100 мл). Полученный раствор выдерживают при -78°C в течение 1 ч и затем нагревают до комнатной температуры. После перемешивания в течение ночи реакционный раствор снова охлаждают (0°C) и обрабатывают, добавляя по каплям воду (60 мл). Смесь концентрируют, полученный остаток очищают флэш-хроматографией на нейтральном оксиде алюминия с использованием градиента смеси хлороформ/метанол (0-20% метанола), и получают 3-метилхинуклидин-3-ол (10,0 г, 71%) в виде светло-желтого твердого вещества. К ацетонитрилу (250 мл) при 0°C при перемешивании постепенно добавляют концентрированную серную кислоту (100 мл). Полученный раствор при 0°C добавляют по каплям к смеси 3-метилхинуклидин-3-ола (9,10 г, 64,5 ммоль) и ацетонитрила (250 мл). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 60 ч, охлаждают (0°C) и затем подщелачивают (pH ~10) водным раствором гидроксида натрия. Смесь экстрагируют смесью хлороформ/изопропанол 5:1 (об./об.). Объединенные органические слои концентрируют, и остаток разбавляют 2н. соляной кислотой, после промывки смесью хлороформ/изопропанол, 5:1 (об./об.), водный слой подщелачивают 2н. водным раствором гидроксида натрия и экстрагируют смесью хлороформ/изопропанол, 5:1 (об./об.). Объединенные органические слои промывают водой, сушат (Na_2SO_4) и концентрируют, и получают N-(3-метилхинуклидин-3-ил)ацетамид в виде светло-желтого масла (9,59 г, 82%). Раствор полученного выше промежуточного ацетамида (9,50 г, 52,0 ммоль) в концентрированной соляной кислоте (100 мл) кипятят с обратным холодильником в течение 3 суток. После охлаждения на ледяной бане реакционную смесь обрабатывают водным раствором гидроксида натрия в количестве, достаточном для достижения pH ~1. Смесь промывают смесью хлороформ/изопропанол, 5:1 (об./об.). Затем водный слой подщелачивают 2н. водным раствором гидроксида натрия и экстрагируют смесью хлороформ/изопропанол, 5:1 (об./об.). Объединенные экстракты промыва-

вают водой, сушат (Na_2SO_4) и концентрируют, и получают названное в заголовке соединение в виде светло-желтого полутвердого вещества (5,00 г, 69%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-D_6) δ 2,72-2,39 (м, 6H), 2,01-1,96 (м, 1H), 1,67-1,61 (м, 1H), 1,43-1,36 (м, 2H), 1,23-1,17 (м, 1H), 1,09 (с, 3H) м.д.

^{13}C ЯМР (125 МГц, DMSO-D_6) δ 65,3, 48,3, 46,6, 46,4, 34,2, 30,0, 24, 8, 22,8 м.д.

Препаративный пример В.

Промежуточное соединение 2.

3-Этилхинуклидин-3-амин.

Охлажденный (0°C) 0,5 М раствор этиллития в смеси бензол/циклогексан (100 мл, 50 ммоль) при тщательном перемешивании разбавляют тетрагидрофураном (50 мл) и обрабатывают, добавляя по каплям в течение ~5 мин раствор хинуклидин-3-она (3,13 г, 25,0 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл). Через 2 ч охлаждающую баню удаляют, и реакционную смесь перемешивают в течение ночи. Реакцию гасят, добавляя постепенно воду (10 мл). Полученную смесь концентрируют на диоксиде кремния и очищают флэш-хроматографией на диоксиде кремния с использованием элюента смеси хлороформ/метанол/аммиак, и получают 3-хинуклидин-3-ол в виде воскообразного твердого вещества янтарного цвета (2,43 г, 63%). К раствору полученного продукта (2,31 г, 14,9 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) при перемешивании и охлаждении (0°C) добавляют по каплям в течение ~20 мин концентрированную серную кислоту (40 мл). Смесь перемешивают в течение ночи и постепенно нагревают до комнатной температуры. Затем реакционную смесь выливают в измельченный лед. При перемешивании постепенно добавляют концентрированный гидроксид аммония (~110 мл) (конечный pH ~10). Раствор экстрагируют смесью хлороформ/изопропанол, 4:1 (об./об.), и объединенные экстракты сушат (Na_2SO_4) и концентрируют на диоксиде кремния. Сырой продукт очищают флэш-хроматографией с использованием градиента смесей хлороформ/метанол/аммиак, и получают N-(3-этилхинуклидин-3-ил)ацетамид в виде воскообразного твердого вещества янтарного цвета (2,16 г, 74%). Раствор полученного продукта (5,48 г, 28,0 ммоль) в смеси воды (60 мл) и концентрированной соляной кислоты (60 мл) кипятят с обратным холодильником в течение 3 суток. По окончании указанного времени раствор концентрируют, и получают дигидрохлорид названного в заголовке соединения в виде светло-коричневого твердого вещества (4,75 г, 75%), которое используют без очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 3,65-3,55 (м, 2H), 3,52-3,27 (м, 4H), 2,51-2,45 (м, 1H), 2,27-2,00 (м, 6H), 1,06 (т, J=7,5 Гц, 3H) м.д.

В реакции, когда требуется освобождение свободного основания, к соли дигидрохлориду добавляют триэтиламин в эквимолярном количестве. С другой стороны, продукт можно выделить в виде свободного основания, растворяя дигидрохлорид в водном растворе гидроксида натрия и экстрагируя смесью хлороформ/изопропанол, 4:1 (об./об.). После сушки (Na_2SO_4) объединенные экстракты концентрируют, и получают продукт в виде бледно-янтарного масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 2,94-2,84 (м, 1H), 2,83-2,55 (м, 5H), 2,05-1,94 (м, 1H), 1,83-1,73 (м, 1H), 1,73-1,60 (м, 2H), 0,91 (т, J=7,4 Гц, 3H) м.д.

Препаративный пример С.

Промежуточное соединение 3.

1-Азабицикло[3.2.2]нонан-4-ол.

Охлажденный (0°C) 2,0 М раствор триметилсилилдиазометана в гексане (43,9 мл, 87,9 ммоль) при перемешивании обрабатывают, добавляя по каплям раствор 3-хинуклидинона (10,0 г, 79,9 ммоль) в ТГФ (80 мл). Добавляют метанол (44 мл), и реакционную смесь перемешивают в течение ночи и оставляют нагреваться до комнатной температуры. Затем реакционную смесь обрабатывают уксусной кислотой (1,0 мл). Через несколько минут добавляют насыщенный водный раствор карбоната натрия (40 мл), и слои разделяют. Органический слой объединяют с другими этилацетатными экстрактами, сушат (Na_2SO_4) и концентрируют. Полученное желтое масло очищают флэш-хроматографией на нейтральном оксиде алюминия с использованием элюента смеси метилхлорид/метанол, и получают 1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-он в виде белого твердого вещества (6,80 г, 61%). К раствору полученного продукта (6,80 г, 48,8 ммоль) в тетрагидрофуране (100 мл) при перемешивании и охлаждении (0°C) добавляют по частям алюминид лития (1,85 г, 48,8 ммоль). После прекращения бурного выделения газа водорода реакционную смесь нагревают до комнатной температуры и затем кипятят с обратным холодильником в течение 1 ч. Затем раствор охлаждают (0°C) и гасят, последовательно добавляя по каплям воду (1,8 мл), 10% раствор гидроксида натрия (1,8 мл) и снова воду (5,5 мл). Бесцветное выпавшее в осадок вещество удаляют фильтрацией через целит, который затем промывают тетрагидрофураном. Объединенный фильтрат сушат (Na_2SO_4) и концентрируют, и получают названное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (5,60 г, 81%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 3,90-3,86 (м, 1H), 3,09-3,03 (м, 1H), 2,96-2,91 (дд, J=9,2, 6,8 Гц, 1H), 2,86-2,75 (м, 3H), 2,71-2,64 (м, 1H), 2,34-2,27 (шир.с, 1H), 1,98-1,86 (м, 3H), 1,71-1,59 (м, 3H), 1,51-1,35 (м, 1H) м.д.

Препаративный пример D.

Промежуточное соединение 4.

1-Азабицикло[3.2.2]нонан-4-амин.

К раствору 1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-она (препаративный пример C) (10,0 г, 71,8 ммоль) в изо-пропаноле (50 мл) при перемешивании добавляют ацетат натрия (11,80 г, 143,7 ммоль) и гидрохлорид гидроксилamina (5,50 г, 79,1 ммоль). Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 3 ч и затем охлаждают до комнатной температуры. Реакционную смесь фильтруют и концентрируют, и получают промежуточный оксим в виде белого твердого вещества (11,00 г, 99%), которое используют на следующей стадии без очистки. Раствор полученного продукта (11,0 г, 71,3 ммоль) в н-пропаноле (120 мл) при перемешивании нагревают до температуры образования флегмы, добавляют по частям в течение 30 мин металлический натрий (16,5 г, 718 ммоль). Кипячение продолжают в течение ночи, и затем реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и обрабатывают рассолом (20 мл). Смесь экстрагируют н-пропанолом (2×50 мл), и объединенные органические слои концентрируют. Остаток разбавляют хлороформом, и оставшееся твердое вещество отфильтровывают. Фильтра сушат (Na₂SO₄) и концентрируют, и получают названное в заголовке соединение в виде светло-желтого полутвердого вещества (6,70 г, 74%).

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 3,17-3,13 (м, 1H), 3,10-3,07 (м, 1H), 3,05-3,01 (м, 1H), 2,91-2,88 (м, 3H), 2,77-2,70 (м, 1H), 1,92-1,87 (м, 1H), 1,83-1,80 (м, 1H), 1,71-1,68 (м, 3H), 1,59-1,48 (м, 2H), 1,33 (шир.с, 2H) м.д.

Препаративный пример E.

Промежуточное соединение 5.

4-Метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-амин.

Названное в заголовке соединение получают из 1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-она (препаративный пример C) такой же процедурой, которую используют для превращения хинуклидин-3-она в 3-метилхинуклидин-3-амин в препаративном примере A.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 2,84-2,65 (м, 6H), 2,01-1,97 (м, 1H), 1,69-1,24 (м, 8H), 1,09 (с, 3H) м.д.

Препаративный пример F.

Промежуточное соединение 6.

1,4-диазабцикло[3.2.2]нонан.

К раствору 1,4-диазабцикло[3.2.2]нонан-3-она (1,00 г, 7,13 ммоль) в 1,4-диоксане (7,2 мл) при перемешивании при комнатной температуре добавляют алюмогидрид лития [2,0 М/ТГФ] (4,1 мл, 8,2 ммоль). Затем реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 6 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакцию гасят, последовательно добавляя воду (200 мл), 15% водн.

Смесь фильтруют через целит, который затем промывают этилацетатом. Объединенный фильтрат концентрируют, и получают названное в заголовке соединение в виде светло-коричневого вещества (0,82 г, 90%), которое используют без очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 3,28-3,25 (м, 1H), 2,99-2,95 (м, 8H), 1,86-1,80 (м, 3H), 1,69-1,64 (м, 2H) м.д.

Препаративный пример G.

Промежуточное соединение 7.

1-Азабицикло[3.2.2]нонан-3-ол.

К раствору этил-2-гидроксиацетата (20,0 г, 19,0 ммоль) в тетрагидрофуране (250 мл) при перемешивании и охлаждении (0°C) добавляют иодид тетрабутиламмония (7,01 г, 19,0 ммоль) и гидрид натрия (60% в минеральном масле, 7,00 г, 19,0 ммоль). Смесь перемешивают при 0°C в течение 30 мин, и затем добавляют бензилбромид (32,3 г, 19,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение ночи и нагревают до комнатной температуры. Затем смесь охлаждают (0°C), гасят водным раствором хлорида аммония (100 мл) и экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические слои промывают водой и рассолом, сушат (Na₂SO₄) и концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией на диоксиде кремния с использованием элюента смеси гексан/этилацетат, и получают этил 2-(бензилокси)ацетат в виде желтого масла (14,7 г, 57%). К раствору полученного промежуточного продукта (13,6 г, 70,0 ммоль) в тетрагидрофуране (150 мл) при перемешивании и охлаждении (0°C) добавляют диметилметилфосфонат (11,3 г, 91,1 ммоль), а затем 2,0 М раствор диизопропиламида лития в смеси тетрагидрофуран/гептан/этилбензол (74,0 мл, 148 ммоль).

Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 3 ч и затем гасят 5,0 М соляной кислотой в количестве, достаточном для приведения к pH ~4. Затем полученную смесь экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические слои промывают рассолом, сушат (Na₂SO₄) и концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией на диоксиде кремния с использованием элюента смеси гексан/этилацетат, и получают диметил(3-(бензилокси)-2-оксопропил)фосфонат в виде светло-желтого масла (10,1 г, 54%). К раствору полученного промежуточного соединения (9,89 г, 36,4 ммоль) в тетрагидрофуране (100 мл) при перемешивании и охлаждении (0°C) добавляют гидрид натрия (60% в минеральном масле, 1,60 г, 40,0 ммоль). Смесь перемешивают при 0°C в течение 30 мин, и затем добавляют по каплям раствор трет-бутил-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (5,79 г, 29,1 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл). Полученную смесь перемешивают при 0°C в течение 2 ч, затем гасят насыщенным водным раствором

хлорида аммония и экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические слои промывают рассолом, сушат (Na_2SO_4) и концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией на диоксиде кремния с использованием элюента смеси гексан/этилацетат, и получают трет-бутил-4-(3-(бензилокси)-2-оксопропил)пиперидин-1-карбоксилат в виде светло-желтого масла (6,50 г, 52%). Полученный материал (6,50 г, 18,8 ммоль), 10% Pd/C (1,00 г) и этилацетат (50 мл) помещают в сосуд Парра и гидрируют в течение 5 ч при комнатной температуре. Смесь фильтруют через целит и концентрируют, и получают трет-бутил-4-(3-(гидрокси-2-оксопропил)пиперидин-1-карбоксилат в виде желтого масла (4,80 г, 99%). К раствору полученного продукта (4,80 г, 18,7 ммоль) в метиленхлориде (8 мл) при перемешивании добавляют тетрабромид углерода (12,4 г, 37,4 ммоль) и трифенилфосфин (9,80 г, 37,4 ммоль). Через 3 ч реакционную смесь концентрируют, остаток очищают флэш-хроматографией на диоксиде кремния с использованием элюента смеси гексан/этилацетат, и получают трет-бутил-4-(3-бром-2-оксопропил) пиперидин-1-карбоксилат в виде белого твердого вещества (3,30 г, 56%). К раствору полученного продукта (3,30 г, 10,3 ммоль) в метиленхлориде (50 мл) при перемешивании и охлаждении (0°C) добавляют трифторуксусную кислоту (12,0 мл, 145 ммоль). Смесь перемешивают при 0°C в течение 30 мин и затем концентрируют, и получают сырой трифторацетат 1-бром-3-(пиперидин-4-ил)ацетона, который используют на следующей стадии без очистки. К раствору диизопропилэтиламина (20 мл) в ацетонитриле (800 мл) при перемешивании при кипячении с обратным холодильником по каплям в течение 4 ч (шприц-насос) добавляют раствор неочищенного промежуточного соединения в ацетонитриле (150 мл). Кипячение с обратным холодильником продолжают в течение ночи и затем смесь концентрируют. Полученный остаток обрабатывают водным раствором карбоната калия и смесью хлороформ/метанол, 9:1 (об./об.). Органический слой объединяют со вторым экстрактом с использованием той же смеси растворителей, сушат (Na_2SO_4) и концентрируют. Сырой материал очищают флэш-хроматографией на диоксиде кремния с использованием элюента смеси хлороформ/метанол/гидроксид аммония, 95/4,5/0,5 (об./об.), и получают 1-азабицикло[3.2.2]нонан-3-он в виде коричневого твердого вещества (770 мг, 54%). К раствору полученного промежуточного соединения (770 мг, 5,54 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) при перемешивании и охлаждении (0°C) добавляют по частям алюмогидрид лития (211 мг, 5,54 ммоль). После прекращения бурного выделения газа водорода реакционную смесь нагревают до комнатной температуры и затем кипятят с обратным холодильником в течение 1 ч. Раствор охлаждают до 0°C и гасят, последовательно добавляя по капле воду (0,2 мл), 10% водный раствор гидроксида натрия (0,2 мл) и снова воду (0,6 мл). Выпавшее в осадок бесцветное вещество удаляют фильтрацией через целит, который затем промывают тетрагидрофураном. Объединенный фильтрат сушат (Na_2SO_4) и концентрируют, и получают названное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества (770 мг, 99%).

Препаративный пример H.

Промежуточное соединение 8.

1-Азабицикло[3.2.2]нонан-3-амин.

Названное в заголовке соединение получают из 1-азабицикло[3.2.2]нонан-3-она (препаративный пример G) такой же процедурой, которую используют для превращения 1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-она в 1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-амин в препаративном примере D.

Препаративный пример I.

Промежуточные соединения 9, 10.

Энантиомеры 4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-амина.

Рацемический N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)ацетамид (препаративный пример E) расщепляют на составляющие его энантиомеры с использованием прибора Thar SFC Prep 80 и следующих условий разделения: колонка CHIRALCEL OZ-H (30×250 мм, размер частиц 5 мм) с подвижной фазой диоксид углерода/ацетонитрил/изопропанол/диэтиламин (55/30/15/0,2) и скоростью потока 60 г/мин. Энантиомеры элюируют в 6,34 и 9,55 мин. С использованием условий гидролиза ацетамида, описанных в препаративном примере A, элюируемый раньше изомер деацетилируют, и получают промежуточное соединение 9, и деацетилируют изомер, элюируемый позднее, и получают промежуточное соединение 10. Абсолютную стереохимию энантиомеров не определяют.

Препаративный пример J.

Промежуточные соединения 11, 12.

Энантиомеры 3-метилхинуклидин-3-амина.

Рацемический N-(3-метилхинуклидин-3-ил)ацетамид (препаративный пример A) расщепляют на составляющие его энантиомеры с использованием прибора Thar SFC Prep 80 и следующих условий разделения: колонка CHIRALCEL IC-H (30×250 мм, размер частиц 5 мкм) с подвижной фазой диоксид углерода/изопропанол/диэтиламин (50/50/0,1) и скоростью потока 60 г/мин. Энантиомеры элюируют в 3,12 и 8,17 мин. С использованием условий гидролиза ацетамида, описанных в препаративном примере A, элюируемый раньше изомер деацетилируют, и получают промежуточное соединение 11, и деацетилируют изомер, элюируемый позднее, и получают промежуточное соединение 12. Затем промежуточное соединение 12 вводят в амидное сочетание (общая процедура D) с (S)-(+)-2-фенилпропионовой кислотой, и получают отдельный энантиомер (2S)-N-(3-метилхинуклидин-3-ил)-2-фенилпропанамид. Получают кри-

сталл такого соединения и подвергают рентгенографии, и обнаруживают, что амид находится в (2'R,3S)-конфигурации. Таким образом, определяют, что промежуточное соединение 11 представляет собой (S)-3-метилхинуклидин-3-амин, и промежуточное соединение 12 представляет собой (R)-3-метилхинуклидин-3-амин.

Препаративный пример К.

Промежуточные соединения 13, 14.

Энантиомеры 3-этилхинуклидин-3-амина.

Рацемический N-(3-этилхинуклидин-3-ил)ацетамид (препаративный пример В) расщепляют на составляющие его энантиомеры с использованием прибора Thar SFC Prep 80 и следующих условий разделения: колонка CHIRALCEL IC-H (30×250 мм, размер частиц 5 мкм) с подвижной фазой диоксид углерода/этанол/диэтиламин (60/40/0,2) и скоростью потока 80 г/мин. Энантиомеры элюируют в 3,31 и 4,70 мин. С использованием условий гидролиза ацетамида, описанных в препаративном примере А, элюируемый раньше изомер деацетилируют, и получают промежуточное соединение 13, и деацетилируют изомер, элюируемый позднее, и получают промежуточное соединение 14. Абсолютную стереохимию энантиомеров не определяют.

Препаративный пример L.

Промежуточные соединения 15, 16.

Энантиомеры 1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ола.

Раствор рацемического 1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ола (препаративный пример С; 23,0 г, 16,3 ммоль) в уксусном ангидриде (100 мл) при перемешивании кипятят с обратным холодильником в течение 1 ч. Смесь концентрируют, и остаток растворяют в водном растворе бикарбоната натрия и экстрагируют смесью хлороформ/изопропанол, 5:1 (об./об.). Объединенные экстракты промывают рассолом, сушат (Na₂SO₄) и концентрируют, и получают 1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-илацетат. Полученный материал расщепляют на составляющие его энантиомеры с использованием прибора Thar SFC Prep 80 и следующих условий разделения: колонка CHIRALCEL OZ-H (30×250 мм, размер частиц 5 мкм) с подвижной фазой (диоксид углерода/ацетонитрил/изопропанол/диэтиламин (55/30/15/0,2) и скоростью потока 60 г/мин. Энантиомер ацетата, элюируемый позднее (11,0 г, 60,0 ммоль), растворяют в 2н. водном растворе гидроксида натрия. Смесь при перемешивании греют при 50°C в течение 1 ч, затем охлаждают и экстрагируют смесью хлороформ/изопропанол, 5:1 (об./об.). Объединенные экстракты промывают рассолом, сушат (Na₂SO₄) и концентрируют, и получают промежуточное соединение 16 в виде светло-желтого твердого вещества (8,00 г, 94%).

Из элюируемого раньше изомера ацетата удаляют защитную группу таким же способом, и получают промежуточное соединение 15. Абсолютную стереохимию энантиомеров не определяют.

Препаративный пример М.

Промежуточное соединение 17.

Дигидрохлорид 3-пропилхинуклидин-3-амина.

При перемешивании и охлаждении (0°C) 2,0 М раствор пропилмагнийхлорида в диэтиловом эфире (100 мл, 200 ммоль) разбавляют тетрагидрофураном (150 мл) и обрабатывают, добавляя по каплям в течение ~20 мин раствор хинуклидин-3-она (13,45 г, 107,5 ммоль) в тетрагидрофуране (90 мл). Охлаждающая баня дает возможность постепенного нагревания до комнатной температуры, и смесь перемешивают в течение ночи. Затем реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 30 мин, охлаждают (0°C) и гасят, добавляя постепенно воду (60 мл). Смесь концентрируют для удаления органического растворителя, разбавляют водным раствором хлорида аммония (250 мл) и экстрагируют смесью хлороформ/изопропанол, 4:1 (об./об.). Объединенные экстракты сушат (Na₂SO₄) и концентрируют на диоксиде кремния. Флэш-хроматография на диоксиде кремния с использованием градиента смеси хлороформ/метанол/аммиак дает 3-пропилхинуклидин-3-ол в виде белого твердого вещества (5,57 г, 31%). К раствору полученного продукта (5,55 г, 32,8 ммоль) в ацетонитриле (30 мл) при перемешивании и охлаждении (0°C) добавляют по каплям в течение 15 мин концентрированную серную кислоту (40 мл). Охлаждающая баня дает возможность постепенного нагревания до комнатной температуры, и смесь перемешивают в течение ночи. Затем реакционную смесь выливают в измельченный лед. Полученную взвесь со льдом перемешивают, и постепенно добавляют концентрированный гидроксид аммония (100 мл). После того, как лед полностью расплавится, смесь экстрагируют смесью хлороформ/изопропанол, 4:1 (об./об.). Объединенные экстракты сушат (Na₂SO₄) и концентрируют на диоксиде кремния. Флэш-хроматография с использованием градиента смесей хлороформ/метанол/аммиак дает N-(3-пропилхинуклидин-3-ил)ацетамид в виде смолы слабого янтарного цвета (6,94 г, 100%). Раствор полученного продукта (6,94 г, 32,8 ммоль) в смеси воды (90 мл) и концентрированной соляной кислоты (90 мл) кипятят с обратным холодильником в течение 4 суток. По окончании указанного времени раствор концентрируют, и получают названное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (6,44 г, 81%), которое используют без очистки. В реакциях, когда требуется освобождение свободного основания, добавляют триэтиламин в эквимолярном количестве к соли дигидрохлорида.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,27 (шир.с, 1H), 8,91 (шир.с, 3H), 3,52-3,30 (м, 2H), 3,28-3,06 (м,

4Н), 2,35-2,24 (м, 1Н), 2,24-2,08 (м, 1Н), 1,97-1,71 (м, 5Н), 1,48-1,21 (м, 2Н), 0,89 (т, J=7,1 Гц, 3Н) м.д.

Пример 1.

4-([1,1'-Бифенил]-4-ил)-N-(3-метилхиноклидин-3-ил)пиперазин-1-карбоксамид.

С использованием общей процедуры А и введения во взаимодействие 1-([1,1'-бифенил]-4-ил)пиперазина и промежуточного соединения 1 получают названное в заголовке соединение.

¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,56 (д, J=7,5 Гц, 2Н), 7,54 (д, J=8,0 Гц, 2Н), 7,41 (т, J=7,5 Гц, 2Н), 7,27 (т, J=7,5 Гц, 1Н), 7,05 (д, J=8,5 Гц, 2Н), 5,99 (с, 1Н), 3,44 (т, J=5,0 Гц, 4Н), 3,15 (т, J=5,0 Гц, 4Н), 2,96-2,93 (м, 1Н), 2,67-2,57 (м, 5Н), 2,12-2,11 (м, 1Н), 1,75-1,64 (м, 2Н), 1,41-1,23 (м, 5Н) м.д.

¹³С ЯМР (125 МГц, CDCl₃) 157,0, 150,2, 140,7, 132,9, 128,7, 127,9, 126,6, 126,6, 116,4, 63,5, 52,7, 50,8, 48,9, 46,6, 43,9, 31,3, 25,3, 23,3, 22,6 м.д.

Чистота по ЖХМС >99% (214 и 254 нм); время удерживания 1,99 мин; (M+H⁺) 405,3.

Пример 2.

4-([1,1'-Бифенил]-4-ил)-N-(хиноклидин-3-ил)пиперазин-1-карбоксамид.

С использованием общей процедуры А и введения во взаимодействие 1-([1,1'-бифенил]-4-ил)пиперазина и хиноклидин-3-амина получают названное в заголовке соединение.

¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,57-7,52 (м, 4Н), 7,41 (т, J=8,0 Гц, 2Н), 7,29 (т, J=7,5 Гц, 1Н), 7,00 (д, J=8,5 Гц, 2Н), 4,61 (с, 1Н), 3,88 (м, 1Н), 3,57 (т, J=5,0 Гц, 4Н), 3,41-3,36 (м, 1Н), 3,26 (т, J=5,0 Гц, 4Н), 2,90-2,80 (м, 4Н), 2,53-2,50 (м, 1Н), 1,95-1,94 (м, 1Н), 1,74-1,66 (м, 3Н), 1,49 (м, 1Н) м.д.

¹³С ЯМР (125 МГц, CDCl₃) 157,4, 150,2, 140,7, 133,0, 128,7, 127,9, 126,6, 126,5, 116,5, 56,6, 48,9, 47,9, 47,4, 46,7, 43,7, 26,1, 25,9, 20,2 м.д.

Чистота по ЖХМС >99% (214 и 254 нм); время удерживания 1,44 мин; (M+H⁺) 391,2.

Пример 3.

4-([1,1'-Бифенил]-4-ил)-N-(1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперазин-1-карбоксамид.

С использованием общей процедуры А и введения во взаимодействие 1-([1,1'-бифенил]-4-ил)пиперазина и промежуточного соединения 4 получают названное в заголовке соединение.

¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) 7,56-7,52 (м, 4Н), 7,41 (т, J=8,0 Гц, 2Н), 7,29 (т, J=8,0 Гц, 1Н), 7,00-6,98 (д, J=9,0 Гц, 2Н), 4,50 (д, J=7,0 Гц, 1Н), 4,01-3,96 (м, 1Н), 3,55 (т, J=5,0 Гц, 4Н), 3,25 (т, J=5,0 Гц, 4Н), 3,19-2,76 (м, 6Н), 2,05-1,57 (м, 7Н) м.д.

¹³С ЯМР (125 МГц, CDCl₃) 156,8, 150,2, 140,7, 133,0, 128,7, 128,7, 127,9, 126,6, 116,5, 56,1, 53,0, 49,0, 48,9, 44,3, 43,7, 34,8, 32,0, 26,6, 22,4 м.д.

Чистота по ЖХМС >98% (214 и 254 нм); время удерживания 1,45 мин; (M+H⁺) 405,2.

Пример 4.

4-([1,1'-Бифенил]-4-ил)-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперазин-1-карбоксамид.

С использованием общей процедуры А и введения во взаимодействие 1-([1,1'-бифенил]-4-ил)пиперазина и промежуточного соединения 5 получают названное в заголовке соединение.

¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,56-7,52 (м, 4Н), 7,41 (т, J=7,5 Гц, 2Н), 7,29 (т, J=7,5 Гц, 1Н), 7,00-6,98 (д, J=8,5 Гц, 2Н), 4,40 (с, 1Н), 3,54-3,26 (м, 4Н), 3,25-3,02 (м, 4Н), 3,00-2,81 (м, 6Н), 2,39-2,37 (м, 1Н), 2,17 (м, 1Н), 1,96-1,51 (м, 8Н) м.д.

¹³С ЯМР (125 МГц, CDCl₃) 157,0, 150,2, 140,7, 132,9, 128,7, 127,9, 126,6, 126,6, 116,4, 59,1, 53,2, 48,9, 47,6, 46,4, 43,9, 39,8, 36,5, 25,8, 24,5, 24,2 м.д.

Чистота по ЖХМС >98% (214 и 254 нм); время удерживания 1,29 мин; (M+H⁺) 419,2.

Пример 5.

4-([1,1'-Бифенил]-4-ил)пиперазин-1-ил(1,4-дизабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)метанон.

С использованием общей процедуры В и введения во взаимодействие 1-([1,1'-бифенил]-4-ил)пиперазина и промежуточного соединения 6 получают названное в заголовке соединение.

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,57-7,52 (м, 4Н), 7,40 (т, J=8,0 Гц, 2Н), 7,28 (т, J=7,2 Гц, 1Н), 7,01-6,98 (д, J=8,8 Гц, 2Н), 4,12-4,11 (м, 1Н), 3,52 (т, J=6,0 Гц, 2Н), 3,38-3,36 (м, 4Н), 3,25-3,23 (м, 4Н), 3,07-2,96 (м, 6Н), 2,07-2,00 (м, 2Н), 1,80-1,72 (м, 2Н) м.д.

¹³С ЯМР (100 МГц, CDCl₃) δ 163,7, 150,5, 140,8, 132,8, 128,7, 127,8, 126,5, 116,4, 56,5, 49,2, 49,0, 47,2, 46,4, 45,7, 27,2 м.д.

Чистота по ЖХМС >99% (214 и 254 нм); время удерживания 1,26 мин; (M+H⁺) 391,2.

Пример 6.

Хиноклидин-3-ил-4-([1,1'-бифенил]-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

С использованием общей процедуры С и введения во взаимодействие 1-([1,1'-бифенил]-4-ил)пиперазина и хиноклидин-3-ола получают названное в заголовке соединение.

¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,58-7,54 (м, 4Н), 7,43 (т, J=7,5 Гц, 2Н), 7,31 (т, J=7,5 Гц, 1Н), 7,02 (д, J=8,0 Гц, 2Н), 4,81 (м, 1Н), 3,68 (т, J=4,5 Гц, 4Н), 3,31-3,24 (м, 5Н), 2,95-2,78 (м, 5Н), 2,11-2,10 (м, 1Н), 1,87-1,46 (м, 4Н) м.д.

¹³С ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 155,0, 150,4, 140,7, 133,1, 128,7, 127,8, 126,6, 126,5, 116,7, 72,1, 55,7, 49,2, 47,4, 46,4, 43,6, 25,5, 24,5, 19,7 м.д.

Чистота по ЖХМС >99% (214 и 254 нм); время удерживания 1,32 мин; (M+H⁺) 392,2.

Пример 7.

4-Фенил-N-(хинуклидин-3-ил)пиперазин-1-карбоксамид.

С использованием общей процедуры А и введения во взаимодействие 1-фенилпиперазина и хинуклидин-3-амина получают названное в заголовке соединение.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,31-7,28 (м, 2H), 6,95-6,89 (м, 3H), 4,74-4,72 (м, 1H), 3,91-3,89 (м, 1H), 3,56 (т, $J=5,0$ Гц, 4H), 3,38-3,37 (м, 1H), 3,21 (т, $J=5,0$ Гц, 4H), 2,87-2,82 (м, 4H), 2,60-2,59 (м, 1H), 1,97-1,96 (м, 1H), 1,72-1,25 (м, 4H) м.д.

^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 157,4, 151,0, 129,2, 120,3, 116,5, 56,4, 49,1, 47,8, 47,4, 46,6, 43,8, 26,1, 25,7, 20,1 м.д.

Чистота по ЖХМС >98% (214 и 254 нм); время удерживания 1,04 мин; $(\text{M}+\text{H}^+)$ 315,1.

Пример 8.

N-(1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)-4-фенилпиперазин-1-карбоксамид.

С использованием общей процедуры А и введения во взаимодействие 1-фенилпиперазина и промежуточного соединения 4 получают названное в заголовке соединение.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,31-7,28 (м, 2H), 6,95-6,90 (м, 3H), 4,58 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 4,04-3,99 (м, 1H), 3,55-3,53 (м, 4H), 3,28-3,19 (м, 5H), 3,11-3,05 (м, 1H), 2,99-2,96 (м, 3H), 2,87-2,81 (м, 1H), 2,09-1,59 (м, 7H) м.д.

^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 156,8, 151,0, 129, 120,3, 116,4, 56,0, 53,0, 49,1, 49,0, 44,4, 43,7, 34,8, 31,9, 26,5, 22,2 м.д.

Чистота по ЖХМС >96% (214 и 254 нм); время удерживания 1,60 мин; $(\text{M}+\text{H}^+)$ 329,3.

Пример 9.

N-(3-Метилхинуклидин-3-ил)-4-фенилпиперазин-1-карбоксамид.

С использованием общей процедуры А и введения во взаимодействие 1-фенилпиперазина и промежуточного соединения 1 получают названное в заголовке соединение.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,30-7,27 (м, 2H), 6,94-6,88 (м, 3H), 4,41 (с, 1H), 3,51 (т, $J=5,0$ Гц, 4H), 3,19 (т, $J=5,0$ Гц, 4H), 3,01-2,92 (м, 2H), 2,84-2,79 (м, 4H), 2,07-2,06 (м, 1H), 1,86-1,78 (м, 2H), 1,56-1,44 (м, 5H) м.д.

^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3) δ 157,1, 151,0, 129,2, 120,3, 116,4, 63,5, 52,6, 49,1, 46,5, 46,4, 43,9, 31,3, 25,3, 23,3, 22,6 м.д.

Чистота по ЖХМС >98% (214 и 254 нм); время удерживания 1,63 мин; $(\text{M}+\text{H}^+)$ 329,3.

Пример 10.

N-(4-Метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)-4-фенилпиперазин-1-карбоксамид.

С использованием общей процедуры А и введения во взаимодействие 1-фенилпиперазина и промежуточного соединения 5 получают названное в заголовке соединение.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,31-7,26 (м, 2H), 6,95-6,89 (м, 3H), 4,42 (с, 1H), 3,54-3,51 (м, 4H), 3,22-3,20 (м, 4H), 3,07-2,96 (м, 4H), 2,90-2,84 (м, 2H), 2,42-2,40 (м, 1H), 1,97-1,92 (м, 1H), 1,88-1,82 (м, 2H), 1,73-1,50 (м, 6H) м.д.

^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 157,0, 151,0, 129,2, 120,3, 116,4, 59,0, 53,1, 49,1, 47,6, 46,3, 44,0, 39,5, 36,5, 25,7, 24,2, 24,0 м.д.

Чистота по ЖХМС >99% (214 и 254 нм); время удерживания 1,63 мин; $(\text{M}+\text{H}^+)$ 343,3.

Пример 11.

1,4-Диазабицикло[3.2.2]нонан-4-ил(4-фенилпиперазин-1-ил)метанол.

С использованием общей процедуры В и введения во взаимодействие 1-фенилпиперазина и промежуточного соединения 6 получают названное в заголовке соединение.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) 7,25 (т, $J=8,0$ Гц, 2H), 6,92 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 6,86 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 4,09 (м, 1H), 3,48 (т, $J=5,5$ Гц, 2H), 3,30-3,32 (м, 4H), 3,18-3,17 (м, 4H), 3,03-2,96 (м, 6H), 2,01 (м, 2H), 1,75-1,71 (м, 2H) м.д.

^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3) δ 163,7, 151,2, 129,1, 120,1, 116,3, 56,4, 49,1, 47,2, 46,3, 45,6, 27,2 м.д.

Чистота по ЖХМС >99% (214 и 254 нм); время удерживания 1,70 мин; $(\text{M}+\text{H}^+)$ 315,3.

Пример 12.

Хинуклидин-3-ил-4-фенилпиперазин-1-карбоксилат.

С использованием общей процедуры С и введения во взаимодействие 1-фенилпиперазина и хинуклидин-3-ола получают названное в заголовке соединение.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,31-7,28 (м, 2H), 6,96-6,90 (м, 3H), 4,79-4,78 (м, 1H), 3,66 (т, $J=5,0$ Гц, 4H), 3,28-3,25 (м, 1H), 3,17 (м, 4H), 2,93-2,74 (м, 5H), 2,08-2,07 (м, 1H), 1,85-1,44 (м, 4H) м.д.

^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 155,0, 151,2, 129,2, 120,5, 116,7, 72,1, 55,8, 49,4, 47,4, 46,5, 43,7, 25,5, 24,5, 19,7 м.д.

Чистота по ЖХМС >99% (214 и 254 нм); время удерживания 1,11 мин; $(\text{M}+\text{H}^+)$ 316,1.

Пример 13.

4-([1,1'-Бифенил]-3-ил)-N-(хинуклидин-3-ил)пиперазин-1-карбоксамид.

С использованием общей процедуры А и введения во взаимодействие 1-[1,1'-бифенил]-3-ил)пиперазина и хинуклидин-3-амина получают названное в заголовке соединение.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,59 (д, J=7,5 Гц, 2H), 7,45 (т, J=7,5 Гц, 2H), 7,37 (дд, J=8,5, 1,0 Гц, 2H), 7,14-7,13 (м, 2H), 6,95-6,93 (м, 1H), 4,62 (д, J=6,0 Гц, 1H), 3,89-3,88 (м, 1H), 3,58 (м, J=5,5 Гц, 4H), 3,42-3,38 (м, 1H), 3,28 (т, J=5,5 Гц, 4H), 2,89-2,81 (м, 4H), 2,53-2,50 (м, 1H), 1,96-1,94 (м, 1H) 1,70-1,48 (м, 4H) м.д.

¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 157,4, 151,4, 142,5, 141,6, 129,6, 128,7, 127,3, 127,2, 119,4, 115,5, 115,4, 56,8, 49,2, 47,9, 47,5, 46,7, 43,8, 26,1, 26,0, 20,3 м.д.

Чистота по ЖХМС >99% (214 и 254 нм); время удерживания 1,27 мин; (M+H⁺) 391,3.

Пример 14.

4-([1,1'-Бифенил]-3-ил)-N-(1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперазин-1-карбоксамид.

С использованием общей процедуры А и введения во взаимодействие 1-[1,1'-бифенил]-3-ил)пиперазина и промежуточного соединения 4 получают названное в заголовке соединение.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,59-7,57 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,45 (т, J=7,5 Гц, 2H), 7,36 (т, J=8,0 Гц, 2H), 7,14-7,13 (м, 2H), 6,94-6,92 (м, 1H), 4,57-4,55 (д, J=7,0 Гц, 1H), 4,01-3,98 (м, 1H), 3,56 (т, J=5,0 Гц, 4H), 3,27 (т, J=5,0 Гц, 4H), 3,20-3,17 (м, 1H), 3,07-3,04 (м, 1H), 2,97-2,78 (м, 4H), 2,11-1,58 (м, 7H) м.д.

¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 156,8, 151,4, 42,5, 141,6, 129,6, 128,7, 127,3, 127,2, 119,4, 115,5, 115,4, 56, 53,0, 49,2, 49,0, 44,4, 43,7, 34,7, 31,9, 26,4, 22,2 м.д.

Чистота по ЖХМС >98% (214 и 254 нм); время удерживания 1,27 мин; (M+H⁺) 405,2.

Пример 15.

4-([1,1'-Бифенил]-3-ил)-N-(3-метилхинуклидин-3-ил)пиперазин-1-карбоксамид.

С использованием общей процедуры А и введения во взаимодействие 1-[1,1'-бифенил]-3-ил)пиперазина и промежуточного соединения 1 получают названное в заголовке соединение.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,59-7,58 (дд, J=7,5, 1,5 Гц, 2H), 7,44 (т, J=7,5 Гц, 2H), 7,36 (т, J=7,5 Гц, 2H), 7,14-7,12 (м, 2H), 6,94 (м, 1H), 4,44 (с, 1H), 3,55 (т, J=5,0 Гц, 4H), 3,27 (т, J=5,0 Гц, 4H), 3,00-2,83 (м, 6H), 2,08 (м, 1H), 1,85-1,83 (м, 2H), 1,57-1,45 (м, 5H) м.д.

¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 157,0, 151,4, 142,5, 141,6, 129,6, 128,7, 127,3, 127,3, 119,4, 115,4, 115,3, 63,5, 52,6, 49,2, 46,5, 46,5, 43,9, 31,3, 25,3, 23,3, 22,6 м.д.

Чистота по ЖХМС >96% (214 и 254 нм); время удерживания 1,97 мин; (M+H⁺) 405,3.

Пример 16.

4-([1,1'-Бифенил]-3-ил)-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперазин-1-карбоксамид.

С использованием общей процедуры А и введения во взаимодействие 1-[1,1'-бифенил]-3-ил)пиперазина и промежуточного соединения 5 получают названное в заголовке соединение.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,60-7,35 (м, 6H), 7,14-7,13 (м, 2H), 6,94-6,93 (м, 1H), 4,41 (с, 1H), 3,56-3,54 (м, 4H), 3,29-3,27 (м, 4H), 3,02-2,85 (м, 6H), 2,42-2,40 (м, 1H), 1,98-1,53 (м, 9H) м.д.

¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 157,0, 151,4, 142,4, 141,6, 129,6, 128,7, 127,3, 119,3, 115,4, 115,3, 55,0, 53,2, 49,2, 47,5, 46,3, 44,0, 39,7, 36,5, 25,7, 24,4, 24,2 м.д.

Чистота по ЖХМС >99% (214 и 254 нм); время удерживания 1,29 мин; (M+H⁺) 419,2.

Пример 17.

4-([1,1'-Бифенил]-3-ил)пиперазин-1-ил(1,4-диазабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)метанон.

С использованием общей процедуры В и введения во взаимодействие 1-[1,1'-бифенил]-3-ил)пиперазина и промежуточного соединения 6 получают названное в заголовке соединение.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,60-7,58 (м, 2H), 7,46-7,43 (м, 2H), 7,36 (т, J=8,0 Гц, 2H), 7,15-7,12 (м, 2H), 6,95-6,93 (м, 1H), 4,14-4,13 (м, 1H), 3,54-3,52 (м, 2H), 3,53 (т, J=5,0 Гц, 4H), 3,27 (т, J=5,0 Гц, 4H), 3,09-3,01 (м, 6H), 2,06-2,04 (м, 2H), 1,80-1,76 (м, 2H) м.д.

¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 163,7, 155,5, 151,6, 142,4, 141,6, 129,5, 128,7, 128,5, 127,3, 119,3, 115,4, 56,4, 50,8, 49,3, 49,1, 47,3, 46,4, 45,6, 27,1 м.д.

Чистота по ЖХМС >99% (214 и 254 нм); время удерживания 2,01 мин; (M+H⁺) 391,3.

Пример 18.

Хинуклидин-3-ил-4-([1,1'-бифенил]-3-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

С использованием общей процедуры С и введения во взаимодействие 1-([1,1'-бифенил]-3-ил)пиперазина и хинуклидин-3-ола получают названное в заголовке соединение.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,59 (д, J=7,0 Гц, 2H), 7,45 (т, J=7,5 Гц, 2H), 7,38-7,35 (м, 2H), 7,15-7,14 (м, 2H), 6,95-6,93 (м, 1H), 4,80-4,78 (м, 1H), 3,68 (т, J=5,5 Гц, 4H), 3,28-3,24 (м, 5H), 2,92-2,75 (м, 5H), 2,08-2,08 (м, 1H), 1,85-1,44 (м, 4H) м.д.

¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 155,0, 151,6, 142,4, 141,5, 129,6, 128,7, 127,3, 127,2, 119,6, 115,8, 115,7, 72,1, 55,8, 49,5, 47,4, 46,4, 43,8, 43,6, 25,5, 24,5, 19,7 м.д.

Чистота по ЖХМС >99% (214 и 254 нм); время удерживания 1,33 мин; (M+H⁺) 392,2.

Пример 19.

1-Азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил-4-([1,1'-бифенил]-3-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

С использованием общей процедуры С и введения во взаимодействие 1-([1,1'-бифенил]-3-ил)пиперазина и промежуточного соединения 3 получают названное в заголовке соединение.

¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,59-7,58 (д, J=7,5 Гц, 2H), 7,45 (т, J=7,5 Гц, 2H), 7,36 (т, J=7,5 Гц, 2H), 7,15-7,13 (м, 2H), 6,95-6,93 (м, 1H), 4,96 (м, 1H), 3,68-3,66 (м, 4H), 3,23-2,86 (м, 10H), 2,17-1,55 (м, 7H) м.д.

¹³С ЯМР (100 МГц, CDCl₃) δ 154,8, 151,6, 142,4, 141,5, 129,6, 128,7, 127,3, 127,2, 119,5, 115,7, 115,6, 79,0, 51,6, 49,5, 47,8, 45,2, 43,7, 33,4, 30,4, 24,5, 22,0 м.д.

Чистота по ЖХМС >99% (214 и 254 нм); время удерживания 1,16 мин; (M+H⁺) 406,2.

Пример 20.

1-Азабицикло[3.2.2]нонан-3-ил-4-([1,1'-бифенил]-3-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

С использованием общей процедуры С и введения во взаимодействие 1-([1,1'-бифенил]-3-ил)пиперазина и промежуточного соединения 7 получают названное в заголовке соединение.

¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,60 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,46 (т, J=7,5 Гц, 2H), 7,37 (т, J=8,0 Гц, 2H), 7,15 (м, 2H), 6,95 (дд, J=9,0 Гц, 1,5 Гц, 1H), 5,15 (м, 1H), 3,67 (м, 4H), 3,50 (м, 1H), 3,24-2,83 (м, 9H), 2,35 (м, 1H), 2,13 (м, 1H), 1,80-1,72 (м, 5H) м.д.

¹³С ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 154,9, 151,6, 142,4, 141,6, 129,6, 128,7, 127,3, 127,2, 119,5, 115,8, 72,1, 61,2, 49,5, 48,5, 45,4, 43,7, 39,1, 28,9, 26,9, 24,2 м.д.

Чистота по ЖХМС >99% (214 и 254 нм); время удерживания 1,40 мин; (M+H⁺) 406,2.

Пример 21.

4-([1,1'-Бифенил]-3-ил)-N-(3-этилхинуклидин-3-ил)пиперазин-1-карбоксамид.

С использованием общей процедуры А и введения во взаимодействие 1-[1,1'-бифенил]-3-ил)пиперазина и промежуточного соединения 2 получают названное в заголовке соединение.

¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,59-7,58 (д, J=7,5 Гц, 2H), 7,45 (д, J=7,5 Гц, 2H), 7,37-7,35 (м, 2H), 7,14-7,12 (м, 2H), 6,94-6,92 (м, 1H), 4,43 (с, 1H), 3,56-3,56 (м, 4H), 3,29-3,27 (м, 4H), 3,06-2,79 (м, 6H), 2,19-2,10 (м, 2H), 1,92-1,74 (м, 3H), 1,55-1,46 (м, 2H), 0,82 (т, J=7,5 Гц, 3H) м.д.

¹³С ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 156,8, 151,4, 142,4, 141,6, 129,6, 127,3, 127,2, 119,4, 115,4, 115,3, 63,2, 55,1, 50,5, 49,3, 46,9, 46,7, 44,0, 28,4, 28,1, 22,9, 22,5, 8,2 м.д.

Чистота по ЖХМС >99% (214 и 254 нм); время удерживания 1,51 мин; (M+H⁺) 419,3.

Пример 22.

4-(4'-Фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперазин-1-карбоксамид.

С использованием общей процедуры F и введения во взаимодействие 1-(3-бромфенил)пиперазина и 4-фторфенилбороновой кислоты получают 1-(4'-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)пиперазин. Данное соединение вводят во взаимодействие с промежуточным соединением 5 с использованием общей процедуры А, и получают названное в заголовке соединение.

¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 9,22 (с, 1H), 8,94 (с, 2H), 7,44 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,10-7,02 (м, 3H), 4,43 (с, 1H), 3,58-3,56 (м, 4H), 3,31-3,29 (м, 4H), 3,06-2,85 (м, 6H), 2,42 (м, 1H), 1,95-1,57 (м, 9H) м.д.

¹³С ЯМР (100 МГц, CDCl₃) δ 157,5, 156,9, 154,9, 151,7, 135,4, 134,7, 130,3, 118,7, 116,6, 114,6, 59,1, 53,2, 48,8, 47,5, 46,3, 43,9, 39,7, 36,5, 25,7, 24,4, 24,2 м.д.

Чистота по ЖХМС >99% (214 и 254 нм); время удерживания 1,01 мин; (M+H⁺) 421,3.

Пример 23.

N-(3-Этилхинуклидин-3-ил)-4-(4'-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)пиперазин-1-карбоксамид.

С использованием общей процедуры А и введения во взаимодействие 1-(4'-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)пиперазина (полученного так, как описано в примере 22) и промежуточного соединения 2 получают названное в заголовке соединение.

¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,54-7,52 (м, 2H), 7,35-7,33 (м, 1H), 7,14-7,06 (м, 4H), 6,93-6,91 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,39 (с, 1H), 3,55 (м, 4H), 3,28-3,26 (м, 4H), 2,99-2,83 (м, 6H), 2,18-2,08 (м, 2H), 1,89-1,73 (м, 3H), 1,52-1,46 (м, 2H), 0,81 (т, J=7,5 Гц, 3H) м.д.

¹³С ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 163,5, 161,4, 156,9, 151,4, 141,4, 137,1, 129,6, 128,8, 128,7, 119,1, 115,7, 115,6, 115,4, 115,4, 63,2, 55,2, 49,2, 46,9, 46,7, 44,0, 28,4, 23,1, 23,0, 22,6, 8,2 м.д.

Чистота по ЖХМС >99% (214 и 254 нм); время удерживания 1,54 мин; (M+H⁺) 437,3.

Пример 24.

1-Азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил-4-(4'-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

С использованием общей процедуры С и введения во взаимодействие 1-(4'-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)пиперазина (полученного так, как описано в примере 22) и промежуточного соединения 3 получают названное в заголовке соединение.

¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,55-7,52 (м, 2H), 7,35 (т, J=8,5 Гц, 1H), 7,14-7,07 (м, 4H), 6,94-6,92 (м, 1H), 4,96 (м, 1H), 3,67 (т, J=5,0 Гц, 4H), 3,23-2,80 (м, 10H), 2,16-1,53 (м, 7H) м.д.

¹³С ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 162,5 (д, J=2,4, 5,0 Гц), 154,8, 151,6, 141,4, 137,6 (д, J=2,5 Гц), 129,6,

128,7 (д, J=8,4 Гц), 119,3, 115,5 (д, J=21,9 Гц), 79,1, 51,8, 49,5, 47,9, 45,3, 43,7, 33,5, 30,6, 24,7, 22,2 м.д.

Чистота по ЖХМС >95% (214 и 254 нм); время удерживания 1,27 мин; (M+H⁺) 424,2.

Пример 25.

1-Азабицикло[3.2.2]нонан-3-ил-4-(4'-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

С использованием общей процедуры С и введения во взаимодействие 1-(4'-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)пиперазина (полученного так, как описано в примере 22) и промежуточного соединения 7 получают названное в заголовке соединение.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,57-7,47 (м, 6H), 7,13 (т, J=8,5 Гц, 2H), 5,11 (шир.с, 1H), 5,00 (м, 1H), 3,43-2,75 (м, 6H), 2,35-2,05 (м, 2H), 1,71-1,56 (м, 11H) м.д.

¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃) δ 163,4, 161,4, 138,5, 136,9, 128,6, 128,5, 127,0, 125,3, 115,6, 115,5, 70,5, 61,0, 55,0, 48,9, 44,9, 38,9, 29,5, 29,2, 26,4, 23,9 м.д.

Чистота по ЖХМС >93% (214 и 254 нм); время удерживания 1,42 мин; (M+H⁺) 397,2.

Пример 26.

N-(4-Метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)-4-(3-(пиримидин-2-ил)фенил)пиперазин-1-карбоксамид.

С использованием общей процедуры F и введения во взаимодействие 2-хлорпиримидина и трет-бутил-4-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперазин-1-карбоксилата получают трет-бутил-4-(3-(пиримидин-2-ил)фенил)пиперазин-1-карбоксилат. Из полученного соединения удаляют N-трет-бутоксикарбонильную защитную группу с использованием общей процедуры G, и получают 2-(3-(пиперазин-1-ил)фенил)пиримидин. Этот продукт в свою очередь вводят во взаимодействие с промежуточным соединением 5 с использованием общей процедуры A, и получают названное в заголовке соединение.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,82-8,81 (д, J=4,5 Гц, 2H), 8,07-8,06 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,00-7,98 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,42 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,20 (т, J=4,5 Гц, 1H), 7,08-7,06 (м, 1H), 4,40 (с, 1H), 3,56-3,54 (м, 4H), 3,33-3,31 (м, 4H), 3,00-2,86 (м, 6H), 2,39 (м, 1H), 1,97-1,54 (м, 9H) м.д.

¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 164,8, 157,2, 156,9, 151,3, 138,5, 129,5, 120,1, 119,1, 118,8, 115,8, 59,0, 53,3, 49,1, 47,6, 46,4, 44,0, 39,8, 36,5, 25,7, 24,5, 24,3 м.д.

Чистота по ЖХМС >99% (214 и 254 нм); время удерживания 1,30 мин; (M+H⁺) 421,3.

Пример 27.

N-(4-Метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)-4-(3-(пиримидин-5-ил)фенил)пиперазин-1-карбоксамид.

С использованием общей процедуры F и введения во взаимодействие 5-бромпиримидина и трет-бутил-4-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперазин-1-карбоксилата получают трет-бутил-4-(3-(пиримидин-5-ил)фенил)пиперазин-1-карбоксилат. Из полученного соединения удаляют трет-бутоксикарбонильную защитную группу с использованием общей процедуры G, и получают 5-(3-(пиперазин-1-ил)фенил)пиримидин. Этот продукт в свою очередь вводят во взаимодействие с промежуточным соединением 5 с использованием общей процедуры A, и получают названное в заголовке соединение.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 9,20 (с, 1H), 8,93 (с, 2H), 7,39 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,07-7,02 (м, 3H), 5,41 (с, 1H), 3,83-3,81 (м, 2H), 3,01-2,81 (м, 8H), 2,39-2,24 (м, 2H), 1,96-1,51 (м, 13H) м.д.

¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 174,0, 157,4, 154,9, 152,1, 135,2, 134,9, 130,2, 118,0, 116,9, 114,8, 59,5, 53,1, 49,1, 49,1, 47,6, 46,1, 43,8, 39,2, 36,1, 28,9, 28,6, 25,1, 24,2, 24,1 м.д.

Чистота по ЖХМС >99% (214 и 254 нм); время удерживания 0,90 мин; (M+H⁺) 420,2.

Пример 28.

4-(3-Изопропилфенил)-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперазин-1-карбоксамид.

С использованием общей процедуры F и введения во взаимодействие 1-(3-бромфенил)пиперазина и 4,4,5,5-тетраметил-2-(проп-1-ен-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана получают 1-(3-(проп-1-ен-2-ил)фенил)пиперазин. Суспензию полученного соединения (0,500 г, 2,50 ммоль) и 10% палладия на угле (0,100 г) в этилацетате (30 мл) при перемешивании несколько раз откачивают и продувают азотом. После последнего откачивания реакционную смесь вновь наполняют газом водородом. Смесь перемешивают в течение ночи и затем фильтруют через целит. Фильтрат объединяют с этилацетатом, которым промывали целит, и концентрируют, и получают 1-(3-изопропилфенил)пиперазин в виде желтого масла (0,360 г, 72%). Полученное соединение вводят во взаимодействие с промежуточным соединением 5 с использованием общей процедуры A, и получают названное в заголовке соединение.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,13 (т, J=8,0 Гц, 1H), 6,73-6,66 (м, 3H), 4,36 (с, 1H), 3,46-3,42 (м, 4H), 3,41-3,10 (м, 4H), 2,97-2,75 (м, 7H), 2,31-2,30 (м, 1H), 1,87-1,72 (м, 3H), 1,63-1,42 (м, 6H), 1,18-1,16 (д, J=7,0 Гц, 6H) м.д.

¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 157,0, 151,1, 150,1, 129,1, 118,6, 115,0, 113,8, 59,0, 53,3, 49,4, 47,6, 46,3, 44,1, 39,8, 36,5, 34,5, 25,8, 24,5, 24,2, 24,1 м.д.

Чистота по ЖХМС 100% (214 и 254 нм); время удерживания 1,88 мин; (M+H⁺) 385,4.

Пример 29.

4-(3-Циклогексилфенил)-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперазин-1-карбоксамид.

Заменяя 4,4,5,5-тетраметил-2-(проп-1-ен-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан на 2-(циклогекс-1-ен-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана, используют такую же последовательность реакций, как описанная в примере 28, и получают названное в заголовке соединение.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,20 (т, J=8,0 Гц, 1H), 6,79-6,73 (м, 3H), 4,40 (с, 1H), 3,53-3,47 (м, 4H), 3,19-3,18 (м, 4H), 3,06-2,83 (м, 6H), 2,48-2,39 (м, 2H), 1,95-1,23 (м, 19H) м.д.

¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 157,0, 151,0, 149,3, 129,1, 119,0, 115,4, 113,9, 59,0, 53,3, 49,4, 47,6, 46,3, 45,0, 44,1, 39,7, 36,5, 34,5, 26,9, 26,2, 25,8, 24,4, 24,2 м.д.

Чистота по ЖХМС >99% (214 и 254 нм); время удерживания 1,57 мин; (M+H⁺) 425,4.

Пример 30.

4-([1,1'-Бифенил]-3-ил)-2-метил-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперазин-1-карбоксамид.

К раствору 3-бромбифенила (0,70 г, 3,00 ммоль) в толуоле (10 мл) при перемешивании добавляют трет-бутил-2-метилпиперазин-1-карбоксилат (0,720 г, 3,60 ммоль), трет-бутоксид калия (0,504 г, 4,50 ммоль), трис-(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (0,090 г, 98,3 ммоль) и три-трет-бутилфосфин (0,018 г, 89,0 ммоль). Смесь греют при 90°C в течение 5 ч. После этого реакционную смесь охлаждают, разбавляют водой и экстрагируют этилацетатом. Объединенные экстракты промывают раствором, сушат (Na₂SO₄) и концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией на диоксиде кремния с использованием элюента смеси гексан/этилацетат, и получают трет-бутил-4-([1,1'-бифенил]-3-ил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат (0,750 г, 71%) в виде коричневого масла. Из полученного соединения удаляют трет-бутоксикарбонильную защитную группу с использованием общей процедуры G, и получают 1-([1,1'-бифенил]-3-ил)-3-метилпиперазин. Это промежуточное соединение в свою очередь вводят во взаимодействие с промежуточным соединением 5 с использованием общей процедуры A, и получают названное в заголовке соединение.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,60-7,34 (м, 6H), 7,12-7,11 (м, 2H), 6,92-6,90 (м, 1H), 4,40-4,39 (д, J=6,5 Гц, 1H), 4,19-4,14 (м, 1H), 3,87-3,33 (м, 4H), 3,09-2,88 (м, 8H), 2,46-2,43 (м, 1H), 1,99-1,55 (м, 9H), 1,38 (т, J=7,0 Гц, 3H) м.д.

¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 156,7, 156,7, 151,9, 142,5, 141,6, 129,5, 128,7, 127,3, 127,2, 119,1, 115,4, 115,4, 115,3, 115,3, 59,0, 54,3, 54,3, 53,2, 53,3, 49,1, 49,1, 47,9, 47,8, 47,7, 47,7, 46,1, 46,0, 39,8, 39,5, 39,1, 39,0, 36,7, 36,4, 25,9, 25,8, 25,4, 24,3, 24,3, 24,1, 24,0, 15,8, 15,7 м.д.

Чистота по ЖХМС >99% (214 и 254 нм); время удерживания 1,29 мин; (M+H⁺) 433,3.

Пример 31.

4-([1,1'-Бифенил]-3-ил)-3-метил-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперазин-1-карбоксамид.

Заменяя трет-бутил-2-метилпиперазин-1-карбоксилат на трет-бутил-3-метилпиперазин-1-карбоксилат, используют такую же последовательность реакций, как описанная в примере 30, и получают названное в заголовке соединение.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,60-7,58 (д, J=7,5 Гц, 2H), 7,45 (т, J=7,5 Гц, 2H), 7,37-7,34 (м, 2H), 7,12-7,11 (м, 2H), 6,91-6,90 (м, 1H), 4,39-4,37 (д, J=9,0 Гц, 1H), 3,93-2,85 (м, 13H), 2,41 (м, 1H), 1,98-1,55 (м, 9H), 1,12-1,11 (м, 3H) м.д.

¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃) δ 156,8, 150,2, 142,4, 141,6, 129,6, 128,7, 127,3, 127,3, 119,0, 119,0, 116,0, 116,0, 115,9, 115,8, 59,0, 59,0, 53,3, 53,2, 51,9, 51,8, 49,1, 49,0, 47,7, 47,7, 46,2, 44,1, 44,1, 44,0, 43,8, 39,8, 39,6, 36,6, 36,5, 25,9, 25,8, 24,4, 24,3, 24,1, 24,1, 13,7, 13,6 м.д.

Чистота по ЖХМС >98% (214 и 254 нм); время удерживания 1,47 мин; (M+H⁺) 433,3.

Пример 32.

4-([1,1'-Бифенил]-3-ил)-3-метил-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперазин-1-карбоксамид.

Заменяя трет-бутил-2-метилпиперазин-1-карбоксилат на трет-бутил-3,3-диметилпиперазин-1-карбоксилат, используют такую же последовательность реакций, как описанная в примере 30, и получают названное в заголовке соединение.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,59-7,57 (д, J=7,5 Гц, 2H), 7,45 (т, J=7,5 Гц, 2H), 7,37-7,33 (м, 4H), 7,11-7,09 (м, 1H), 4,54 (с, 1H), 3,59-2,97 (м, 12H), 2,58 (м, 1H), 2,01-1,55 (м, 9H), 1,12 (с, 6H) м.д.

¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 156,8, 149,1, 141,3, 141,1, 128,7, 128,5, 127,3, 127,1, 126,3, 126,1, 123,5, 58,8, 56,5, 55,1, 53,0, 48,0, 46,9, 45,7, 44,9, 38,2, 36,1, 26,0, 23,2, 22,8, 22,1, 22,0 м.д.

Чистота по ЖХМС >99% (214 и 254 нм); время удерживания 1,00 мин; (M+H⁺) 447,3.

Пример 33.

1-(4'-Фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-N-(3-метилхинуклидин-3-ил)пиперидин-4-карбоксамид.

К раствору этилпиперидин-4-карбоксилата (1,60 г, 10,0 ммоль) в метиленхлориде (50 мл) при перемешивании добавляют 3-бромфенилбороновую кислоту (4,10 г, 20,4 ммоль), триэтиламин (5,00 г, 49,4 ммоль), ацетат меди(II) (2,70 г, 1,49 ммоль) и молекулярные сита 4Å (2,00 г). Смесь, которую оставляют

на воздухе, перемешивают при комнатной температуре в течение 24 ч. Затем реакционную смесь разбавляют метилхлоридом и фильтруют через слой целита. Фильтрат концентрируют, остаток очищают флэш-хроматографией на диоксиде кремния с использованием элюента смеси гексан/этилацетат, и получают этил-1-(3-бромфенил)пиперидин-4-карбоксилат в виде желтого масла (0,930 г, 30%). С использованием общей процедуры F и компонента бороновой кислоты 4-фторфенилбороновой кислоты (0,420 г, 3,00 ммоль) полученное промежуточное соединение (0,642 г, 2,00 ммоль) подвергают сочетанию по Судзуки, и получают этил-1-(4'-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)пиперидин-4-карбоксилат в виде темного масла (0,589 г, 90%). Раствор полученного соединения (0,589 г, 1,80 ммоль) в смеси метанол/вода, 1:1 (об./об.), при перемешивании обрабатывают твердым гидроксидом натрия (0,360 г, 9,00 ммоль). После перемешивания в течение ночи реакционную смесь концентрируют. Остаток растворяют в воде, подкисляют (pH ~6), добавляя 1н. соляную кислоту, и экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические слои промывают рассолом, сушат (Na₂SO₄) и концентрируют, и получают 1-(4'-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)пиперидин-4-карбоновую кислоту в виде белого твердого вещества (0,520 г, 96%). С использованием общей процедуры D и промежуточного соединения 1 полученную карбоновую кислоту подвергают амидному сочетанию, и получают названное в заголовке твердое белое соединение (0,33 г, 24%).

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,54-7,52 (м, 2H), 7,32 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,13-6,92 (м, 5H), 5,55 (с, 1H), 3,81-3,79 (м, 2H), 3,01-2,78 (м, 8H), 2,25-2,20 (м, 2H), 1,97-1,77 (м, 6H), 1,59-1,51 (м, 5H) м.д.

¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 174,3, 163,4, 161,4, 151,9, 141,3, 137,9, 137,9, 129,5, 128,8, 128,7, 118,6, 115,5, 115,4, 115,4, 63,3, 52,9, 49,5, 46,6, 46,4, 43,7, 30,2, 29,0, 28,8, 24,4, 22,9, 22,4 м.д.

Чистота по ЖХМС >99% (214 и 254 нм); время удерживания 1,10 мин; (M+H⁺) 422,2.

Пример 34.

1-(4'-Фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперидин-4-карбоксамид.

С использованием общей процедуры A и введения во взаимодействие 1-(4'-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (полученной так, как описано в примере 33) и промежуточного соединения 5 получают названное в заголовке соединение.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,53-7,51 (м, 2H), 7,31 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,12-7,02 (м, 3H), 7,02-7,00 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,93-6,91 (м, 1H), 5,48 (с, 1H), 3,80-3,78 (м, 2H), 3,05-2,76 (м, 8H), 2,40 (м, 1H), 2,24-2,20 (м, 1H), 1,95-1,50 (м, 13H) м.д.

¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 174,2, 163,4, 161,4, 151,9, 141,3, 137,9, 137,9, 129,5, 128,8, 128,7, 118,6, 115,6, 115,5, 115,5, 115,4, 59,4, 53,1, 49,5, 49,5, 47,7, 46,0, 44,0, 39,0, 36,0, 29,1, 28,9, 25,2, 24,1, 24,0 м.д.

Чистота по ЖХМС >99% (214 и 254 нм); время удерживания 1,97 мин; (M+H⁺) 436,4.

Пример 35.

1-([1,1'-Бифенил]-3-ил)-N-(3-метилхинуклидин-3-ил)пиперидин-4-карбоксамид.

Заменяя 4-фторфенилбороновую кислоту на фенилбороновую кислоту, используют такую же последовательность реакций, как описанная в примере 33, и получают названное в заголовке соединение.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,59-7,58 (д, J=7,0 Гц, 2H), 7,44 (т, J=7,0 Гц, 2H), 7,36-7,31 (м, 2H), 7,14 (с, 1H), 7,09-7,07 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,95-6,93 (м, 1H), 5,85 (шир.с, 1H), 3,82-3,79 (м, 2H), 3,21-3,18 (м, 1H), 3,03-2,79 (м, 7H), 2,34-2,29 (м, 2H), 1,96-1,82 (м, 6H), 1,65-1,47 (м, 5H) м.д.

¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 174,4, 151,9, 142,3, 141,8, 129,4, 127,2, 127,2, 118,7, 115,6, 115,6, 63,2, 52,9, 49,5, 46,6, 46,5, 43,7, 30,2, 29,0, 24,4, 22,9, 22,4 м.д.

Чистота по ЖХМС >99% (214 и 254 нм); время удерживания 1,08 мин; (M+H⁺) 404,2.

Пример 36.

1-([1,1'-Бифенил]-3-ил)-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперидин-4-карбоксамид.

Заменяя 4-фторфенилбороновую кислоту на фенилбороновую кислоту и промежуточное соединение 1 на промежуточное соединение 5, используют такую же последовательность реакций, как описанная в примере 33, и получают названное в заголовке соединение.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,60-7,58 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,44 (т, J=7,6 Гц, 2H), 7,37-7,32 (м, 2H), 7,15 (с, 1H), 7,10-7,08 (д, J=7,2 Гц, 1H), 6,96-6,94 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,46 (с, 1H), 3,83-3,80 (м, 2H), 3,08-2,78 (м, 8H), 2,41 (м, 1H), 2,24-2,21 (м, 1H), 2,01-1,52 (м, 13H) м.д.

¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃) δ 174,2, 151,9, 142,3, 141,8, 129,4, 128,6, 127,2, 127,2, 118,8, 115,7, 115,6, 59,4, 53,1, 49,6, 49,5, 47,7, 46,1, 44,0, 39,1, 36,1, 29,1, 28,9, 25,1, 24,2, 24,1 м.д.

Чистота по ЖХМС >95% (214 и 254 нм); время удерживания 1,38 мин; (M+H⁺) 418,3.

Пример 37.

1-([1,1'-Бифенил]-4-ил)-N-(3-метилхинуклидин-3-ил)пиперидин-4-карбоксамид.

Заменяя 4-фторфенилбороновую кислоту на фенилбороновую кислоту и 3-бромфенилбороновую кислоту на 4-бромфенилбороновую кислоту, используют такую же последовательность реакций, как описанная в примере 33, и получают названное в заголовке соединение.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,57-7,51 (м, 4H), 7,41 (т, J=7,5 Гц, 2H), 7,29 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,02-7,00 (д, J=8,5 Гц, 2H), 5,75 (шир.с, 1H), 3,81-3,79 (м, 2H), 3,14-2,78 (м, 8H), 2,29-2,25 (м, 2H), 1,99-1,80 (м, 6H), 1,63-1,50 (м, 5H) м.д.

^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 174,5, 140,9, 132,1, 128,7, 127,7, 126,5, 126,4, 116,6, 62,7, 52,8, 49,2, 46,6, 46,3, 43,6, 29,9, 28,9, 28,8, 24,3, 22,6, 22,2 м.д.

Чистота по ЖХМС >98% (214 и 254 нм); время удерживания 1,97 мин; ($\text{M}+\text{H}^+$) 404,4.

Пример 38.

1-([1,1'-Бифенил]-4-ил)-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперидин-4-карбоксамид.

Заменяя 4-фторфенилбороновую кислоту на фенилбороновую кислоту, 3-бромфенилбороновую кислоту на 4-бромфенилбороновую кислоту и промежуточное соединение 1 на промежуточное соединение 5, используют такую же последовательность реакций, как описанная в примере 33, и получают названное в заголовке соединение.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,60-7,56 (м, 4H), 7,45 (т, $J=7,5$ Гц, 2H), 7,35 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,30-7,29 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 4,43 (с, 1H), 4,10-4,05 (м, 2H), 3,08-2,85 (м, 8H), 2,76-2,71 (м, 1H), 2,44-2,42 (м, 1H), 1,97-1,53 (м, 13H) м.д.

^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 157,0, 144,6, 140,9, 139,4, 128,7, 127,3, 127,1, 127,0, 58,9, 53,2, 47,7, 46,2, 45,0, 44,9, 42,3, 39,7, 36,5, 33,1, 33,1, 25,9, 24,4, 24,1 м.д.

Чистота по ЖХМС >99% (214 и 254 нм); время удерживания 1,99 мин; ($\text{M}+\text{H}^+$) 418,4.

Пример 39.

N-(4-Метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)-1-(3-(пиримидин-2-ил)фенил)пиперидин-4-карбоксамид.

К раствору этил-1-(3-бромфенил)пиперидин-4-карбоксилата (полученного так, как описано в примере 33; 0,800 г, 2,68 ммоль) в диоксане (10 мл) при перемешивании добавляют бис-(пинаколато)дибор (0,817 г, 3,22 ммоль), ацетат калия (0,790 г, 8,04 ммоль) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (0,060 г, 73,5 ммоль). Смесь греют при 90°C в течение ночи. После охлаждения реакционную смесь фильтруют через целит и концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией на диоксиде кремния с использованием элюента смеси гексан/этилацетат, и получают этил-1-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперидин-4-карбоксилат в виде желтого твердого вещества (0,84 г, 91%). С использованием общей процедуры F и арилгалогенидного компонента 2-хлорпиримидина (0,137 г, 1,20 ммоль) полученное промежуточное соединение (0,430 г, 1,20 ммоль) подвергают сочетанию по Судзуки, и получают этил-1-(3-(пиримидин-2-ил)фенил)пиперидин-4-карбоксилат в виде бесцветного масла (0,200 г, 54%). К раствору полученного продукта (0,200 г, 0,642 ммоль) в смеси метанол/вода, 1:1 (об./об.), при перемешивании добавляют твердый гидроксид натрия (0,128 г, 3,20 ммоль). После перемешивания в течение ночи реакционную смесь концентрируют. Остаток растворяют в воде, подкисляют (pH ~6), добавляя 1н. соляную кислоту, и экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические слои промывают рассолом, сушат (Na_2SO_4) и концентрируют, и получают 1-(3-(пиримидин-2-ил)фенил)пиперидин-4-карбоновую кислоту в виде белого твердого вещества (0,150 г, 82%). С использованием общей процедуры D и промежуточного соединения 5 полученную карбоновую кислоту подвергают амидному сочетанию, и получают названное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (0,060 г, 27%).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,80-8,79 (д, $J=4,5$ Гц, 2H), 8,06 (с, 1H), 7,94-7,92 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,38 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,18 (т, $J=5,0$ Гц, 1H), 7,09-7,07 (дд, $J=8,0$ Гц & 2,0 Гц, 1H), 5,49 (с, 1H), 3,87-3,85 (м, 2H), 3,05-2,79 (м, 8H), 2,41-2,23 (м, 2H), 1,98-1,51 (м, 13H) м.д.

^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 174,3, 164,9, 157,1, 151,8, 138,3, 129,3, 119,6, 119,2, 119,0, 116,0, 59,3, 53,0, 49,5, 49,4, 47,6, 46,0, 44,0, 38,9, 36,0, 29,1, 28,9, 25,1, 24,9, 23,9 м.д.

Чистота по ЖХМС >99% (214 и 254 нм); время удерживания 1,23 мин; ($\text{M}+\text{H}^+$) 420,3.

Пример 40.

N-(4-Метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)-1-(3-(пиримидин-5-ил)фенил)пиперидин-4-карбоксамид.

Заменяя 2-хлорпиримидин на 5-бромпиримидин, используют такую же последовательность реакций, как описанная в примере 39, и получают названное в заголовке соединение.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 9,20 (с, 1H), 8,93 (с, 2H), 7,39 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,07-7,02 (м, 3H), 5,41 (с, 1H), 3,83-3,81 (м, 2H), 3,01-2,81 (м, 8H), 2,39-2,24 (м, 2H), 1,96-1,51 (м, 13H) м.д.

^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 174,0, 157,4, 154,9, 152,1, 135,2, 134,9, 130,2, 118,0, 116,9, 114,8, 59,5, 53,1, 49,1, 49,1, 47,6, 46,1, 43,8, 39,2, 36,1, 28,9, 28,6, 25,1, 24,2, 24,1 м.д.

Чистота по ЖХМС >99% (214 и 254 нм); время удерживания 0,90 мин; ($\text{M}+\text{H}^+$) 420,2.

Пример 41.

1-(4-(4-Фторфенил)пиримидин-2-ил)-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперидин-4-карбоксамид.

К раствору 2,4-дихлорпиримидина (3,00 г, 20,1 ммоль) в толуоле (25 мл) при перемешивании добавляют 4-фторфенилбороновую кислоту (2,82 г, 20,1 ммоль), карбонат калия (8,32 г, 60,3 ммоль), тетракис-(трифенилфосфин)палладий(0) (0,630 г, 0,545 ммоль) и смесь этанол/вода, 1:1 (об./об., 36 мл). Смесь греют при 55°C в течение 12 ч и затем концентрируют. Остаток разбавляют водой и экстрагируют этилацетатом. Объединенные экстракты промывают рассолом, сушат (Na_2SO_4) и концентрируют. Сырой ма-

териал очищают флэш-хроматографией на диоксиде кремния с использованием элюента смеси гексан/этилацетат, и получают 2-хлор-4-(4-фторфенил)пиримидин в виде желтого твердого вещества (2,50 г, 61%). К раствору полученного соединения (1,27 г, 6,09 ммоль) в N,N-диметилформамиде (8 мл) при перемешивании добавляют этилпиперидин-4-карбоксилат (0,959 г, 6,10 ммоль) и карбонат цезия (2,10 г, 6,44 ммоль). Смесь греют при 100°C в течение 12 ч и затем концентрируют. Остаток разбавляют водой и экстрагируют этилацетатом. Объединенные экстракты промывают рассолом, сушат (Na₂SO₄) и концентрируют. Сырой материал очищают флэш-хроматографией на диоксиде кремния с использованием элюента смеси гексан/этилацетат, и получают этил-1-(4'-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)пиперидин-4-карбоксилат в виде желтого масла (1,60 г, 80%). К раствору полученного промежуточного соединения (1,60 г, 4,80 ммоль) в смеси метанол/вода, 1:1 (об./об., 20 мл) при перемешивании добавляют твердый гидроксид натрия (0,988 г, 24,2 ммоль). Через 2 ч реакционную смесь концентрируют. Остаток растворяют в воде, подкисляют (рН ~6), добавляя 1н. соляную кислоту, и экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические слои промывают рассолом, сушат (Na₂SO₄) и концентрируют, и получают 1-(4'-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)пиперидин-4-карбоновую кислоту в виде белого твердого вещества (1,40 г, 97%). С использованием общей процедуры D и промежуточного соединения 5 полученную карбоновую кислоту подвергают амидному сочетанию, и получают названное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (0,118 г, 27%).

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,37 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,07-8,04 (м, 2H), 7,15 (т, J=9,0 Гц, 2H), 6,89 (д, J=10,0 Гц, 1H), 5,38 (с, 1H), 4,97-4,95 (м, 2H), 3,02-2,83 (м, 8H), 2,39-2,37 (м, 2H), 1,96-1,51 (м, 13H) м.д.

¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃) δ 174,1, 165,3, 163,3, 163,2, 161,7, 158,4, 133,8, 129,0, 128,9, 115,7, 115,5, 105,2, 59,4, 53,1, 47,6, 46,1, 44,6, 43,5, 39,3, 36,1, 28,9, 28,7, 25,1, 24,3, 24,2 м.д.

Чистота по ЖХМС >96% (214 и 254 нм); время удерживания 1,44 мин; (M+H⁺) 438,3.

Пример 42.

1-(4-(4-Фторфенил)пиримидин-2-ил)-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперидин-4-карбоксамид (отдельный энантиомер А).

С использованием общей процедуры D и введения во взаимодействие 1-(4'-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (полученной так, как описано в примере 41) и промежуточного соединения 9 получают названное в заголовке соединение в виде отдельного энантиомера неизвестной абсолютной стереохимией. Данные ЯМР соответствуют данным продукта примера 41. Чистота по УР-ЖХМС 96,9%, 97,2% (210 и 254 нм); время удерживания 0,78 мин; (M+H⁺) 438,3.

Пример 43.

1-(4-(4-Фторфенил)пиримидин-2-ил)-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперидин-4-карбоксамид (отдельный энантиомер В).

С использованием общей процедуры D и введения во взаимодействие 1-(4'-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (полученной так, как описано в примере 41) и промежуточного соединения 10 получают названное в заголовке соединение в виде отдельного энантиомера неизвестной абсолютной стереохимией. Данные ЯМР соответствуют данным продукта примера 41. Чистота по УР-ЖХМС 100%, 99,4% (210 и 254 нм); время удерживания 0,78 мин; (M+H⁺) 438,3.

Пример 44.

1-(4-(4-Фторфенил)пиримидин-2-ил)-N-(3-метилхиноклидин-3-ил)пиперидин-4-карбоксамид.

С использованием общей процедуры D и введения во взаимодействие 1-(4'-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (полученной так, как описано в примере 41) и промежуточного соединения 1 получают названное в заголовке соединение.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,30 (д, J=4,5 Гц, 1H), 8,07-8,04 (м, 2H), 7,16 (т, J=8,5 Гц, 2H), 6,89 (д, J=5,0 Гц, 1H), 5,57 (с, 1H), 4,97-4,94 (м, 2H), 3,04-2,84 (м, 8H), 2,40-2,21 (м, 2H), 1,97-1,51 (м, 11H) м.д.

¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 174,3, 165,3, 163,3, 163,2, 161,7, 158,4, 133,8, 129,0, 128,9, 115,7, 115,5, 105,2, 63,2, 52,9, 46,6, 46,4, 44,3, 43,5, 30,2, 28,8, 28,7, 24,3, 22,9, 22,4 м.д.

Чистота по ЖХМС >99% (214 и 254 нм); время удерживания 1,27 мин; (M+H⁺) 424,2.

Пример 45.

1-(4-(4-Фторфенил)пиримидин-2-ил)-N-(хиноклидин-3-ил)пиперидин-4-карбоксамид.

С использованием общей процедуры E и введения во взаимодействие 1-(4'-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (полученной так, как описано в примере 41) и хиноклидин-3-амин получают названное в заголовке соединение в виде не совсем белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,43 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,26-8,13 (м, 2H), 7,86 (д, J=7,1 Гц, 2H), 7,38-7,29 (м, 2H), 7,17 (д, J=5,1 Гц, 1H), 4,89-4,72 (м, 2H), 3,75-3,62 (м, 1H), 3,09-2,87 (м, 3H), 2,85-2,72 (м, 1H), 2,72-2,36 (м, 5H), 1,84-1,64 (м, 4H), 1,64-1,40 (м, 4H), 1,35-1,19 (м, 1H) м.д.

¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 174,1, 163,7 (д, J=248,3 Гц), 162,1, 161,3, 158,9, 133,4 (д, J=2,9 Гц), 129,1 (д, J=8,7 Гц), 115,6 (д, J=21,7 Гц), 105,0, 54,4, 46,9, 46,3, 45,9, 43,1, 43,1, 42,1, 28,4, 28,1, 25,6, 25,6, 19,8 м.д.

Чистота по УР-ЖХМС 95,2%, 99,6% (210 и 254 нм); время удерживания 0,73 мин; (M+H⁺) 410,3.

Пример 46.

1-(6-(4-Фторфенил)пиразин-2-ил)-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперидин-4-карбоксамид.

К раствору 2,6-дихлорпиразина (5,00 г, 33,6 ммоль) в 1,4-диоксане (150 мл) при перемешивании добавляют этилпиперидин-4-карбоксилат (5,54 г, 35,2 ммоль) и триэтиламин (5,2 мл, 37 ммоль). Смесь кипятят с обратным холодильником в течение ночи и затем концентрируют. Остаток растворяют в водном растворе бикарбоната натрия и экстрагируют этилацетатом. Объединенные экстракты сушат (Na_2SO_4) и концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией на диоксиде кремния с использованием элюента смеси гексан/этилацетат, и получают этил-1-(6-(4-хлорпиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат в виде желтого масла (8,50 г, 94%). К раствору полученного соединения (1,00 г, 3,71 ммоль) в смеси 1,4-диоксан/вода, 10:1 (об./об., 11 мл) при перемешивании добавляют 4-фторфенилбороновую кислоту (0,622 г, 4,44 ммоль), карбонат натрия (0,785 г, 7,41 ммоль) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (0,136 г, 0,185 ммоль). Смесь кипятят с обратным холодильником в течение ночи. После охлаждения реакцию смесь разбавляют водой и экстрагируют этилацетатом. Объединенные экстракты промывают рассолом, сушат (Na_2SO_4) и концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией на диоксиде кремния с использованием элюента смеси гексан/этилацетат, и получают этил-1-(6-(4-фторфенил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат в виде желтого масла (1,20 г, 98%). К раствору полученного продукта в смеси тетрагидрофуран/метанол/вода, 1:1:1 (об./об./об.) при перемешивании добавляют твердый гидроксид натрия (0,730 г, 18,3 ммоль). После перемешивания в течение ночи реакцию смесь концентрируют. Остаток растворяют в воде, подкисляют (рН ~6), добавляя 1н. соляную кислоту, и экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические слои промывают рассолом, сушат (Na_2SO_4) и концентрируют, и получают 1-(6-(4-фторфенил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновую кислоту в виде желтого твердого вещества (0,600 г, 54%). С использованием общей процедуры D и промежуточного соединения 5 полученную карбоновую кислоту подвергают амидному сочетанию, и получают названное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (0,100 г, 34%).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,25 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,98-7,95 (м, 2H), 7,13 (т, $J=8,0$ Гц, 2H), 5,54 (с, 1H), 4,50-4,47 (м, 2H), 3,05-2,83 (м, 8H), 2,38-2,34 (м, 2H), 1,96-1,48 (м, 13H) м.д.

^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 173,9, 164,6, 162,7, 153,9, 148,3, 133,2, 129,0, 128,6, 115,7, 115,6, 59,5, 53,1, 47,6, 46,0, 44,2, 44,1, 44,0, 39,0, 36,0, 28,5, 28,2, 25,1, 24,1, 24,0 м.д.

Чистота по ЖХМС >99% (214 и 254 нм); время удерживания 1,23 мин; ($\text{M}+\text{H}^+$) 438,0.

Пример 47.

1-(6-(4-Фторфенил)пиразин-2-ил)-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперидин-4-карбоксамид (отдельный энантиомер А).

С использованием общей процедуры D и введения во взаимодействие 1-(6-(4-фторфенил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (полученной так, как описано в примере 46) и промежуточного соединения 9 получают названное в заголовке соединение в виде отдельного энантиомера неизвестной абсолютной стереохимией. Данные ЯМР соответствуют данным продукта примера 46. Чистота по УР-ЖХМС 100%, 98,6% (214 и 254 нм); время удерживания 0,79 мин; ($\text{M}+\text{H}^+$) 438,4.

Пример 48.

1-(6-(4-Фторфенил)пиразин-2-ил)-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперидин-4-карбоксамид (отдельный энантиомер В).

С использованием общей процедуры D и введения во взаимодействие 1-(6-(4-фторфенил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (полученной так, как описано в примере 46) и промежуточного соединения 10 получают названное в заголовке соединение в виде отдельного энантиомера неизвестной абсолютной стереохимией. Данные ЯМР соответствуют данным продукта примера 46. Чистота по УР-ЖХМС 100%, 100% (214 и 254 нм); время удерживания 0,79 мин; ($\text{M}+\text{H}^+$) 438,4.

Пример 49.

1-(6-(4-Фторфенил)пиразин-2-ил)-N-(3-метилхинуклидин-3-ил)пиперидин-4-карбоксамид.

С использованием общей процедуры E и введения во взаимодействие 1-(6-(4-фторфенил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (полученной так, как описано в примере 46) и промежуточного соединения 1 получают названное в заголовке соединение в виде светло-коричневого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,41 (с, 1H), 8,29 (м, 1H), 8,16-8,08 (м, 2H), 7,47 (шир.с, 1H), 7,36-7,28 (м, 2H), 4,54-4,41 (м, 2H), 3,02-2,85 (м, 3H), 2,73-2,41 (м, 6H), 2,16-2,08 (м, 1H), 1,84-1,51 (м, 6H), 1,45-1,20 (м, 5H) м.д.

^{13}C ЯМР (100 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 173,9, 162,9 (д, $J=246,8$ Гц), 153,6, 146,9, 133,1 (д, $J=2,9$ Гц), 129,8, 128,6 (д, $J=8,7$ Гц), 128,3, 115,6 (д, $J=21,6$ Гц), 62,1, 51,8, 46,2, 45,9, 43,8, 43,7, 42,1, 29,1, 27,9, 27,7, 24,2, 22,7, 22,3 м.д.

Чистота по УР-ЖХМС 100%, 97,7% (214 и 254 нм); время удерживания 0,77 мин; ($\text{M}+\text{H}^+$) 424,2.

Пример 50.

1-(4-(4-Фторфенил)-1,3,5-триазин-2-ил)-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперидин-4-

карбоксамид.

Заменяя 2,6-дихлорпирозин на 2,4-дихлор-1,3,5-триазин, используют такую же последовательность реакций, как описанная в примере 46, и получают названное в заголовке соединение.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,60 (с, 1H), 8,43-8,40 (м, 2H), 7,12 (т, J=8,5 Гц, 2H), 5,43 (с, 1H), 5,02-4,88 (м, 2H), 3,04-2,82 (м, 8H), 2,40-2,36 (м, 2H), 1,95-1,48 (м, 13H) м.д.

¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 173,6, 169,6, 166,4, 166,1, 164,4, 163,7, 132,5, 132,4, 130,8, 130,7, 115,5, 115,3, 59,5, 53,0, 47,5, 46,1, 44,0, 42,8, 42,6, 39,1, 36,0, 28,8, 28,6, 25,0, 24,2, 24,1 м.д.

Чистота по ЖХМС >98% (214 и 254 нм); время удерживания 1,20 мин; (M+H⁺) 439,0.

Пример 51.

1-(2-(4-Фторфенил)пиримидин-4-ил)-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперидин-4-карбоксамид.

К раствору 2,4-дихлорпиримидина (2,00 г, 13,4 ммоль) в метаноле (30 мл) при перемешивании добавляют этилпиперидин-4-карбоксилат (1,73 г, 12,1 ммоль) и триэтиламин (1,49 г, 14,8 ммоль). Смесь греют при 65°C в течение ночи. После охлаждения реакционную смесь фильтруют, освобождая от твердых веществ, и концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией на диоксиде кремния с использованием элюента смеси гексан/этилацетат, и получают этил-1-(2-хлорпиримидин-4-ил)пиперидин-4-карбоксилат в виде желтого масла (2,50 г, 60%). К раствору полученного продукта в смеси N,N-диметилформамида (15 мл) и воды (8 мл) при перемешивании добавляют 4-фторфенилбороновую кислоту (0,780 г, 5,60 ммоль), карбонат натрия (2,37 г, 22,4 ммоль) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (0,204 г, 0,279 ммоль). Смесь греют при 90°C в течение 6 ч и затем концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией на диоксиде кремния с использованием элюента смеси метиленхлорид/метанол, и получают этил-1-(2-(4-фторфенил)пиримидин-4-ил)пиперидин-4-карбоксилат в виде белого твердого вещества (0,500 г, 27%). К раствору полученного промежуточного соединения в смеси метанол/вода, 1:1 (об./об./об., 20 мл) при перемешивании добавляют твердый гидроксид натрия (0,303 г, 7,58 ммоль). Через 3 ч реакционную смесь концентрируют. Остаток растворяют в воде, подкисляют (pH ~6), добавляя 1н. соляную кислоту, и экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические слои промывают рассолом, сушат (Na₂SO₄) и концентрируют, и получают 1-(2-(4-фторфенил)пиримидин-4-ил)пиперидин-4-карбоновую кислоту в виде белого твердого вещества (0,430 г, 94%). С использованием общей процедуры D и промежуточного соединения 5 полученную карбоновую кислоту подвергают амидному сочетанию, и получают названное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (0,096 г, 22%).

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,37 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,07-8,04 (м, 2H), 7,15 (т, J=9,0 Гц, 2H), 6,89 (д, J=10,0 Гц, 1H), 5,38 (с, 1H), 4,97-4,95 (м, 2H), 3,02-2,83 (м, 8H), 2,39-2,37 (м, 2H), 1,96-1,51 (м, 13H) м.д.

¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 174,1, 165,3, 163,3, 163,2, 161,7, 158,4, 133,8, 129,0, 128,9, 115,7, 115,5, 105,2, 59,4, 53,1, 47,6, 46,1, 44,6, 43,5, 39,3, 36,1, 28,9, 28,7, 25,1, 24,3, 24,2 м.д.

Чистота по ЖХМС >96% (214 и 254 нм); время удерживания 1,44 мин; (M+H⁺) 438,3.

Пример 52.

4-([1,1'-Бифенил]-3-ил)-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперидин-1-карбоксамид.

К раствору трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (1,05 г, 3,40 ммоль) в смеси 1,4-диоксан/вода, 5:1 (об./об., 30 мл) при перемешивании добавляют 3-бромбифенил (0,660 г, 2,80 ммоль), карбонат калия (1,16 г, 8,39 ммоль) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (0,102 г, 0,139 ммоль). Смесь греют при 80°C в течение ночи. После охлаждения реакционную смесь разбавляют водой и экстрагируют этилацетатом. Объединенные экстракты промывают рассолом, сушат (Na₂SO₄) и концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией на диоксиде кремния с использованием элюента смеси гексан/этилацетат, и получают трет-бутил-4-([1,1'-бифенил]-3-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат в виде светло-желтого масла (0,900 г, 64%). Суспензию полученного соединения (0,900 г, 2,50 ммоль) и 10% палладия на угле (50% в воде, 0,180 г) в этилацетате (30 мл) при перемешивании несколько раз по очереди откачивают и продувают азотом. После последнего откачивания реакционную смесь снова наполняют газом водородом. Смесь перемешивают в течение ночи и затем фильтруют через целит, фильтрат объединяют с этилацетатом, промывают целит, и концентрируют, и получают трет-бутил-4-([1,1'-бифенил]-3-ил)пиперидин-1-карбоксилат в виде желтого масла (0,898 г, 90%). К раствору полученного продукта (0,898 г, 2,66 ммоль) в метиленхлориде (10 мл) при перемешивании добавляют трифторуксусную кислоту (2,5 мл). Смесь перемешивают в течение ночи и затем концентрируют. Остаток растворяют в водном растворе карбоната натрия и экстрагируют метиленхлоридом. Объединенные экстракты сушат (Na₂SO₄) и концентрируют, и получают 4-([1,1'-бифенил]-3-ил)пиперидин в виде светло-желтого масла (0,569 г, 90%). Полученное соединение вводят во взаимодействие с промежуточным соединением 5 с использованием общей процедуры A, и получают названное в заголовке соединение.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,60-7,58 (д, J=7,5 Гц, 2H), 7,47-7,35 (м, 6H), 7,21-7,20 (д, J=7,5 Гц, 1H), 4,45 (с, 1H), 4,11-4,05 (м, 2H), 3,06-2,98 (м, 4H), 2,94-2,88 (м, 4H), 2,76-1,75 (м, 1H), 2,45 (м, 1H), 1,96-1,87 (м, 5H), 1,78-1,55 (м, 8H) м.д.

^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 157,1, 146,0, 141,5, 141,2, 129,0, 128,7, 127,3, 127,2, 125,7, 125,7, 125,3, 58,8, 53,1, 47,7, 46,0, 45,0, 45,0, 42,7, 39,0, 36,3, 33,2, 25,9, 23,9, 23,6 м.д.

Чистота по ЖХМС >99% (214 и 254 нм); время удерживания 1,99 мин; ($\text{M}+\text{H}^+$) 418,4.

Пример 53.

4-([1,1'-Бифенил]-4-ил)-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперидин-1-карбоксамид.

Заменяя 3-бромбифенил на 4-бромбифенил, используют такую же последовательность реакций, как описанная в примере 52, и получают названное в заголовке соединение.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,60-7,56 (м, 4H), 7,45 (т, $J=7,5$ Гц, 2H), 7,35 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,30-7,289 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 4,43 (с, 1H), 4,10-4,05 (м, 2H), 3,08-2,85 (м, 8H), 2,76-2,71 (м, 1H), 2,44-2,42 (м, 1H), 1,97-1,53 (м, 13H) м.д.

^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 157,0, 144,6, 140,9, 139,4, 128,7, 127,3, 127,1, 127,0, 58,9, 53,2, 47,7, 46,2, 45,0, 44,9, 42,3, 39,7, 36,5, 33,1, 33,1, 25,9, 24,4, 24,1 м.д.

Чистота по ЖХМС >99% (214 и 254 нм); время удерживания 1,99 мин; ($\text{M}+\text{H}^+$) 418,4.

Пример 54.

1-(5-Фтор-4-(4-фторфенил)пиримидин-2-ил)-N-(3-метилхиноклидин-3-ил)пиперидин-4-карбоксамид.

Заменяя 2,4-дихлорпиримидин на 2,4-дихлор-5-фторпиримидин и промежуточное соединение 5 на промежуточное соединение 1, используют такую же последовательность реакций, как описанная в примере 41, и получают названное в заголовке соединение.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,25 (д, $J=3,5$ Гц, 1H), 8,14-8,11 (м, 2H), 7,20-7,16 (м, 2H), 5,41 (шир.с, 1H), 4,84-4,81 (м, 2H), 3,02-2,78 (м, 8H), 2,38-2,33 (м, 1H), 2,18-2,16 (м, 1H), 1,95-1,92 (м, 2H), 1,80-1,70 (м, 4H), 1,56-1,46 (м, 5H) м.д.

^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 174,2, 165,1, 163,1, 158,3, 158,2, 150,5, 150,2, 150,1, 148,5, 146,8, 146,6, 131,12, 131,05, 131,0, 130,3, 130,25, 130,23, 130,21, 115,6, 115,4, 63,4, 52,9, 46,6, 46,4, 44,14, 44,09, 30,3, 28,7, 28,6, 24,4, 23,1, 22,5 м.д.

Чистота по ЖХМС >99% (214 и 254 нм); время удерживания 1,50 мин; ($\text{M}+\text{H}^+$) 442,2.

Пример 55.

1-(5-Фтор-4-(4-фторфенил)пиримидин-2-ил)-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперидин-4-карбоксамид.

Заменяя 2,4-дихлорпиримидин на 2,4-дихлор-5-фторпиримидин, используют такую же последовательность реакций, как описанная в примере 41, и получают названное в заголовке соединение.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,25 (д, $J=3,0$ Гц, 1H), 8,14-8,11 (м, 2H), 7,18 (т, $J=8,5$ Гц, 2H), 5,36 (с, 1H), 4,85-4,82 (м, 2H), 3,04-2,83 (м, 8H), 2,39-2,34 (м, 2H), 1,96-1,92 (м, 3H), 1,82-1,53 (м, 10H) м.д.

^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 174,0, 165,1, 163,1, 158,27, 158,25, 150,5, 150,23, 150,16, 148,5, 146,8, 146,6, 131,1, 131,04, 130,99, 130,3, 130,25, 130,23, 130,20, 115,6, 115,4, 59,5, 53,1, 47,6, 46,1, 44,4, 44,12, 44,09, 39,3, 36,1, 28,8, 28,5, 25,1, 24,3, 24,2 м.д.

Чистота по ЖХМС >99% (214 и 254 нм); время удерживания 1,52 мин; ($\text{M}+\text{H}^+$) 456,2.

Пример 56.

1-(5-Фтор-4-(4-(2-метоксиэтокси)фенил)пиримидин-2-ил)-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперидин-4-карбоксамид.

Заменяя 2,4-дихлорпиримидин на 2,4-дихлор-5-фторпиримидин и 4-фторфенилбороновую кислоту на (4-(2-метоксиэтокси)фенил)бороновую кислоту, используют такую же последовательность реакций, как описанная в примере 41, и получают названное в заголовке соединение.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,21 (д, $J=4,0$ Гц, 1H), 8,10 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,03 (дд, $J=7,0$ Гц & 2,0 Гц, 2H), 5,37 (с, 1H), 4,85-4,82 (м, 2H), 4,21 (т, $J=4,5$ Гц, 2H), 3,80 (т, $J=4,5$ Гц, 2H), 3,49 (с, 3H), 3,06-2,83 (м, 8H), 2,38-2,31 (м, 2H), 1,95-1,92 (м, 3H), 1,77-1,51 (м, 10H) м.д.

^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 174,1, 160,7, 158,3, 150,9, 150,8, 150,7, 148,5, 146,3, 146,1, 130,6, 130,5, 126,8, 114,5, 70,9, 67,3, 59,4, 59,2, 53,1, 47,6, 46,1, 44,5, 44,2, 44,1, 39,3, 36,1, 28,9, 28,6, 25,1, 24,3, 24,2 м.д.

Чистота по ЖХМС >99% (214 и 254 нм); время удерживания 1,33 мин; ($\text{M}+\text{H}^+$) 512,3.

Пример 57.

1-(5-Фтор-4-(4-(2-метоксиэтокси)фенил)пиримидин-2-ил)-N-(3-метилхиноклидин-3-ил)пиперидин-4-карбоксамид.

Заменяя 2,4-дихлорпиримидин на 2,4-дихлор-5-фторпиримидин, 4-фторфенилбороновую кислоту на (4-(2-метоксиэтокси)фенил)бороновую кислоту и промежуточное соединение 5 на промежуточное соединение 1, используют такую же последовательность реакций, как описанная в примере 41, и получают названное в заголовке соединение.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,09 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,53 (дд, $J=8,8$ Гц & 1,6 Гц, 2H), 7,02 (дд, $J=7,2$ Гц & 2,0 Гц, 2H), 6,68 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 5,61 (шир.с, 1H), 4,30-4,17 (м, 4H), 3,80-3,78 (м, 2H), 3,48 (с, 3H), 3,07-2,83 (м, 8H), 2,32-2,18 (м, 2H), 1,94-1,50 (м, 11H) м.д.

^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3) δ 174,3, 159,3, 156,7, 152,2, 137,8, 137,6, 135,5, 135,3, 130,0, 126,8, 114,7, 107,4, 70,9, 67,4, 63,0, 59,2, 52,9, 46,6, 46,4, 46,0, 43,9, 30,9, 30,1, 28,5, 28,4, 24,3, 22,8, 22,3 м.д.

Чистота по ЖХМС >99% (214 и 254 нм); время удерживания 1,27 мин; (M+H⁺) 497,3.

Пример 58.

1-(5-Фтор-4-(4-((2-метоксиэтокси)метил)фенил)пиримидин-2-ил)-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперидин-4-карбоксамид.

Заменяя 2,4-дихлорпиримидин на 2,4-дихлор-5-фторпиримидин и 4-фторфенилбороновую кислоту на 2-(4-((2-метоксиэтокси)метил)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан, используют такую же последовательность реакций, как описанная в примере 41, и получают названное в заголовке соединение.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,23 (д, J=3,6 Гц, 1H), 8,06 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,46 (д, J=8,3 Гц, 2H), 5,49 (с, 1H), 4,87-4,77 (м, 2H), 4,64 (с, 2H), 3,67-3,62 (м, 2H), 3,62-3,57 (м, 2H), 3,41 (с, 3H), 3,10-2,80 (м, 8H), 2,44-2,30 (м, 2H), 1,97-1,45 (м, 13H) м.д.

Чистота по УР-ЖХМС 99,1% (214 и 254 нм); время удерживания 0,89 мин; (M+H⁺) 526,4.

Пример 59.

1-(5-Фтор-4-(4-((2-метоксиэтокси)метил)фенил)пиримидин-2-ил)-N-(3-метилхинуклидин-3-ил)пиперидин-4-карбоксамид.

Заменяя 2,4-дихлорпиримидин на 2,4-дихлор-5-фторпиримидин, 4-фторфенилбороновую кислоту на 2-(4-((2-метоксиэтокси)метил)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан и промежуточное соединение 5 на промежуточное соединение 1, используют такую же последовательность реакций, как описанная в примере 41, и получают названное в заголовке соединение.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,23 (д, J=3,6 Гц, 1H), 8,06 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,46 (д, J=8,3 Гц, 2H), 5,43 (с, 1H), 4,86-4,78 (м, 2H), 4,64 (с, 2H), 3,67-3,62 (м, 2H), 3,62-3,57 (м, 2H), 3,41 (с, 3H), 3,00-2,88 (м, 4H), 2,88-2,71 (м, 4H), 2,38-2,28 (м, 1H), 2,16-2,11 (м, 1H), 1,96-1,86 (м, 2H), 1,82-1,66 (м, 2H), 1,57-1,38 (м, 5H) м.д.

Чистота по УР-ЖХМС >99,9% (214 и 254 нм); время удерживания 0,87 мин; (M+H⁺) 512,4.

Пример 60.

1-(5-Фтор-4-(4-(метоксиметил)фенил)пиримидин-2-ил)-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперидин-4-карбоксамид.

Заменяя 2,4-дихлорпиримидин на 2,4-дихлор-5-фторпиримидин и 4-фторфенилбороновую кислоту на 2-(4-(метоксиметил)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан, используют такую же последовательность реакций, как описанная в примере 41, и получают названное в заголовке соединение.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,26 (д, J=3,5 Гц, 1H), 8,09 (д, J=7,5 Гц, 2H), 7,48 (д, J=8,5 Гц, 2H), 5,44 (с, 1H), 4,86-4,83 (м, 2H), 4,55 (с, 2H), 3,44 (с, 3H), 3,09-2,83 (м, 8H), 2,42-2,18 (м, 2H), 1,98-1,93 (м, 3H), 1,83-1,51 (м, 10H) м.д. ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃) δ 174,1, 158,4, 151,2, 151,1, 150,9, 148,4, 146,7, 146,4, 140,9, 133,5, 133,4, 129,0, 127,5, 74,2, 59,4, 58,2, 53,1, 47,7, 46,0, 44,5, 44,1, 39,0, 36,0, 30,9, 28,8, 28,6, 25,1, 24,1, 23,9 м.д.

Чистота по ЖХМС >99% (214 и 254 нм); время удерживания 1,40 мин; (M+H⁺) 482,2.

Пример 61.

1-(5-Фтор-4-(4-(метоксиметил)фенил)пиримидин-2-ил)-N-(3-метилхинуклидин-3-ил)пиперидин-4-карбоксамид.

Заменяя 2,4-дихлорпиримидин на 2,4-дихлор-5-фторпиримидин, 4-фторфенилбороновую кислоту на 2-(4-(метоксиметил)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан и промежуточное соединение 5 на промежуточное соединение 1, используют такую же последовательность реакций, как описанная в примере 41, и получают названное в заголовке соединение.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,26 (д, J=3,5 Гц, 1H), 8,09 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,47 (д, J=8,5 Гц, 2H), 5,58 (шир.с, 1H), 4,86-4,83 (м, 2H), 4,55 (с, 2H), 3,44 (с, 3H), 3,01-2,84 (м, 8H), 2,40-2,22 (м, 2H), 1,94-1,92 (м, 2H), 1,80-1,48 (м, 9H) м.д.

¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃) δ 174,3, 158,3, 151,2, 151,1, 150,9, 148,4, 146,7, 146,4, 140,9, 133,4, 129,0, 128,9, 127,5, 74,2, 63,2, 58,2, 52,9, 46,6, 46,4, 44,2, 44,1, 30,9, 30,1, 28,7, 28,6, 24,3, 22,9, 22,4 м.д.

Чистота по УР-ЖХМС >99,9% (214 и 254 нм); время удерживания 1,38 мин; (M+H⁺) 468,3.

Пример 62.

1-(5-Фтор-4-(4-(3-метоксипропокси)фенил)пиримидин-2-ил)-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперидин-4-карбоксамид.

Заменяя 2,4-дихлорпиримидин на 2,4-дихлор-5-фторпиримидин и 4-фенилбороновую кислоту на 2-(4-(3-метоксипропокси)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан, используют такую же последовательность реакций, как описанная в примере 41, и получают названное в заголовке соединение.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,17 (д, J=3,8 Гц, 1H), 8,06 (д, J=9,0 Гц, 2H), 6,97 (д, J=9,0 Гц, 2H), 5,65 (с, 1H), 4,85-4,75 (м, 2H), 4,12 (т, J=6,3 Гц, 2H), 3,57 (т, J=6,3 Гц, 2H), 3,36 (с, 3H), 3,18-2,89 (м, 8H), 2,52-2,46 (м, 1H), 2,45-2,35 (м, 1H), 2,12-2,01 (м, 2H), 2,01-1,53 (м, 10H), 1,47 (с, 3H) м.д.

Чистота по УР-ЖХМС >99,9% (214 и 254 нм); время удерживания 0,96 мин; (M+H⁺) 526,3.

Пример 63.

1-(5-Фтор-4-(4-(3-метоксипропокси)фенил)пиримидин-2-ил)-N-(3-метилхинуклидин-3-ил)пиперидин-4-карбоксамид.

Заменяя 2,4-дихлорпиримидин на 2,4-дихлор-5-фторпиримидин, 4-фторфенилбороновую кислоту на 2-(4-(3-метоксипропокси)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан и промежуточное соединение 5 на промежуточное соединение 1, используют такую же последовательность реакций, как описанная в примере 41, и получают названное в заголовке соединение.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,19 (д, $J=3,8$ Гц, 1H), 8,07 (д, $J=8,9$ Гц, 2H), 6,98 (д, $J=8,9$ Гц, 2H), 5,38 (с, 1H), 4,85-4,77 (м, 2H), 4,13 (т, $J=6,3$ Гц, 2H), 3,57 (т, $J=6,3$ Гц, 2H), 3,36 (с, 3H), 3,00-2,88 (м, 4H), 2,88-2,71 (м, 4H), 2,37-2,27 (м, 1H), 2,16-2,04 (м, 3H), 1,96-1,86 (м, 2H), 1,82-1,65 (м, 4H), 1,56-1,38 (м, 5H) м.д.

Чистота по УР-ЖХМС >99,9% (214 и 254 нм); время удерживания 0,95 мин; ($\text{M}+\text{H}^+$) 512,3.

Пример 64.

1-(4-(3,4-Дифторфенил)пиримидин-2-ил)-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперидин-4-карбоксамид.

Заменяя 4-фторфенилбороновую кислоту на 3,4-дифенилбороновую кислоту, используют такую же последовательность реакций, как описанная в примере 41, и получают названное в заголовке соединение.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,39 (д, $J=5,0$ Гц, 1H), 7,94-7,93 (м, 1H), 7,78-7,77 (м, 1H), 7,27-7,24 (м, 1H), 6,87 (д, $J=5,0$ Гц, 1H), 5,44 (шир., 1H), 4,96-4,93 (м, 2H), 3,06-2,87 (м, 8H), 2,41-2,39 (м, 2H), 1,97-1,52 (м, 13H) м.д.

^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 174,1, 162,1, 161,7, 158,9, 152,9, 152,8, 151,6, 151,5, 150,9, 150,8, 149,7, 149,6, 134,9, 123,2, 123,1, 117,4, 117,3, 117,1, 116,2, 116,0, 105,0, 59,4, 53,0, 47,6, 46,0, 44,5, 43,7, 43,5, 39,0, 36,0, 28,9, 28,7, 25,1, 24,1, 23,9 м.д.

Чистота по ЖХМС >99% (214 и 254 нм); время удерживания 1,23 мин; ($\text{M}+\text{H}^+$) 456,2.

Пример 65.

1-(4-(3,5-Дифторфенил)пиримидин-2-ил)-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперидин-4-карбоксамид.

Заменяя 4-фторфенилбороновую кислоту на 3,5-дифенилбороновую кислоту, используют такую же последовательность реакций, как описанная в примере 41, и получают названное в заголовке соединение.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,42 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 7,60-7,57 (м, 2H), 6,95-6,90 (м, 1H), 6,87 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 5,49 (с, 1H), 4,96-4,93 (м, 2H), 3,06-2,87 (м, 8H), 2,44-2,37 (м, 2H), 1,99-1,93 (м, 3H), 1,94-1,52 (м, 10H) м.д.

^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 174,1, 164,3, 164,2, 162,3, 162,2, 161,8, 161,7, 158,9, 141,3, 141,2, 109,9, 109,7, 105,7, 105,5, 105,3, 59,4, 53,0, 47,6, 46,0, 44,4, 43,5, 39,0, 36,0, 28,9, 28,6, 25,1, 24,1, 23,9 м.д.

Чистота по ЖХМС >99% (214 и 254 нм); время удерживания 2,00 мин; ($\text{M}+\text{H}^+$) 456,3.

Пример 66.

1-(4-(4-(2-Метоксиэтокси)фенил)пиримидин-2-ил)-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперидин-4-карбоксамид.

Заменяя 4-фторфенилбороновую кислоту на 4-(2-метоксиэтокси)фенилбороновую кислоту, используют такую же последовательность реакций, как описанная в примере 41, и получают названное в заголовке соединение.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,33-8,32 (д, $J=5,0$ Гц, 1H), 8,02 (д, $J=9,0$ Гц, 2H), 7,01 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 6,88 (д, $J=5,0$ Гц, 1H), 5,37 (с, 1H), 4,98-4,95 (м, 2H), 4,20 (т, $J=5,0$ Гц, 2H), 3,79 (т, $J=5,0$ Гц, 2H), 3,48 (с, 3H), 3,01-2,83 (м, 8H), 2,38-2,36 (м, 2H), 1,96-1,93 (м, 3H), 1,78-1,50 (м, 10H) м.д.

^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 174,1, 163,8, 161,8, 160,8, 158,0, 130,3, 128,4, 114,6, 104,9, 70,9, 67,4, 59,4, 59,2, 53,1, 47,6, 46,1, 44,7, 43,5, 39,3, 36,1, 28,9, 28,7, 25,1, 24,3, 24,2 м.д.

Чистота по ЖХМС >99% (214 и 254 нм); время удерживания 1,13 мин; ($\text{M}+\text{H}^+$) 494,3.

Пример 67.

1-(4-(4-(3-Метоксипропокси)фенил)пиримидин-2-ил)-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперидин-4-карбоксамид.

Заменяя 4-фторфенилбороновую кислоту на 2-(4-(3-метоксипропокси)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан, используют такую же последовательность реакций, как описанная в примере 41, и получают названное в заголовке соединение.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,34 (д, $J=5,0$ Гц, 1H), 8,03 (д, $J=9,0$ Гц, 2H), 7,00 (д, $J=9,0$ Гц, 2H), 6,89 (д, $J=5,0$ Гц, 1H), 5,38 (с, 1H), 4,99-4,96 (м, 2H), 4,14 (т, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,60 (т, $J=5,0$ Гц, 2H), 3,39 (с, 3H), 3,02-2,83 (м, 8H), 2,39-2,36 (м, 2H), 2,11-2,08 (м, 2H), 1,98-1,52 (м, 13H) м.д.

^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 174,1, 163,9, 161,8, 161,0, 158,0, 130,1, 128,5, 114,5, 104,9, 69,1, 65,0, 59,4, 58,7, 53,1, 47,6, 46,1, 44,7, 43,5, 39,2, 36,1, 29,6, 29,0, 28,8, 25,1, 24,3, 24,1 м.д.

Чистота по ЖХМС >99% (214 и 254 нм); время удерживания 1,28 мин; ($\text{M}+\text{H}^+$) 508,3.

Пример 68.

1-(4'-(2-Метоксиэтокси)[1,1'-бифенил]-3-ил)-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперидин-4-карбоксамид.

Заменяя 4-фторфенилбороновую кислоту на 4-(2-метоксиэтокси)фенилбороновую кислоту и промежуточное соединение 1 на промежуточное соединение 5, используют такую же последовательность реакций, как описанная в примере 33, и получают названное в заголовке соединение.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,52 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,31 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,12 (т, J=2,0 Гц, 1H), 7,05 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,01 (д, J=8,5 Гц, 2H), 6,92 (дд, J=8,0 Гц & 2,0 Гц, 1H), 5,38 (с, 1H), 4,20-4,17 (м, 2H), 3,81-3,79 (м, 4H), 3,49 (с, 3H), 3,01-2,79 (м, 8H), 2,40 (м, 1H), 2,25-2,20 (м, 1H), 1,97-1,53 (м, 13H) м.д.

¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 174,2, 158,3, 151,9, 141,8, 134,5, 129,4, 128,2, 118,5, 115,3, 115,1, 114,8, 71,1, 67,4, 59,4, 59,2, 53,1, 49,6, 49,5, 47,6, 46,1, 44,1, 39,2, 36,1, 29,1, 28,9, 25,1, 24,3, 24,2 м.д.

Чистота по ЖХМС >99% (214 и 254 нм); время удерживания 1,19 мин; (M+H⁺) 492,3.

Пример 69.

1-(4'-(2-Метоксиэтокси)метил)[1,1'-бифенил]-3-ил)-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперидин-4-карбоксамид.

Заменяя 4-фторфенилбороновую кислоту на 2-(4-(2-метоксипропокси)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан и промежуточное соединение 1 на промежуточное соединение 5, используют такую же последовательность реакций, как описанная в примере 33, и получают названное в заголовке соединение.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,38 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,04 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,47 (д, J=8,0 Гц, 2H), 6,95 (д, J=5,5 Гц, 1H), 5,46 (с, 1H), 4,99-4,96 (м, 2H), 4,66 (с, 2H), 3,66-3,60 (м, 4H), 3,43 (с, 3H), 3,05-2,84 (м, 8H), 2,42-2,37 (м, 2H), 1,97-1,95 (м, 3H), 1,94-1,51 (м, 10H) м.д.

¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 174,2, 164,1, 161,8, 158,3, 140,7, 137,1, 127,9, 127,1, 105,5, 72,9, 72,0, 69,4, 59,4, 59,1, 53,1, 47,7, 46,0, 44,6, 43,5, 38,9, 36,0, 31,0, 29,0, 28,7, 25,1, 24,0, 23,9 м.д.

Чистота по ЖХМС >98% (214 и 254 нм); время удерживания 1,29 мин; (M+H⁺) 508,3.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,60-7,58 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,44 (т, J=7,6 Гц, 2H), 7,37-7,32 (м, 2H), 7,15 (с, 1H), 7,10-7,08 (д, J=7,2 Гц, 1H), 6,96-6,94 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,46 (с, 1H), 3,83-3,80 (м, 2H), 3,08-2,78 (м, 8H), 2,41 (м, 1H), 2,24-2,21 (м, 1H), 2,01-1,52 (м, 13H) м.д.

Чистота по ЖХМС >95% (214 и 254 нм); время удерживания 1,38 мин; (M+H⁺) 418,3.

Пример 70.

1-(4-(4-(Метоксиметил)фенил)пиримидин-2-ил)-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперидин-4-карбоксамид.

Заменяя 4-фторфенилбороновую кислоту на 2-(4-(метоксиметил)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан, используют такую же последовательность реакций, как описанная в примере 41, и получают названное в заголовке соединение.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,37 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,04 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,44 (д, J=8,0 Гц, 2H), 6,94 (д, J=5,0 Гц, 1H), 5,39 (с, 1H), 4,99-4,96 (м, 2H), 4,54 (с, 2H), 3,43 (с, 3H), 3,02-2,85 (м, 8H), 2,39-2,37 (м, 2H), 1,96-1,51 (м, 13H) м.д.

¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 174,1, 164,1, 161,8, 158,3, 140,7, 137,1, 127,7, 127,0, 105,5, 74,2, 59,4, 58,2, 53,1, 47,6, 46,1, 44,6, 43,5, 39,2, 36,1, 29,0, 28,7, 25,1, 24,2, 24,1 м.д.

Чистота по ЖХМС >99% (214 и 254 нм); время удерживания 1,82 мин; (M+H⁺) 464,4.

Пример 71.

1-(4-(4-(2-Фторэтокси)фенил)пиримидин-2-ил)-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперидин-4-карбоксамид.

Заменяя 4-фторфенилбороновую кислоту на 2-(4-(2-фторэтокси)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан, используют такую же последовательность реакций, как описанная в примере 41, и получают названное в заголовке соединение.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,34 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,04 (д, J=9,0 Гц, 2H), 7,02 (д, J=9,0 Гц, 2H), 6,89 (д, J=5,5 Гц, 1H), 5,36 (с, 1H), 4,98-4,95 (м, 2H), 4,86-4,74 (дт, J=48 Гц & 4,0 Гц, 1H), 4,33-4,26 (дт, J=27 Гц & 4,0 Гц, 1H), 3,03-2,83 (м, 8H), 2,39-2,36 (м, 2H), 1,97-1,51 (м, 13H) м.д.

¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 174,1, 163,7, 161,8, 160,4, 158,1, 130,8, 128,5, 114,6, 104,9, 82,5, 81,1, 67,2, 67,1, 59,4, 53,1, 47,6, 46,1, 44,7, 43,5, 39,3, 36,1, 29,0, 28,7, 25,1, 24,3, 24,2 м.д.

Чистота по ЖХМС >99% (214 и 254 нм); время удерживания 1,47 мин; (M+H⁺) 482,2.

Пример 72.

1-(4-(4-(3-Метоксипропокси)фенил)пиримидин-2-ил)-N-(хинуклидин-3-ил)пиперидин-4-карбоксамид.

Заменяя 4-фторфенилбороновую кислоту на 2-(4-(3-метоксипропокси)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан и промежуточное соединение 5 на хинуклидин-3-амин, используют такую же последовательность реакций, как описанная в примере 41, и получают названное в заголовке соединение.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,34 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,03 (д, J=9,0 Гц, 2H), 7,00 (д, J=9,0 Гц, 2H), 6,89 (д, J=5,0 Гц, 1H), 6,14 (шир.с, 1H), 4,99 (д, J=13,0 Гц, 2H), 4,16 (т, J=6,5 Гц, 2H), 4,07 (м, 1H), 3,61 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,40-3,37 (м, 4H), 3,08-2,71 (м, 7H), 2,50-2,46 (м, 1H), 2,11-1,56 (м, 11H) м.д.

¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃) δ 174,8, 163,8, 161,7, 161,1, 158,0, 130,0, 128,4, 114,5, 104,8, 69,1, 64,9, 58,7, 55,3, 47,3, 46,6, 46,0, 43,8, 43,5, 30,9, 29,6, 28,9, 28,6, 25,4, 25,1, 19,7 м.д.

Чистота по ЖХМС >99% (214 и 254 нм); время удерживания 1,26 мин; (M+H⁺) 480,3.

Пример 73.

1-(4-(4-(Метоксиметил)фенил)пиримидин-2-ил)-N-(3-метилхинуклидин-3-ил)пиперидин-4-карбоксамид.

Заменяя 4-фторфенилбороновую кислоту на 2-(4-(метоксиметил)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан и промежуточное соединение 5 на промежуточное соединение 1, используют такую же последовательность реакций, как описанная в примере 41, и получают названное в заголовке соединение.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,36-8,34 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,02 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,43 (д, J=8,0 Гц, 2H), 6,92 (д, J=5,2 Гц, 1H), 5,45 (с, 1H), 4,95 (д, J=13,2 Гц, 2H), 4,52 (с, 2H), 3,41 (с, 3H), 3,00-2,76 (м, 8H), 2,40-2,35 (м, 1H), 2,15-2,13 (м, 1H), 1,95-1,47 (м, 11H) м.д.

¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃) δ 174,3, 164,1, 161,8, 158,3, 140,7, 137,1, 127,8, 127,1, 105,5, 74,3, 63,4, 58,2, 52,9, 46,6, 46,4, 44,4, 43,5, 30,3, 28,8, 28,7, 24,4, 23,1, 22,5 м.д.

Чистота по ЖХМС >96% (214 и 254 нм); время удерживания 1,25 мин; (M+H⁺) 450,3.

Пример 74.

1-(4-(4-((2-Метоксиэтокси)метил)фенил)пиримидин-2-ил)-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперидин-4-карбоксамид.

Заменяя 4-фторфенилбороновую кислоту на 2-(4-((2-метоксиэтокси)метил)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан, используют такую же последовательность реакций, как описанная в примере 41, и получают названное в заголовке соединение.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,38 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,04 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,47 (д, J=8,0 Гц, 2H), 6,95 (д, J=5,5 Гц, 1H), 5,46 (с, 1H), 4,99-4,96 (м, 2H), 4,66 (с, 2H), 3,66-3,60 (м, 4H), 3,43 (с, 3H), 3,05-2,84 (м, 8H), 2,42-2,37 (м, 2H), 1,97-1,95 (м, 3H), 1,94-1,51 (м, 10H) м.д.

¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 174,2, 164,1, 161,8, 158,3, 140,7, 137,1, 127,9, 127,1, 105,5, 72,9, 72,0, 69,4, 59,4, 59,1, 53,1, 47,7, 46,0, 44,6, 43,5, 38,9, 36,0, 31,0, 29,0, 28,7, 25,1, 24,0, 23,9 м.д.

Чистота по ЖХМС >98% (214 и 254 нм); время удерживания 1,29 мин; (M+H⁺) 508,3.

Пример 75.

4-Фтор-1-(4-(4-(метоксиметил)фенил)пиримидин-2-ил)-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперидин-4-карбоксамид.

Заменяя 4-фторфенилбороновую кислоту на 2-(4-(метоксиметил)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан и этилпиперидин-4-карбоксилат на гидрохлорид этил-4-фторпиперидин-4-карбоксилата, используют такую же последовательность реакций, как описанная в примере 41, и получают названное в заголовке соединение.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,36 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,01 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,42 (д, J=8,0 Гц, 2H), 6,94 (д, J=5,6 Гц, 1H), 6,35 (м, 1H), 4,89-4,85 (м, 2H), 4,51 (с, 2H), 3,40 (с, 3H), 3,31-3,25 (м, 2H), 3,04-2,83 (м, 6H), 2,34-2,21 (м, 4H), 1,95-1,61 (м, 10H) м.д.

¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃) δ 171,1, 170,9, 164,1, 161,7, 158,3, 140,7, 140,0, 127,8, 127,1, 105,8, 96,2 (д, J=185,6 Гц), 74,2, 59,3, 58,2, 53,1, 47,6, 46,0, 39,2, 39,0, 36,2, 32,2, 32,0, 31,7, 25,0, 24,3, 24,1 м.д.

Чистота по ЖХМС >97% (214 и 254 нм); время удерживания 1,37 мин; (M+H⁺) 482,2.

Пример 76.

4-Фтор-1-(4-(4-(3-метоксипропокси)фенил)пиримидин-2-ил)-N-(3-метилхинуклидин-3-ил)пиперидин-4-карбоксамид.

Заменяя 4-фторфенилбороновую кислоту на 2-(4-(3-метоксипропокси)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан, этилпиперидин-4-карбоксилат на гидрохлорид этил-4-фторпиперидин-4-карбоксилата и промежуточное соединение 5 на промежуточное соединение 1, используют такую же последовательность реакций, как описанная в примере 41, и получают названное в заголовке соединение.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,33 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,01 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,98 (д, J=9,2 Гц, 2H), 6,91 (д, J=5,2 Гц, 1H), 6,39 (д, J=6,4 Гц, 1H), 4,89-4,85 (м, 2H), 4,13 (т, J=6,4 Гц, 2H), 3,59 (т, J=6,4 Гц, 2H), 3,38 (с, 3H), 3,01-3,26 (м, 2H), 3,05-2,82 (м, 6H), 2,31-2,05 (м, 6H), 1,86-1,51 (м, 8H) м.д.

¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃) δ 171,4, 171,2, 163,9, 161,7, 161,1, 158,0, 130,0, 128,5, 114,5, 105,2, 97,1, 69,1, 64,9, 63,0, 58,7, 52,7, 46,5, 46,4, 39,3, 32,1, 32,0, 31,9, 31,8, 30,1, 29,6, 24,2, 22,8, 22,3 м.д.

Чистота по ЖХМС >96% (214 и 254 нм); время удерживания 1,54 мин; (M+H⁺) 512,3.

Пример 77.

4-Фтор-1-(5-фтор-4-(4-((2-метоксиэтокси)метил)фенил)пиримидин-2-ил)-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперидин-4-карбоксамид.

Заменяя 4-фторфенилбороновую кислоту на 2-(4-((2-метоксиэтокси)метил)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан, этилпиперидин-4-карбоксилат на гидрохлорид этил-4-фторпиперидин-4-карбоксилата и 2,4-дихлорпиримидин на 2,4-дихлор-5-фторпиримидин, используют такую же последовательность реакций, как описанная в примере 41, и получают названное в заголовке соединение.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,24 (д, J=3,6 Гц, 1H), 8,05 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,46 (д, J=8,2 Гц, 2H), 6,34 (д, J=7,2 Гц, 1H), 4,75-4,72 (м, 2H), 4,65 (с, 2H), 3,66-3,58 (м, 4H), 3,41 (с, 3H), 3,31-3,24 (м, 2H), 3,05-2,85 (м, 6H), 2,35-2,17 (м, 3H), 1,96-1,50 (м, 11H) м.д.

¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃) δ 171,1, 170,9, 158,2, 151,3, 146,8, 140,9, 133,3, 129,0, 127,6, 97,0, 72,8,

72,0, 69,5, 59,3, 59,1, 53,0, 47,6, 46,0, 39,9, 38,8, 36,2, 35,1, 31,8, 31,7, 25,0, 24,2, 24,0 м.д.

Чистота по ЖХМС >99% (214 и 254 нм); время удерживания 1,57 мин; (M+H⁺) 544,3.

Пример 78.

4-Фтор-1-(5-фтор-4-(4-((2-метоксиэтокси)метил)фенил)пиримидин-2-ил)-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперидин-4-карбоксамид (отдельный энантиомер А).

Заменяя 4-фторфенилбороновую кислоту на 2-(4-((2-метоксиэтокси)метил)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан, этилпиперидин-4-карбоксилат на гидрохлорид этил-4-фторпиперидин-4-карбоксилата, 2,4-дихлорпиримидин на 2,4-дихлор-5-фторпиримидин и промежуточное соединение 5 на промежуточное соединение 9, используют такую же последовательность реакций, как описанная в примере 41, и получают названное в заголовке соединение.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,24 (д, J=3,5 Гц, 1H), 8,05 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,46 (д, J=8,4 Гц, 2H), 6,34 (д, J=7,3 Гц, 1H), 4,78-4,70 (м, 2H), 4,65 (с, 2H), 3,67-3,63 (м, 2H), 3,62-3,57 (м, 2H), 3,41 (с, 3H), 3,33-3,22 (м, 2H), 3,09-2,78 (м, 6H), 2,36-2,10 (м, 3H), 2,00-1,70 (м, 6H), 1,67-1,46 (м, 5H) м.д.

Чистота по УР-ЖХМС >99,9% (214 и 254 нм); время удерживания 0,92 мин; (M+H⁺) 544,5.

Пример 79.

4-Фтор-1-(5-фтор-4-(4-((2-метоксиэтокси)метил)фенил)пиримидин-2-ил)-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперидин-4-карбоксамид (отдельный энантиомер В).

Заменяя 4-фторфенилбороновую кислоту на 2-(4-((2-метоксиэтокси)метил)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан, этилпиперидин-4-карбоксилат на гидрохлорид этил-4-фторпиперидин-4-карбоксилата, 2,4-дихлорпиримидин на 2,4-дихлор-5-фторпиримидин и промежуточное соединение 5 на промежуточное соединение 10, используют такую же последовательность реакций, как описанная в примере 41, и получают названное в заголовке соединение.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,24 (д, J=3,5 Гц, 1H), 8,05 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,46 (д, J=8,4 Гц, 2H), 6,34 (д, J=7,3 Гц, 1H), 4,78-4,70 (м, 2H), 4,65 (с, 2H), 3,67-3,63 (м, 2H), 3,62-3,57 (м, 2H), 3,41 (с, 3H), 3,33-3,22 (м, 2H), 3,09-2,78 (м, 6H), 2,36-2,10 (м, 3H), 2,00-1,70 (м, 6H), 1,67-1,46 (м, 5H) м.д.

Чистота по УР-ЖХМС >99,9% (214 и 254 нм); время удерживания 0,92 мин; (M+H⁺) 544,5.

Пример 80.

4-Фтор-1-(4-(4-(метоксиметил)фенил)пиримидин-2-ил)-N-(3-метилхиноклидин-3-ил)пиперидин-4-карбоксамид.

Заменяя 4-фторфенилбороновую кислоту на 2-(4-(метоксиметил)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан, этилпиперидин-4-карбоксилат на гидрохлорид этил-4-фторпиперидин-4-карбоксилата и промежуточное соединение 5 на промежуточное соединение 1, используют такую же последовательность реакций, как описанная в примере 41, и получают названное в заголовке соединение.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,40 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,05 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,45 (д, J=8,0 Гц, 2H), 6,98 (д, J=4,5 Гц, 1H), 6,44 (д, J=7,0 Гц, 1H), 4,90 (д, J=13,5 Гц, 2H), 4,55 (с, 2H), 3,44 (с, 3H), 3,31 (т, J=13,0 Гц, 2H), 3,08-2,88 (м, 6H), 2,34-2,20 (м, 5H), 1,91-1,53 (м, 7H) м.д.

¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 171,4, 171,3, 164,2, 161,7, 158,4, 140,7, 137,0, 127,8, 127,1, 105,9, 96,9, 95,4, 74,2, 62,6, 58,2, 52,7, 46,4, 46,2, 39,3, 32,1, 31,9, 31,8, 31,0, 30,1, 24,2, 22,6, 22,0 м.д.

Чистота по ЖХМС >97% (214 и 254 нм); время удерживания 1,50 мин; (M+H⁺) 468,3.

Пример 81.

(S)-4-Фтор-1-(4-(4-(метоксиметил)фенил)пиримидин-2-ил)-N-(3-метилхиноклидин-3-ил)пиперидин-4-карбоксамид.

Заменяя 4-фторфенилбороновую кислоту на 2-(4-(метоксиметил)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан, этилпиперидин-4-карбоксилат на гидрохлорид этил-4-фторпиперидин-4-карбоксилата и промежуточное соединение 5 на промежуточное соединение 11, используют такую же последовательность реакций, как описанная в примере 41, и получают названное в заголовке соединение.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,39 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,04 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,45 (д, J=8,5 Гц, 2H), 6,97 (д, J=5,5 Гц, 1H), 6,40 (д, J=6,5 Гц, 1H), 4,90-4,87 (м, 2H), 4,54 (с, 2H), 3,43 (с, 3H), 3,34-3,28 (м, 2H), 3,02-2,82 (м, 6H), 2,34-2,20 (м, 5H), 1,91-1,51 (м, 7H) м.д.

¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 171,3, 171,2, 164,2, 161,7, 158,3, 140,7, 137,0, 127,8, 127,1, 105,9, 96,9, 95,4, 74,2, 63,2, 58,2, 52,8, 46,6, 46,4, 39,3, 32,1, 32,0, 31,9, 31,8, 30,1, 24,2, 23,0, 22,4 м.д.

Чистота по ЖХМС >99% (214 и 254 нм); время удерживания 1,38 мин; (M+H⁺) 468,2.

Пример 82.

4-Фтор-1-(4-(4-(3-метоксипропокси)фенил)пиримидин-2-ил)-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперидин-4-карбоксамид.

Заменяя 4-фторфенилбороновую кислоту на 2-(4-(3-метоксипропокси)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан и этилпиперидин-4-карбоксилат на гидрохлорид этил-4-фторпиперидин-4-карбоксилата, используют такую же последовательность реакций, как описанная в примере 41, и получают названное в заголовке соединение.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,33 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,01 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,98 (д, J=8,4 Гц, 2H), 6,91 (д, J=5,2 Гц, 1H), 6,36 (д, J=7,6 Гц, 1H), 4,89-4,86 (м, 2H), 4,13 (т, J=6,4 Гц, 2H), 3,59 (т, J=6,4 Гц, 2H), 3,38

(с, 3H), 3,32-3,26 (м, 2H), 3,05-2,91 (м, 6H), 2,41-1,59 (м, 16H) м.д.

¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃) δ 171,3, 171,1, 163,9, 161,7, 161,1, 158,0, 129,9, 128,5, 114,5, 105,2, 97,2, 69,1, 64,9, 59,2, 58,7, 52,8, 47,5, 45,9, 39,3, 38,2, 36,0, 32,2, 32,0, 31,9, 31,7, 29,6, 25,0, 23,6, 23,4, 23,3 м.д.

Чистота по УР-ЖХМС >96% (214 и 254 нм); время удерживания 1,57 мин; (M+H⁺) 526,4.

Пример 83.

4-Фтор-1-(4-(4-((2-метоксиэтокси)метил)фенил)пиримидин-2-ил)-N-(3-метилхинуклидин-3-ил)пиперидин-4-карбоксамид.

Заменяя 4-фторфенилбороновую кислоту на 2-(4-((2-метоксиэтокси)метил)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан, этилпиперидин-4-карбоксилат на гидрохлорид этил-4-фторпиперидин-4-карбоксилата и промежуточное соединение 5 на промежуточное соединение 1, используют такую же последовательность реакций, как описанная в примере 41, и получают названное в заголовке соединение.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,39 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,04 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,47 (д, J=8,0 Гц, 2H), 6,97 (д, J=5,0 Гц, 1H), 6,39 (д, J=7,5 Гц, 1H), 4,89 (д, J=13,0 Гц, 2H), 4,66 (с, 2H), 3,67-3,60 (м, 4H), 3,43 (с, 3H), 3,30 (т, J=12,0 Гц, 2H), 2,97-2,83 (м, 6H), 2,35-2,19 (м, 3H), 1,91-1,51 (м, 9H) м.д.

¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 171,3, 171,2, 164,2, 161,7, 158,4, 140,7, 137,0, 127,9, 127,1, 105,9, 96,9, 95,4, 72,9, 72,0, 69,4, 63,2, 59,1, 52,8, 46,5, 46,4, 39,3, 32,1, 32,0, 31,9, 31,8, 31,0, 30,1, 24,2, 23,0, 22,4 м.д.

Чистота по ЖХМС >99% (214 и 254 нм); время удерживания 1,34 мин; (M+H⁺) 512,3.

Пример 84.

(S)-4-Фтор-1-(4-(4-((2-метоксиэтокси)метил)фенил)пиримидин-2-ил)-N-(3-метилхинуклидин-3-ил)пиперидин-4-карбоксамид.

Заменяя 4-фторфенилбороновую кислоту на 2-(4-((2-метоксиэтокси)метил)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан, этилпиперидин-4-карбоксилат на гидрохлорид этил-4-фторпиперидин-4-карбоксилата и промежуточное соединение 5 на промежуточное соединение 11, используют такую же последовательность реакций, как описанная в примере 41, и получают названное в заголовке соединение.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,38 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,03 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,46 (д, J=8,0 Гц, 2H), 6,96 (д, J=5,5 Гц, 1H), 6,41 (д, J=7,0 Гц, 1H), 4,88 (м, 2H), 4,65 (с, 2H), 3,67-3,59 (м, 4H), 3,42 (с, 3H), 3,33-3,27 (м, 2H), 3,03-2,81 (м, 6H), 2,33-2,20 (м, 4H), 1,92-1,85 (м, 3H), 1,59-1,49 (м, 5H) м.д.

¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃) δ 171,4, 171,2, 164,2, 161,7, 158,3, 140,8, 137,0, 127,8, 127,1, 105,9, 96,9, 95,4, 72,9, 72,0, 69,4, 63,1, 59,1, 52,8, 46,5, 46,4, 39,3, 32,1, 32,0, 31,9, 31,8, 30,1, 24,2, 22,9, 22,3 м.д.

Чистота по ЖХМС >99% (214 и 254 нм); время удерживания 1,34 мин; (M+H⁺) 512,3.

Пример 85.

4-Фтор-1-(4-(4-(2-метоксиэтокси)фенил)пиримидин-2-ил)-N-(3-метилхинуклидин-3-ил)пиперидин-4-карбоксамид.

Заменяя 4-фторфенилбороновую кислоту на (4-(2-метоксиэтокси)фенил)бороновую кислоту, этилпиперидин-4-карбоксилат на гидрохлорид этил-4-фторпиперидин-4-карбоксилата и промежуточное соединение 5 на промежуточное соединение 1, используют такую же последовательность реакций, как описанная в примере 41, и получают названное в заголовке соединение.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,35 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,03 (д, J=9,0 Гц, 2H), 7,02 (д, J=9,0 Гц, 2H), 6,92 (д, J=5,5 Гц, 1H), 6,58 (д, J=6,5 Гц, 1H), 4,89-4,86 (м, 2H), 4,21 (т, J=5,0 Гц, 2H), 3,81 (т, J=5,0 Гц, 2H), 3,49 (с, 3H), 3,35-3,27 (м, 2H), 3,07-2,98 (м, 6H), 2,38-2,20 (м, 3H), 1,94-1,56 (м, 9H) м.д.

¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 171,7, 171,5, 163,9, 161,7, 160,8, 158,1, 130,2, 128,5, 114,6, 105,3, 96,9, 95,4, 70,9, 67,3, 61,4, 59,3, 54,8, 52,5, 46,2, 45,9, 39,2, 32,1, 31,9, 31,8, 31,7, 30,9, 29,8, 24,2, 24,1, 21,8, 21,3 м.д.

Чистота по ЖХМС >99% (214 и 254 нм); время удерживания 1,32 мин; (M+H⁺) 497,9.

Пример 86.

(S)-4-Фтор-1-(4-(4-(2-метоксиэтокси)фенил)пиримидин-2-ил)-N-(3-метилхинуклидин-3-ил)пиперидин-4-карбоксамид.

Заменяя 4-фторфенилбороновую кислоту на (4-(2-метоксиэтокси)фенил)бороновую кислоту, этилпиперидин-4-карбоксилат на гидрохлорид этил-4-фторпиперидин-4-карбоксилата и промежуточное соединение 5 на промежуточное соединение 11, используют такую же последовательность реакций, как описанная в примере 41, и получают названное в заголовке соединение.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,34 (д, J=4,5 Гц, 1H), 8,02 (дд, J=11,0 Гц & 2,5 Гц, 2H), 7,02 (дд, J=11,0 Гц & 2,5 Гц, 2H), 6,91 (д, J=5,5 Гц, 1H), 6,38 (д, J=7,0 Гц, 1H), 4,89-4,86 (м, 2H), 4,20 (т, J=5,0 Гц, 2H), 3,80 (т, J=5,0 Гц, 2H), 3,48 (с, 3H), 3,32-3,26 (м, 2H), 2,95-2,74 (м, 6H), 2,33-2,18 (м, 3H), 1,92-1,75 (м, 4H), 1,58-1,43 (м, 5H) м.д.

¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 171,3, 171,2, 163,9, 161,7, 160,8, 158,1, 130,3, 128,5, 114,6, 105,2, 96,9, 95,4, 70,9, 67,3, 63,3, 59,2, 52,8, 46,5, 46,4, 39,3, 32,1, 32,0, 31,9, 31,8, 30,1, 24,2, 23,0, 22,4 м.д.

Чистота по ЖХМС >99% (214 и 254 нм); время удерживания 1,35 мин; (M+H⁺) 498,2.

Пример 87.

4-Фтор-1-(4-(4-(2-фторэтокси)фенил)пиримидин-2-ил)-N-(хинуклидин-3-ил)пиперидин-4-карбоксамид.

Заменяя 4-фторфенилбороновую кислоту на 2-(4-(2-фторэтокси)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан, этилпиперидин-4-карбоксилат на гидрохлорид этил-4-фторпиперидин-4-карбоксилата и промежуточное соединение 5 на хинуклидин-3-амин, используют такую же последовательность реакций, как описанная в примере 41, и получают названное в заголовке соединение.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,36 (д, J=4,5 Гц, 1H), 8,05 (д, J=9,0 Гц, 2H), 7,03 (д, J=8,5 Гц, 2H), 6,93 (д, J=5,5 Гц, 1H), 6,85 (м, 1H), 4,91-4,76 (м, 4H), 4,32-4,06 (дт, J=19,5 Гц & 4,5 Гц, 2H), 4,07-4,06 (м, 1H), 3,47-3,30 (м, 3H), 3,12-2,80 (м, 5H), 2,32-1,62 (м, 9H) м.д.

¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 171,9, 171,7, 163,8, 161,6, 160,4, 158,2, 130,7, 128,6, 114,6, 105,2, 96,8, 82,5, 81,1, 67,2, 67,0, 55,1, 47,1, 46,5, 45,8, 39,2, 32,2, 32,1, 31,9, 25,4, 24,9, 19,5 м.д.

Чистота по ЖХМС >95% (214 и 254 нм); время удерживания 1,31 мин; (M+H⁺) 472,0.

Пример 88.

(S)-4-Фтор-1-(4-(4-(2-фторэтокси)фенил)пиримидин-2-ил)-N-(хинуклидин-3-ил)пиперидин-4-карбоксамид.

Заменяя 4-фторфенилбороновую кислоту на 2-(4-(2-фторэтокси)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан, этилпиперидин-4-карбоксилат на гидрохлорид этил-4-фторпиперидин-4-карбоксилата и промежуточное соединение 5 на (S)-хинуклидин-3-амин, используют такую же последовательность реакций, как описанная в примере 41, и получают названное в заголовке соединение.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,36 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,04 (дд, J=7,0 Гц & 2,0 Гц, 2H), 7,03 (д, J=8,5 Гц, 2H), 6,93 (д, J=5,0 Гц, 1H), 6,65 (т, J=6,5 Гц, 1H), 4,91-4,86 (м, 3H), 4,77 (т, J=4,0 Гц, 1H), 4,34-4,26 (м, 2H), 4,00 (м, 1H), 3,45-3,34 (м, 1H), 3,35-3,30 (м, 2H), 2,89-2,83 (м, 4H), 2,61-2,58 (м, 1H), 2,35-2,20 (м, 2H), 2,00-1,87 (м, 3H), 1,75-1,70 (м, 3H), 1,58-1,55 (м, 1H) м.д.

¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃) δ 171,8, 171,6, 163,8, 161,6, 160,4, 158,2, 130,6, 128,6, 114,6, 105,2, 97,1, 95,2, 82,7, 81,0, 67,2, 67,0, 55,7, 47,3, 46,6, 46,0, 39,2, 32,2, 32,1, 32,0, 31,9, 25,5, 25,4, 19,8 м.д.

Чистота по ЖХМС >95% (214 и 254 нм); время удерживания 1,31 мин; (M+H⁺) 472,2.

Пример 89.

4-Фтор-1-(4-(4-((2-метоксиэтокси)метил)фенил)пиримидин-2-ил)-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперидин-4-карбоксамид.

Заменяя 4-фторфенилбороновую кислоту на 2-(4-((2-метоксиэтокси)метил)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан и этилпиперидин-4-карбоксилат на гидрохлорид этил-4-фторпиперидин-4-карбоксилата, используют такую же последовательность реакций, как описанная в примере 41, и получают названное в заголовке соединение.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,39 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,04 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,47 (д, J=8,0 Гц, 2H), 6,95 (д, J=5,0 Гц, 1H), 6,67 (д, J=7,5 Гц, 1H), 4,90-4,87 (м, 2H), 4,66 (с, 2H), 3,67-3,61 (м, 4H), 3,43 (с, 3H), 3,33-3,27 (м, 2H), 3,04-2,87 (м, 6H), 2,38-2,24 (м, 3H), 1,89-1,52 (м, 11H) м.д.

¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 171,1, 171,0, 164,2, 161,7, 158,4, 140,7, 137,0, 127,9, 127,1, 124,8, 105,9, 96,9, 95,5, 72,9, 72,0, 69,4, 59,3, 59,1, 53,0, 47,5, 46,0, 39,3, 38,9, 36,2, 32,2, 32,0, 31,9, 31,7, 31,0, 25,0, 24,2, 24,0 м.д.

Чистота по ЖХМС >99% (214 и 254 нм); время удерживания 1,36 мин; (M+H⁺) 526,3.

Пример 90.

4-Фтор-1-(4-(4-(2-фторэтокси)фенил)пиримидин-2-ил)-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперидин-4-карбоксамид.

Заменяя 4-фторфенилбороновую кислоту на 2-(4-(2-фторэтокси)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан и этилпиперидин-4-карбоксилат на гидрохлорид этил-4-фторпиперидин-4-карбоксилата, используют такую же последовательность реакций, как описанная в примере 41, и получают названное в заголовке соединение.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,36 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,04 (д, J=9,0 Гц, 2H), 7,03 (д, J=8,5 Гц, 2H), 6,93 (д, J=5,0 Гц, 1H), 6,38 (д, J=7,0 Гц, 1H), 4,90-4,76 (м, 4H), 4,34-4,27 (м, 2H), 3,33-3,27 (м, 2H), 3,11-2,88 (м, 6H), 2,40-2,21 (м, 3H), 2,04-1,53 (м, 11H) м.д.

¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 171,2, 171,1, 163,8, 161,7, 160,4, 158,2, 130,7, 128,6, 114,6, 105,3, 97,0, 95,5, 82,5, 81,1, 67,2, 67,1, 59,2, 52,8, 47,5, 45,9, 39,3, 38,4, 36,1, 32,2, 32,0, 31,9, 31,7, 25,0, 23,8, 23,6 м.д.

Чистота по ЖХМС >96% (214 и 254 нм); время удерживания 1,33 мин; (M+H⁺) 500,0.

Пример 91.

4-Фтор-1-(5-фтор-4-(4-(2-метоксиэтокси)фенил)пиримидин-2-ил)-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперидин-4-карбоксамид.

Заменяя 4-фторфенилбороновую кислоту на (4-(2-метоксиэтокси)фенил)бороновую кислоту, этилпиперидин-4-карбоксилат на гидрохлорид этил-4-фторпиперидин-4-карбоксилата и 2,4-дихлорпиримидин на 2,4-дихлор-5-фторпиримидин, используют такую же последовательность реакций, как описанная в примере 41, и получают названное в заголовке соединение.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,22 (д, J=3,5 Гц, 1H), 8,10 (д, J=9,0 Гц, 2H), 7,03 (д, J=8,0 Гц, 2H), 6,37 (д, J=7,5 Гц, 1H), 4,75 (м, 2H), 4,21 (т, J=4,5 Гц, 2H), 3,80 (т, J=4,5 Гц, 2H), 3,49 (с, 3H), 3,31-3,26 (м, 2H), 3,10-2,91 (м, 6H), 2,41-2,22 (м, 3H), 2,01-1,53 (м, 11H) м.д.

^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 171,4, 171,2, 160,8, 158,1, 151,0, 150,9, 150,7, 148,7, 146,4, 146,2, 130,6, 130,5, 126,7, 114,5, 96,8, 95,3, 70,9, 67,3, 63,7, 59,3, 59,1, 52,2, 47,1, 45,4, 39,9, 37,3, 35,7, 32,0, 31,8, 31,7, 31,5, 25,0, 22,8, 22,6 м.д.

Чистота по ЖХМС >99% (214 и 254 нм); время удерживания 1,44 мин; ($\text{M}+\text{H}^+$) 530,2.

Пример 92.

4-Фтор-1-(4-(4-(2-фторэтокси)фенил)пиримидин-2-ил)-N-(3-метилхиноклидин-3-ил)пиперидин-4-карбоксамид.

Заменяя 4-фторфенилбороновую кислоту на 2-(4-(2-фторэтокси)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан, этилпиперидин-4-карбоксилат на гидрохлорид этил-4-фторпиперидин-4-карбоксилата и промежуточное соединение 5 на промежуточное соединение 1, используют такую же последовательность реакций, как описанная в примере 41, и получают названное в заголовке соединение.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,35 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 8,04 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,02 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 6,92 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 6,41 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 4,88-4,74 (м, 4H), 4,35-4,26 (м, 2H), 3,31-3,29 (м, 2H), 3,00-2,85 (м, 6H), 2,41-2,19 (м, 3H), 1,96-1,52 (м, 9H) м.д.

^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3) δ 171,4, 171,2, 163,8, 161,7, 160,4, 158,1, 130,7, 128,6, 114,6, 105,3, 97,1, 95,2, 82,6, 80,9, 67,3, 67,1, 63,0, 52,8, 46,5, 46,3, 39,3, 32,1, 32,0, 31,9, 31,8, 30,9, 30,1, 24,2, 22,8, 22,3 м.д.

Чистота по ЖХМС >99% (214 и 254 нм); время удерживания 1,32 мин; ($\text{M}+\text{H}^+$) 486,0.

Пример 93.

4-Фтор-1-(4-(4-(2-метоксиэтокси)фенил)пиримидин-2-ил)-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперидин-4-карбоксамид.

Заменяя 4-фторфенилбороновую кислоту на (4-(2-метоксиэтокси)фенил)бороновую кислоту и этилпиперидин-4-карбоксилат на гидрохлорид этил-4-фторпиперидин-4-карбоксилата, используют такую же последовательность реакций, как описанная в примере 41, и получают названное в заголовке соединение.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,35 (д, $J=5,0$ Гц, 1H), 8,03 (д, $J=9,0$ Гц, 2H), 7,02 (д, $J=9,0$ Гц, 2H), 6,92 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 6,37 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 4,88 (м, 2H), 4,21 (т, $J=4,5$ Гц, 2H), 3,81 (т, $J=4,5$ Гц, 2H), 3,49 (с, 3H), 3,32-3,27 (м, 2H), 3,09-2,89 (м, 6H), 2,40-2,21 (м, 3H), 2,01-1,53 (м, 11H) м.д.

^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3) δ 171,2, 171,0, 163,9, 161,7, 160,8, 158,1, 130,3, 128,5, 114,6, 105,2, 97,2, 95,3, 70,9, 67,3, 59,3, 53,0, 47,5, 46,0, 39,3, 38,7, 36,2, 32,2, 32,0, 31,9, 31,7, 25,0, 24,1, 23,8 м.д.

Чистота по ЖХМС >99% (214 и 254 нм); время удерживания 1,33 мин; ($\text{M}+\text{H}^+$) 512,0.

Пример 94.

4-Фтор-1-(4-(4-фторфенил)пиримидин-2-ил)-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперидин-4-карбоксамид.

Заменяя этилпиперидин-4-карбоксилат на гидрохлорид этил-4-фторпиперидин-4-карбоксилата, используют такую же последовательность реакций, как описанная в примере 41, и получают названное в заголовке соединение.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,36 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 8,07-7,96 (м, 2H), 7,14 (т, $J=8,7$ Гц, 2H), 6,89 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 6,35 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 4,92-4,76 (м, 2H), 3,36-3,19 (м, 2H), 3,10-2,73 (м, 6H), 2,38-2,12 (м, 3H), 2,02-1,68 (м, 6H), 1,67-1,40 (м, 5H) м.д.

Чистота по УР-ЖХМС 99,7% (214 и 254 нм); время удерживания 0,87 мин; ($\text{M}+\text{H}^+$) 456,5.

Пример 95.

4-Фтор-1-(4-(4-фторфенил)пиримидин-2-ил)-N-(3-метилхиноклидин-3-ил)пиперидин-4-карбоксамид.

Заменяя этилпиперидин-4-карбоксилат на гидрохлорид этил-4-фторпиперидин-4-карбоксилата и промежуточное соединение 5 на промежуточное соединение 1, используют такую же последовательность реакций, как описанная в примере 41, и получают названное в заголовке соединение.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,36 (д, $J=5,1$ Гц, 1H), 8,07-7,97 (м, 2H), 7,18-7,06 (м, 2H), 6,89 (д, $J=5,1$ Гц, 1H), (д, $J=6,9$ Гц, 1H), 4,93-4,75 (м, 2H), 3,37-3,18 (м, 2H), 2,99-2,67 (м, 6H), 2,37-2,09 (м, 3H), 1,95-1,67 (м, 4H), 1,60-1,34 (м, 5H) м.д.

Чистота по УР-ЖХМС 99,7% (214 и 254 нм); время удерживания 0,92 мин; ($\text{M}+\text{H}^+$) 442,5.

Пример 96.

1-(4-(4-(Метоксиметил)фенил)пиримидин-2-ил)-4-метил-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперидин-4-карбоксамид.

Заменяя 4-фторфенилбороновую кислоту на 2-(4-(метоксиметил)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан и этил-4-пиперидин-4-карбоксилат на гидрохлорид этил-4-фторпиперидин-4-карбоксилата, используют такую же последовательность реакций, как описанная в примере 41, и получают названное в заголовке соединение.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,35 (д, $J=5,1$ Гц, 1H), 8,03 (д, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,43 (д, $J=8,2$ Гц, 2H), 6,92 (д, $J=5,1$ Гц, 1H), 5,48 (с, 1H), 4,52 (с, 2H), 4,27-4,16 (м, 2H), 3,75-3,64 (м, 2H), 3,41 (с, 3H), 3,09-2,74 (м, 6H), 2,44-2,32 (м, 1H), 2,11-2,01 (м, 2H), 2,00-1,89 (м, 1H), 1,87-1,45 (м, 10H), 1,27 (с, 3H) м.д.

Чистота по УР-ЖХМС >99,9% (214 и 254 нм); время удерживания 0,83 мин; ($\text{M}+\text{H}^+$) 478,4.

Пример 97.

1-(4-(4-((2-Метоксиэтокси)метил)фенил)пиримидин-2-ил)-4-метил-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперидин-4-карбоксамид.

Заменяя 4-фторфенилбороновую кислоту на 2-(4-((2-метоксиэтокси)метил)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан и этилпиперидин-4-карбоксилат на гидрохлорид этил-4-фторпиперидин-4-карбоксилата, используют такую же последовательность реакций, как описанная в примере 41, и получают названное в заголовке соединение.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,36-8,35 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,03 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,45 (д, J=8,0 Гц, 2H), 6,92 (д, J=4,8 Гц, 1H), 5,50 (с, 1H), 4,64 (с, 2H), 4,23-4,19 (м, 2H), 3,72-3,58 (м, 6H), 3,41 (с, 3H), 3,08-2,84 (м, 6H), 2,42 (м, 1H), 2,07-1,50 (м, 13H), 1,27 (с, 3H) м.д.

¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃) δ 175,9, 164,0, 161,8, 158,3, 140,7, 137,0, 127,8, 127,0, 105,4, 72,9, 72,0, 69,4, 59,3, 59,1, 53,2, 47,8, 45,9, 41,9, 40,9, 39,2, 36,2, 34,9, 25,8, 25,1, 24,3, 24,2 м.д.

Чистота по ЖХМС >95% (214 и 254 нм); время удерживания 1,35 мин; (M+H⁺) 522,3.

Пример 98.

1-(4-(4-((2-Метоксиэтокси)метил)фенил)пиримидин-2-ил)-4-метил-N-(3-метилхиноклидин-3-ил)пиперидин-4-карбоксамид.

Заменяя 4-фторфенилбороновую кислоту на 2-(4-((2-метоксиэтокси)метил)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан, этилпиперидин-4-карбоксилат на гидрохлорид этил-4-фторпиперидин-4-карбоксилата и промежуточное соединение 5 на промежуточное соединение 1, используют такую же последовательность реакций, как описанная в примере 41, и получают названное в заголовке соединение.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,37 (д, J=4,5 Гц, 1H), 8,04 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,46 (д, J=8,5 Гц, 2H), 6,93 (д, J=5,5 Гц, 1H), 5,62 (с, 1H), 4,66 (с, 2H), 4,26-4,23 (м, 2H), 3,71-3,60 (м, 6H), 3,43 (с, 3H), 3,04-2,82 (м, 6H), 2,20 (м, 1H), 2,10-2,07 (м, 2H), 1,82-1,49 (м, 9H), 1,29 (с, 3H) м.д.

¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 176,0, 164,0, 161,8, 158,3, 140,7, 137,1, 127,8, 127,1, 105,4, 72,9, 72,0, 69,4, 63,2, 59,1, 52,8, 48,8, 46,6, 46,5, 41,8, 41,0, 34,9, 30,6, 25,8, 24,2, 23,0, 22,6 м.д.

Чистота по ЖХМС >99% (214 и 254 нм); время удерживания 1,33 мин; (M+H⁺) 508,3.

Пример 99.

1-(4-(4-Фторфенил)пиримидин-2-ил)-4-гидрокси-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперидин-4-карбоксамид.

К раствору 2,4-дихлорпиримидина (3,00 г, 20,1 ммоль) в толуоле (25 мл) при перемешивании добавляют 4-фторфенилбороновую кислоту (2,82 г, 20,1 ммоль), карбонат калия (8,32 г, 60,3 ммоль), тетракис-(трифенилфосфин)палладий(0) (0,630 г, 0,545 ммоль) и смесь этанол/вода, 1:1 (об./об., 36 мл). Смесь греют при 55°C в течение 12 ч и затем концентрируют. Остаток разбавляют водой и экстрагируют этилацетатом. Объединенные экстракты промывают рассолом, сушат (Na₂SO₄) и концентрируют. Сырой материал очищают флэш-хроматографией на диоксиде кремния с использованием элюента смеси гексан/этилацетат, и получают 2-хлор-4-(4-фторфенил)пиримидин в виде желтого твердого вещества (2,50 г, 61%). К раствору полученного соединения (1,04 г, 5,00 ммоль) в N,N-диметилформамиде (15 мл) при перемешивании добавляют 4-гидроксипиперидин-4-карбоновую кислоту (0,910 г, 5,00 ммоль) и карбонат цезия (3,43 г, 10,5 ммоль). Смесь греют в течение ночи при 100°C и затем концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией на диоксиде кремния с использованием элюента смеси гексан/этилацетат, и получают 1-(4-(4-фторфенил)пиримидин-2-ил)-4-гидроксипиперидин-4-карбоновую кислоту в виде желтого твердого вещества (1,02 г, 64%). С использованием общей процедуры D и промежуточного соединения 5 полученную карбоновую кислоту подвергают амидному сочетанию, и получают названное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (0,071 г, 39%).

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,37 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,07-8,04 (м, 2H), 7,15 (т, J=8,5 Гц, 2H), 6,89 (д, J=5,0 Гц, 1H), 6,74 (с, 1H), 4,82 (д, J=12,5 Гц, 2H), 3,99 (шир.с, 1H), 3,34-3,30 (м, 2H), 3,01-2,84 (м, 6H), 2,39 (м, 1H), 2,17-2,14 (м, 2H), 1,95-1,49 (м, 11H) м.д.

¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 175,3, 165,3, 163,3, 163,2, 161,7, 158,4, 133,8, 129,0, 128,9, 115,7, 115,5, 105,2, 73,5, 59,0, 53,0, 47,8, 45,8, 39,5, 38,7, 36,1, 34,3, 34,1, 25,1, 24,1, 23,9 м.д.

Чистота по ЖХМС >98% (214 и 254 нм); время удерживания 1,52 мин; (M+H⁺) 454,3.

Пример 100.

1-(4-(4-Фторфенил)пиримидин-2-ил)-4-метокси-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперидин-4-карбоксамид.

К раствору 2,4-дихлорпиримидина (3,00 г, 20,1 ммоль) в толуоле (25 мл) при перемешивании добавляют 4-фторфенилбороновую кислоту (2,82 г, 20,1 ммоль), карбонат калия (8,32 г, 60,3 ммоль), тетракис-(трифенилфосфин)палладий(0) (0,630 г, 0,545 ммоль) и смесь этанол/вода, 1:1 (об./об., 36 мл). Смесь греют при 55°C в течение 12 ч и затем концентрируют. Остаток разбавляют водой и экстрагируют этилацетатом. Объединенные экстракты промывают рассолом, сушат (Na₂SO₄) и концентрируют. Сырой материал очищают флэш-хроматографией на диоксиде кремния с использованием элюента смеси гексан/этилацетат, и получают 2-хлор-4-(4-фторфенил)пиримидин в виде желтого твердого вещества (2,50 г, 61%). К раствору полученного соединения (0,317 г, 1,00 ммоль) в N,N-диметилформамиде (15 мл) при

перемешивании и охлаждении добавляют гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 0,120 г, 3,00 ммоль). После добавления иодметана (0,187 мл, 3,00 ммоль) смесь перемешивают в течение 30 мин, и затем смесь постепенно нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение ночи. Реакционную смесь концентрируют и остаток обрабатывают водой и этилацетатом. Органический слой объединяют с другим этилацетатным экстрактом, сушат (Na_2SO_4) и концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией на диоксиде кремния с использованием элюента смеси гексан/этилацетат, и получают метил-1-(4-(4-фторфенил)пиримидин-2-ил)-4-метоксипиперидин-4-карбоксилат в виде желтого масла (0,210 г, 61%). К раствору полученного соединения (0,165 г, 0,500 ммоль) в метаноле (3 мл) и воде (1 мл) при перемешивании добавляют гидроксид натрия (0,100 г, 2,50 ммоль). После перемешивания в течение ночи раствор подкисляют 2,0 М соляной кислотой и экстрагируют этилацетатом. Объединенные экстракты сушат (Na_2SO_4) и концентрируют, и получают 1-(4-(4-фторфенил)пиримидин-2-ил)-4-метоксипиперидин-4-карбоновую кислоту в виде белого твердого вещества (0,157 г, 95%). С использованием общей процедуры D и промежуточного соединения 5 полученную карбоновую кислоту подвергают амидному сочетанию, и получают названное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (0,061 г, 44%).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,37 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,07-8,05 (м, 2H), 7,16 (т, J=8,5 Гц, 2H), 6,90 (д, J=5,5 Гц, 1H), 6,46 (с, 1H), 4,70-4,67 (м, 2H), 3,36-3,29 (м, 5H), 3,08-2,87 (м, 6H), 2,39 (м, 1H), 2,13-1,51 (м, 13H) м.д.

^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3) δ 173,5, 165,6, 163,2, 163,1, 161,8, 158,4, 133,9, 133,8, 129,0, 128,9, 115,7, 115,5, 105,2, 79,3, 59,0, 53,1, 51,7, 47,6, 46,1, 39,6, 38,8, 36,4, 31,4, 30,4, 25,0, 24,1, 24,0 м.д.

Чистота по ЖХМС >98% (214 и 254 нм); время удерживания 1,38 мин; ($\text{M}+\text{H}^+$) 468,3.

Пример 101.

4-Метокси-1-(4-(4-(3-метоксипропокси)фенил)пиримидин-2-ил)-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперидин-4-карбоксамид.

Заменяя 4-фторфенилбороновую кислоту на 2-(4-(3-метоксипропокси)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан, используют такую же последовательность реакций, как описанная в примере 100, и получают названное в заголовке соединение.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,34 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,02 (д, J=8,5 Гц, 2H), 6,99 (д, J=9,0 Гц, 2H), 6,89 (д, J=5,0 Гц, 1H), 6,46 (с, 1H), 4,69 (с, 2H), 4,14 (т, J=6,5 Гц, 2H), 3,60 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,39-3,31 (м, 8H), 3,12-2,91 (м, 6H), 2,43 (м, 1H), 2,12-1,52 (м, 15H) м.д.

^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 173,7, 163,9, 161,8, 161,0, 158,0, 130,1, 128,5, 114,5, 104,9, 79,4, 69,1, 64,9, 58,9, 58,8, 53,0, 51,8, 47,6, 46,0, 39,6, 38,3, 36,2, 31,5, 30,4, 29,6, 25,0, 23,7, 23,6 м.д.

Чистота по ЖХМС >96% (214 и 254 нм); время удерживания 1,36 мин; ($\text{M}+\text{H}^+$) 538,3.

Пример 102.

1-(5-Фтор-(4-(4-(2-фторэтокси)фенил)пиримидин-2-ил)-4-метокси-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперидин-4-карбоксамид.

Заменяя 4-фторфенилбороновую кислоту на 2-(4-(2-фторэтокси)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан и 2,4-дихлорпиримидин на 2,4-дихлор-5-фторпиримидин, используют такую же последовательность реакций, как описанная в примере 100, и получают названное в заголовке соединение.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,22 (д, J=4,0 Гц, 1H), 8,11 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,03 (д, J=8,5 Гц, 2H), 6,45 (с, 1H), 4,87-4,75 (дт, J=47,5 Гц & 4,0 Гц, 2H), 4,58-4,56 (м, 2H), 4,33-4,27 (дт, J=27,5 Гц & 4,0 Гц, 2H), 3,34 (с, 3H), 3,31-3,27 (м, 2H), 3,03-2,87 (м, 6H), 2,37 (м, 1H), 2,09-1,50 (м, 13H) м.д.

^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 173,5, 160,3, 158,3, 150,8, 150,7, 150,5, 148,5, 146,4, 146,2, 130,7, 130,6, 127,3, 127,2, 114,4, 82,5, 81,1, 79,2, 67,2, 67,0, 59,0, 53,2, 51,7, 47,6, 46,1, 40,2, 39,0, 36,4, 31,3, 30,3, 25,0, 24,3, 24,1 м.д.

Чистота по ЖХМС >97% (214 и 254 нм); время удерживания 1,49 мин; ($\text{M}+\text{H}^+$) 530,3.

Пример 103.

1-(4-(4-(2-Фторэтокси)фенил)пиримидин-2-ил)-4-метокси-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперидин-4-карбоксамид.

Заменяя 4-фторфенилбороновую кислоту на 2-(4-(2-фторэтокси)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан, используют такую же последовательность реакций, как описанная в примере 100, и получают названное в заголовке соединение.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,33 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,03 (д, J=9,0 Гц, 2H), 7,01 (д, J=9,0 Гц, 2H), 6,88 (д, J=4,5 Гц, 1H), 6,44 (с, 1H), 4,85-4,73 (дт, J=47,5 Гц & 4,0 Гц, 2H), 4,68-4,66 (м, 2H), 4,32-4,24 (дт, J=27,5 Гц & 4,0 Гц, 2H), 3,33-3,27 (м, 5H), 3,07-2,84 (м, 6H), 2,37 (с, 1H), 2,12-1,49 (м, 13H) м.д.

^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 173,6, 163,7, 161,8, 160,4, 158,1, 130,8, 128,6, 114,6, 105,0, 82,5, 81,2, 79,4, 67,2, 67,1, 59,0, 53,2, 51,8, 47,6, 46,1, 39,6, 38,8, 36,4, 31,5, 30,4, 25,0, 24,1, 24,0 м.д.

Чистота по ЖХМС >96% (214 и 254 нм); время удерживания 1,35 мин; ($\text{M}+\text{H}^+$) 512,3.

Пример 104.

1-(4-(4-Фторфенил)-5-(2-метоксиэтокси)пиримидин-2-ил)-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперидин-4-карбоксамид.

Заменяя 2,4-дихлорпиримидин на 2,4-дихлор-5-метокси-пиримидин, первые две стадии последовательности реакций, описанной в примере 41, используют для получения промежуточного соединения 1-(4-(4-фторфенил)-5-метокси-пиримидин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата. К раствору полученного соединения (2,20 г, 6,13 ммоль) в дихлорметане (30 мл) при перемешивании и охлаждении (-70°C) добавляют 4,0 М раствор трибромид бора в дихлорметане (6,13 мл, 24,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при -70°C в течение 1 ч, нагревают до 0°C и затем перемешивают еще в течение 2 ч. После гашения путем добавления метанола реакционную смесь обрабатывают водой и дихлорметаном. Водную фазу снова экстрагируют дихлорметаном, и объединенные органические слои сушат (Na₂SO₄) и концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией на диоксиде кремния с использованием элюента смеси дихлорметан/метанол, и получают этил-1-(4-(4-фторфенил)-5-гидрокси-пиримидин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат в виде коричневого масла (1,50 г, 71%). К раствору полученного соединения (0,900 г, 2,6 ммоль) в N,N-диметилформамиде (10 мл) при перемешивании добавляют 1-бром-2-метоксиэтан (0,725 г, 5,22 ммоль) и карбонат цезия (2,55 г, 7,83 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 60°C в течение 4 ч, затем разбавляют водой и экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические слои промывают водой и водным раствором хлорида натрия, сушат (Na₂SO₄) и концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией на диоксиде кремния с использованием элюента смеси гексан/этилацетат, и получают этил-1-(4-(4-фторфенил)-5-(2-метоксиэтокси)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат в виде коричневого масла (0,550 г, 52%). К раствору полученного эфира (0,550 г, 1,36 ммоль) в смеси тетрагидрофуран/вода/метанол, 1:1:1 (9 мл) при перемешивании добавляют гидроксид натрия (0,273 г, 6,82 ммоль). Через 3 ч реакционную смесь концентрируют, и остаток растворяют в воде. Раствор подкисляют (pH ~3), добавляя 1,0н. соляную кислоту, и затем экстрагируют этилацетатом. Объединенные экстракты сушат (Na₂SO₄) и концентрируют, и получают 1-(4-(4-фторфенил)-5-(2-метоксиэтокси)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-карбоновую кислоту в виде светло-желтого твердого вещества (0,450 г, 88%). С использованием общей процедуры D и промежуточного соединения 5 полученную карбоновую кислоту подвергают амидному сочетанию, и получают названное в заголовке соединение в виде светло-желтого твердого вещества (0,090 г, 44%).

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,22-8,19 (м, 3H), 7,15-7,11 (м, 2H), 5,37 (с, 1H), 4,82 (д, J=13,5 Гц, 2H), 4,03 (т, J=4,5 Гц, 2H), 3,66 (т, J=5,0 Гц, 2H), 3,41 (с, 3H), 3,07-2,81 (м, 8H), 2,38-2,30 (м, 2H), 1,97-1,51 (м, 13H) м.д.

¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 174,2, 164,7, 162,7, 157,7, 154,1, 148,0, 143,2, 132,2, 131,6, 131,5, 115,1, 114,9, 71,1, 71,0, 59,4, 59,1, 53,1, 47,6, 46,1, 44,6, 44,1, 39,3, 36,1, 28,9, 28,6, 25,1, 24,3, 24,2 м.д.

Чистота по ЖХМС >98% (214 и 254 нм); время удерживания 1,55 мин; (M+H⁺) 512,3.

Пример 105.

1-(4-(4-Фторфенил)-6-(2-метоксиэтокси)пиримидин-2-ил)-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперидин-4-карбоксаид.

Заменяя 2,4-дихлорпиримидин на 2,4,6-трихлорпиримидин, используют первую стадию последовательности реакций, описанной в примере 41, для получения промежуточного соединения 2,4-дихлор-6-(4-фторфенил)пиримидина. К раствору полученного соединения (0,800 г, 3,30 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) при перемешивании добавляют карбонат цезия (3,23 г, 9,90 ммоль). Суспензию перемешивают при 0°C в течение 30 мин, и затем по каплям в течение 2-3 мин добавляют 2-метоксиэтанол (0,201 г, 2,64 ммоль). Смесь постепенно нагревают до комнатной температуры, перемешивают в течение более 2 ч и затем концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией на диоксиде кремния с использованием элюента смеси гексан/этилацетат, и получают 2-хлор-(4-(4-фторфенил)-6-(2-метоксиэтокси)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат в виде бесцветного масла (0,470 г, 51%). К раствору полученного соединения (0,300 г, 1,06 ммоль) в этаноле (5 мл) при перемешивании добавляют трифторуксусную кислоту (0,081 мл, 1,06 ммоль) и этилпиперидин-4-карбоксилат (0,200 г, 1,28 ммоль). Реакционную смесь греют при 80°C в течение ночи, охлаждают и концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией на диоксиде кремния с использованием элюента смеси гексан/этилацетат, и получают этил-1-(4-(4-фторфенил)-6-(2-метоксиэтокси)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат в виде бесцветного масла (0,400 г, 94%). К раствору полученного промежуточного соединения (0,400 г, 0,990 ммоль) в метаноле (2 мл), тетрагидрофуране (1 мл) и воде (1 мл) при перемешивании добавляют гидроксид натрия (0,199 г, 4,96 ммоль). После перемешивания в течение ночи реакционную смесь концентрируют. Остаток растворяют в воде, и раствор подкисляют (pH ~3) 1,0н. соляной кислотой. Полученную суспензию экстрагируют этилацетатом. Объединенные экстракты сушат (Na₂SO₄) и концентрируют, и получают 1-(4-(4-фторфенил)-6-(2-метоксиэтокси)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-карбоновую кислоту в виде белого твердого вещества (0,320 г, 86%). С использованием общей процедуры D и промежуточного соединения 5 полученную карбоновую кислоту подвергают амидному сочетанию, и получают названное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (0,100 г, 49%).

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,02-7,98 (м, 2H), 7,15-7,11 (м, 2H), 6,44 (с, 1H), 5,37 (с, 1H), 4,95 (д, J=12,5 Гц, 2H), 4,52 (т, J=4,5 Гц, 2H), 3,77 (т, J=4,5 Гц, 2H), 3,47 (с, 3H), 3,07-2,94 (м, 6H), 2,88-2,84 (м, 2H), 2,40-2,33 (м, 2H), 1,95-1,51 (м, 13H) м.д.

^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 174,1, 170,6, 165,0, 164,2, 163,1, 161,4, 134,2, 134,1, 128,8, 115,5, 115,3, 92,0, 70,8, 64,8, 59,4, 59,1, 53,1, 47,7, 46,1, 44,7, 43,6, 39,2, 36,1, 30,9, 28,9, 28,7, 25,1, 24,3, 24,1 м.д.

Чистота по ЖХМС >97% (214 и 254 нм); время удерживания 1,40 мин; ($\text{M}+\text{H}^+$) 512,4.

Пример 106.

1-(4-(4-Фторфенил)пиридин-2-ил)-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперидин-4-карбоксамид.

К раствору 4-бром-2-фторпиридина (1,76 г, 10,0 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) при перемешивании добавляют этилпиперидин-4-карбоксилат (2,36 г, 15,0 ммоль) и карбонат калия (2,76 г, 20,0 ммоль). Реакционную смесь греют при 60°C в течение ночи и затем концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией на диоксиде кремния с использованием элюента смеси гексан/этилацетат, и получают этил-(4-бромпиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат в виде бесцветного масла (2,40 г, 76%). К раствору полученного соединения в смеси 1,4-диоксан/вода, 10:1 (20 мл), при перемешивании добавляют 4-фторфенилбороновую кислоту (0,536 г, 3,83 ммоль), карбонат калия (1,10 г, 7,98 ммоль) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (0,117 г, 0,160 ммоль). Реакционную смесь греют в течение ночи при 95°C. После разбавления водой реакционную смесь экстрагируют этилацетатом. Объединенные экстракты сушат (Na_2SO_4) и концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией на диоксиде кремния с использованием элюента смеси гексан/этилацетат, и получают этил-1-(4-(4-фторфенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат в виде белого твердого вещества (1,00 г, 95%). С использованием двух последних стадий, описанных в примере 41, полученное промежуточное соединение используют для получения соединения, названного в заголовке.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,23 (д, $J=5,0$ Гц, 1H), 7,60-7,55 (м, 2H), 7,18-7,14 (м, 2H), 6,80-6,78 (м, 2H), 5,37 (с, 1H), 4,45-4,42 (м, 2H), 3,07-2,80 (м, 8H), 2,39-2,30 (м, 2H), 1,98-1,50 (м, 13H) м.д.

^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 174,0, 164,1, 162,2, 159,9, 149,1, 148,4, 135,7, 128,7, 115,9, 115,7, 111,7, 105,1, 59,5, 53,1, 47,6, 46,1, 45,2, 44,4, 39,2, 36,1, 28,7, 28,4, 25,1, 24,3, 24,2 м.д.

Чистота по ЖХМС >99% (214 и 254 нм); время удерживания 1,04 мин; ($\text{M}+\text{H}^+$) 437,2.

Пример 107.

1-(5-(4-Фторфенил)пиридин-3-ил)-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперидин-4-карбоксамид.

Смесь 3,5-дибромпиридина (0,500 г, 2,11 ммоль), этилпиперидин-4-карбоксилата (1,60 г, 10,2 ммоль) и карбоната цезия (0,729 г, 2,11 ммоль) при перемешивании греют в микроволновом реакторе при 150°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждают и концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией на диоксиде кремния с использованием элюента смеси гексан/этилацетат, и получают этил-1-(5-бромпиридин-3-ил)пиперидин-4-карбоксилат в виде желтого масла (0,078 г, 12%). С использованием двух последних стадий, описанных в примере 106, полученное промежуточное соединение используют для получения соединения, названного в заголовке.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,30 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 7,55-7,52 (м, 2H), 7,30 (с, 1H), 7,16 (т, $J=8,5$ Гц, 2H), 5,43 (с, 1H), 3,85-3,82 (м, 2H), 3,06-2,85 (м, 8H), 2,40-2,23 (м, 2H), 1,99-1,54 (м, 13H) м.д.

^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 173,8, 163,8, 161,8, 146,9, 139,0, 137,6, 135,8, 134,5, 128,9, 121,1, 116,0, 115,8, 59,5, 53,1, 48,6, 47,6, 46,1, 43,7, 39,2, 36,1, 28,8, 28,5, 25,1, 24,3, 24,2 м.д.

Чистота по ЖХМС >99% (214 и 254 нм); время удерживания 1,19 мин; ($\text{M}+\text{H}^+$) 437,3.

Пример 108.

1-(2-(4-Фторфенил)пиридин-4-ил)-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперидин-4-карбоксамид.

К раствору 2,4-дихлорпиридина (4,00 г, 27,0 ммоль) в смеси N, N-диметилформаида (50 мл) и воды (25 мл) при перемешивании добавляют 4-фторфенилбороновую кислоту (3,78 г, 27,0 ммоль), бикарбонат натрия (2,27 г, 27,03 ммоль) и дихлорид бис-(трифенилфосфин)палладия(II) (0,948 г, 1,35 ммоль). Реакционную смесь греют в течение ночи при 80°C и затем концентрируют. Остаток растворяют в этилацетате, промывают водой и водным раствором хлорида натрия, сушат (Na_2SO_4) и концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией на диоксиде кремния с использованием элюента смеси гексан/этилацетат, и получают 4-хлор-2-(4-фторфенил)пиридин в виде бесцветного твердого вещества (2,21 г, 39%). Полученное промежуточное соединение (2,18 г, 10,5 ммоль) соединяют с этилпиперидин-4-карбоксилатом (3,30 г, 2,10 ммоль), N,N-диизопропилэтиламином (4,4 мл, 25 ммоль) и ацетонитрилом (12 мл) в герметично закрытом микроволновом реакторе. Смесь при перемешивании греют в микроволновом реакторе в течение 5 ч при 180°C. Затем реакционную смесь концентрируют, и остаток растворяют в этилацетате и промывают водным раствором бикарбоната натрия. Водный слой снова экстрагируют этилацетатом, и объединенные органические слои сушат (Na_2SO_4) и концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией на диоксиде кремния с использованием элюента смеси гексан/этилацетат, и получают этил-1-(2-(4-фторфенил)пиридин-4-ил)пиперидин-4-карбоксилат в виде масла бледно-янтарного цвета (2,88 г, 84%). С использованием двух последних стадий, описанных в примере 41, полученное промежуточное соединение используют для получения соединения, названного в заголовке.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,22 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 8,15-8,09 (м, 2H), 7,42 (с, 1H), 7,33-7,22 (м, 3H),

6,79 (дд, J=6,0, 2,5 Гц, 1H), 4,15-4,05 (м, 2H), 3,03-2,69 (м, 8H), 2,55-2,43 (м, 1H), 2,34-2,27 (м, 1H), 1,82-1,44 (м, 9H), 1,41-1,27 (м, 4H) м.д.

Чистота по УР-ЖХМС 95% (214 и 254 нм); время удерживания 0,46 мин; (M+H⁺) 437,4.

Пример 109.

1-(4-(4-Фторфенил)пиримидин-2-ил)-N-метил-N-(хинуклидин-3-ил)пиперидин-4-карбоксамид.

С использованием общей процедуры D и введения во взаимодействие 1-(4-(4-фторфенил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (полученной так, как описано в примере 41) и N-метилхинуклидин-3-амин получают названное в заголовке соединение.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,39 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,08-8,05 (м, 2H), 7,17 (т, J=8,5 Гц, 2H), 6,90 (д, J=5,0 Гц, 1H), 4,99-4,96 (м, 2H), 4,58-4,54 (м, 1H), 3,33-2,83 (м, 12H), 2,08-1,55 (м, 9H) м.д.

¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 175,6, 165,3, 163,3, 163,2, 161,8, 158,4, 133,9, 129,0, 128,9, 115,7, 115,5, 105,2, 51,1, 47,5, 46,8, 43,5, 28,4, 21,8 м.д.

Чистота по ЖХМС >96% (214 и 254 нм); время удерживания 1,24 мин; (M+H⁺) 424,2.

Пример 110.

1-Азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил-1-(4-(4-фторфенил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат.

К раствору этил-1-(4-(4-фторфенил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (полученного так, как описано в примере 41; 0,200 г, 0,607 ммоль) и промежуточного соединения 3 (0,094 г, 0,666 ммоль) в толуоле (10 мл) при перемешивании добавляют 60% дисперсию гидрида натрия в минеральном масле (0,097 г, 2,43 ммоль) и молекулярные сита 4Å. Смесь кипятят с обратным холодильником в течение полутора суток, затем отфильтровывают твердые вещества, и смесь концентрируют. Остаток очищают препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой, и получают названное в заголовке соединение в виде желтого масла (0,066 г, 27%).

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,38 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,09-8,05 (м, 2H), 7,17 (т, J=8,5 Гц, 2H), 6,90 (д, J=5,0 Гц, 1H), 5,05-5,00 (м, 1H), 4,83-4,80 (м, 2H), 3,22-2,85 (м, 8H), 2,66-2,59 (м, 1H), 2,06-1,56 (м, 11H) м.д.

¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 174,0, 165,3, 163,3, 163,2, 161,7, 158,4, 133,8, 129,0, 128,9, 115,7, 115,5, 105,1, 78,1, 51,8, 47,9, 45,2, 43,2, 41,8, 33,4, 30,3, 28,0, 24,9, 22,3 м.д.

Чистота по ЖХМС >98% (214 и 254 нм); время удерживания 1,47 мин; (M+H⁺) 425,2.

Пример 111.

1-(5-Фтор-4-(4-(3-метоксипропокси)фенил)пиримидин-2-ил)-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперидин-4-карбоксамид.

Заменяя 4-фторфенилбороновую кислоту на 2-(4-(3-метоксипропокси)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан, этилпиперидин-4-карбоксилат на гидрохлорид метилазетидин-3-карбоксилата и 2,4-дихлорпиримидин на 2,4-дихлор-5-фторпиримидин, используют такую же последовательность реакций, как описанная в примере 41, и получают названное в заголовке соединение.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,23 (д, J=4,5 Гц, 1H), 8,10 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,00 (д, J=9,0 Гц, 2H), 5,55 (с, 1H), 4,33-4,30 (м, 4H), 4,15 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,59 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,39-3,36 (м, 4H), 3,07-2,99 (м, 4H), 2,89-2,86 (м, 2H), 2,43 (с, 1H), 2,12-2,07 (м, 2H), 1,99-1,54 (м, 9H) м.д.

¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 171,5, 161,1, 160,0, 151,5, 151,4, 149,5, 146,4, 146,2, 130,7, 130,6, 126,1, 114,4, 69,1, 64,9, 59,9, 58,8, 53,3, 53,0, 47,2, 46,4, 39,0, 36,1, 35,2, 30,9, 29,5, 24,9, 24,0 м.д.

Чистота по ЖХМС >98% (214 и 254 нм); время удерживания 1,41 мин; (M+H⁺) 498,3.

Пример 112.

1-(5-Фтор-4-(4-фторфенил)пиримидин-2-ил)-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)азетидин-3-карбоксамид.

Заменяя этилпиперидин-4-карбоксилат на гидрохлорид метилазетидин-3-карбоксилата и 2,4-дихлорпиримидин на 2,4-дихлор-5-фторпиримидин, используют такую же последовательность реакций, как описанная в примере 41, и получают названное в заголовке соединение.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,25 (д, J=3,0 Гц, 1H), 8,12-8,09 (м, 2H), 7,17-7,13 (м, 2H), 5,42 (с, 1H), 4,32-4,27 (м, 4H), 3,36-3,33 (м, 1H), 3,01-2,80 (м, 6H), 2,38 (м, 1H), 1,97-1,52 (м, 9H) м.д.

¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 171,3, 165,3, 163,3, 160,0, 159,9, 151,4, 150,7, 149,4, 146,9, 146,7, 131,2, 131,1, 129,9, 129,8, 115,7, 115,5, 59,9, 53,2, 53,0, 47,1, 46,5, 39,2, 36,2, 35,1, 24,8, 24,2, 24,1 м.д.

Чистота по ЖХМС >98% (214 и 254 нм); время удерживания 1,34 мин; (M+H⁺) 428,2.

Пример 113.

1-(4-(4-Фторфенил)пиримидин-2-ил)-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)азетидин-3-карбоксамид.

Заменяя этилпиперидин-4-карбоксилат на метилазетидин-3-карбоксилат, используют такую же последовательность реакций, как описанная в примере 41, и получают названное в заголовке соединение.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,36 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,06-8,03 (м, 2H), 7,14 (т, J=8,5 Гц, 2H), 6,96 (д, J=4,5 Гц, 1H), 5,44 (с, 1H), 4,35-4,33 (м, 4H), 3,38-3,35 (м, 1H), 3,00-2,81 (м, 6H), 2,38 (м, 1H), 1,97-1,52 (м, 9H) м.д.

¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 171,2, 163,5, 163,4, 163,2, 158,4, 133,5, 129,1, 115,8, 115,6, 106,3, 60,0,

53,0, 52,9, 52,8, 47,2, 46,5, 39,2, 36,2, 35,4, 24,9, 24,2, 24,1 м.д.

Чистота по ЖХМС >99% (214 и 254 нм); время удерживания 1,26 мин; (M+H⁺) 410,2.

Пример 114.

1-(4'-Фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)азетидин-3-карбоксамид.

Заменяя этилпиперидин-4-карбоксилат на метилазетидин-3-карбоксилат, используют такую же последовательность реакций, как описанная в примере 33, и получают названное в заголовке соединение.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,55-7,52 (м, 2H), 7,30 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,12 (т, J=8,5 Гц, 2H), 6,96 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,63 (с, 1H), 6,50 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,75 (с, 1H), 4,12-4,02 (м, 4H), 3,39-3,35 (м, 1H), 3,03-2,84 (м, 6H), 2,40 (с, 1H), 1,98-1,55 (м, 9H) м.д.

¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 171,6, 163,4, 161,4, 151,9, 141,2, 137,7, 129,4, 128,8, 128,7, 117,2, 115,5, 115,4, 110,8, 110,4, 59,8, 55,1, 55,0, 53,1, 47,3, 46,4, 39,1, 36,2, 24,9, 24,2 м.д.

Чистота по ЖХМС >98% (214 и 254 нм); время удерживания 1,42 мин; (M+H⁺) 408,3.

Пример 115.

1-(4-(4-Фторфенокси)пиримидин-2-ил)-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперидин-4-карбоксамид.

К раствору 4-фторфенола (0,448 г, 4,00 ммоль) в тетрагидрофуране (35 мл) при перемешивании добавляют трет-бутоксид калия (0,493 г, 4,40 ммоль). Через 30 мин добавляют 2,4-дихлорпиримидин (0,596 г, 4,00 ммоль), и реакционную смесь продолжают перемешивать еще в течение 6 ч. В это время реакционную смесь фильтруют для удаления суспендированных твердых веществ, фильтрат концентрируют, и получают сырой 2-хлор-(4-фторфенокси)пиримидин в виде белого твердого вещества (0,827 г, 92%). Полученное промежуточное соединение (0,548 г, 2,40 ммоль), которое является достаточно чистым для использования без очистки, соединяют с этилпиперидин-4-карбоксилатом (0,452 г, 2,88 ммоль) и триэтиламиноном (1,0 мл, 7,2 ммоль) в этаноле (10 мл). Смесь при перемешивании греют в течение ночи при 80°C и затем концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией на диоксиде кремния с использованием элюента смеси гексан/этилацетат, и получают этил-1-(4-фторфенокси)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат в виде светло-желтого масла (0,639 г, 76%). К раствору полученного промежуточного соединения (0,330 г, 0,960 ммоль) в смеси метанол/вода, 1:1 (об./об.; 4 мл) при перемешивании добавляют твердый гидроксид натрия (0,192 г, 4,80 ммоль). После перемешивания в течение ночи реакционную смесь концентрируют. Остаток растворяют в воде, и раствор подкисляют (pH ~3), добавляя 1н. соляную кислоту, и смесь экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические слои промывают рассолом, сушат (Na₂SO₄) и концентрируют, и получают 1-(4-(4-фторфенокси)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-карбоновую кислоту в виде белого твердого вещества (0,288 г, 95%). С использованием общей процедуры D и промежуточного соединения 5 полученную карбоновую кислоту подвергают амидному сочетанию, и получают названное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (0,019 г, 7%).

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,16 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,12-7,05 (м, 4H), 5,99 (д, J=5,5 Гц, 1H), 5,28 (с, 1H), 4,62-4,60 (м, 2H), 3,01-2,80 (м, 8H), 2,34-2,26 (м, 2H), 1,91-1,47 (м, 13H) м.д.

¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 173,9, 169,9, 161,5, 160,9, 159,5, 158,9, 148,5, 123,2, 116,1, 115,9, 95,5, 59,5, 53,2, 47,6, 46,2, 44,5, 39,4, 36,1, 28,8, 28,5, 25,1, 24,4, 24,2 м.д.

Чистота по ЖХМС >99% (214 и 254 нм); время удерживания 1,32 мин; (M+H⁺) 454,3.

Пример 116.

4-Фтор-1-(4-(4-фторфенокси)пиримидин-2-ил)-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперидин-4-карбоксамид.

Заменяя этилпиперидин-4-карбоксилат на гидрохлорид этил-4-фторпиперидин-4-карбоксилата, используют такую же последовательность реакций, как описанная в примере 115, и получают названное в заголовке соединение.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,17 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,15-7,02 (м, 4H), 6,31 (д, J=7,3 Гц, 1H), 6,03 (д, J=5,5 Гц, 2H), 4,62-4,41 (м, 2H), 3,22-2,76 (м, 8H), 2,36-2,28 (м, 1H), 2,26-2,02 (м, 2H), 2,00-1,89 (м, 1H), 1,87-1,67 (м, 5H), 1,67-1,42 (м, 5H) м.д.

Чистота по УР-ЖХМС >99,9% (214 и 254 нм); время удерживания 0,82 мин; (M+H⁺) 472,4.

Пример 117.

4-Фтор-1-(4-(4-фторфенокси)-1,3,5-триазин-2-ил)-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперидин-4-карбоксамид.

Заменяя 2,4-дихлорпиримидин на 2,4-дихлортриазин и этилпиперидин-4-карбоксилат на гидрохлорид этил-4-фторпиперидин-4-карбоксилата, используют такую же последовательность реакций, как описанная в примере 115, и получают названное в заголовке соединение.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,37 (с, 1H), 7,20-7,03 (м, 4H), 6,32 (д, J=7,1 Гц, 1H), 4,85-4,72 (м, 1H), 4,60-4,47 (м, 1H), 3,34-3,11 (м, 2H), 3,10-2,74 (м, 6H), 2,37-2,05 (м, 3H), 2,02-1,43 (м, 11H) м.д.

Чистота по УР-ЖХМС >99,9% (214 и 254 нм); время удерживания 0,74 мин; (M+H⁺) 473,5.

Пример 118.

4-Фтор-1-(5-фтор-4-(4-(2-метоксиэтокси)фенокси)пиримидин-2-ил)-N-(3-метилхинуклидин-3-ил)пиперидин-4-карбоксамид.

Заменяя 4-фторфенол на 4-(2-метоксиэтокси)фенол, этилпиперидин-4-карбоксилат на гидрохлорид этил-4-фторпиперидин-4-карбоксилата и промежуточное соединение 5 на промежуточное соединение 1, используют такую же последовательность реакций, как описанная в примере 115, и получают названное в заголовке соединение.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,08 (д, $J=3,0$ Гц, 1H), 7,11-7,08 (м, 2H), 6,96-6,93 (м, 2H), 6,32 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 4,34-4,32 (м, 2H), 4,14 (т, $J=4,5$ Гц, 2H), 3,79 (т, $J=4,5$ Гц, 2H), 3,49 (с, 3H), 3,09-2,75 (м, 8H), 2,18-2,02 (м, 3H), 1,87-1,27 (м, 9H) м.д.

^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3) δ 171,2, 171,0, 157,8, 157,7, 156,8, 156,1, 145,6, 144,7, 144,5, 140,8, 138,3, 122,5, 114,9, 96,7, 94,8, 71,0, 67,6, 63,2, 59,3, 52,8, 46,5, 46,3, 39,6, 31,7, 31,6, 31,5, 31,4, 30,1, 24,1, 23,0, 22,4 м.д.

Чистота по ЖХМС >99% (214 и 254 нм); время удерживания 1,44 мин; ($\text{M}+\text{H}^+$) 532,2.

Пример 119.

1-(4-(4-Цианофеноксипиримидин-2-ил)-4-фтор-N-(3-метилхиноклидин-3-ил)пиперидин-4-карбоксаид.

Заменяя 4-фторфенол на 4-цианофенол, этилпиперидин-4-карбоксилат на гидрохлорид этил-4-фторпиперидин-4-карбоксилата и промежуточное соединение 5 на промежуточное соединение 1, используют такую же последовательность реакций, как описанная в примере 115, и получают названное в заголовке соединение.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,24 (д, $J=6,5$ Гц, 1H), 7,71 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,29 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 6,35 (д, $J=6,5$ Гц, 1H), 6,17 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 4,52-4,46 (м, 2H), 3,14-3,12 (м, 2H), 2,93-2,77 (м, 6H), 2,18-2,02 (м, 3H), 1,79-1,47 (м, 9H) м.д.

^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 171,1, 168,8, 161,1, 160,1, 156,2, 133,5, 122,7, 118,5, 108,7, 96,5, 63,2, 52,9, 46,5, 46,4, 39,2, 31,9, 31,8, 31,7, 31,6, 30,1, 24,1, 23,0, 22,4 м.д.

Чистота по ЖХМС >99% (214 и 254 нм); время удерживания 1,39 мин; ($\text{M}+\text{H}^+$) 465,2.

Пример 120.

1-(4-(4-Цианофеноксипиримидин-2-ил)-4-фтор-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперидин-4-карбоксаид.

Заменяя 4-фторфенол на 4-цианофенол и этилпиперидин-4-карбоксилат на этил-4-фторпиперидин-4-карбоксилат, используют такую же последовательность реакций, как описанная в примере 115, и получают названное в заголовке соединение.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,24 (д, $J=45,0$ Гц, 1H), 7,70 (д, $J=9,0$ Гц, 2H), 7,29 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 6,33 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,16 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 4,47 (м, 2H), 3,15-2,82 (м, 8H), 2,34-2,31 (м, 1H), 2,17-1,49 (м, 13H) м.д.

^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 170,9, 170,7, 168,8, 161,1, 160,1, 156,2, 133,5, 122,7, 118,5, 108,7, 96,8, 96,4, 94,9, 59,4, 53,0, 47,5, 45,9, 39,2, 38,8, 36,2, 32,0, 31,7, 31,5, 24,9, 24,2, 24,0 м.д.

Чистота по ЖХМС >99% (214 и 254 нм); время удерживания 1,43 мин; ($\text{M}+\text{H}^+$) 478,9.

Пример 121.

1-(4-(4-Фторфеноксипиримидин-2-ил)-N-(3-метилхиноклидин-3-ил)пиперидин-4-карбоксаид.

Заменяя 2,4-дихлорпиримидин на 2,4-дихлор-5-фторпиримидин и промежуточное соединение 5 на промежуточное соединение 1, используют такую же последовательность реакций, как описанная в примере 115, и получают названное в заголовке соединение.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,10 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 7,17-7,07 (м, 4H), 5,36 (с, 1H), 4,41 (д, $J=13,0$ Гц, 2H), 2,90-2,74 (м, 8H), 2,27-2,13 (м, 2H), 1,79-1,71 (м, 3H), 1,64-1,42 (м, 8H) м.д.

^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 174,0, 160,9, 160,0, 157,3, 157,3, 156,9, 147,8, 145,0, 144,9, 140,3, 138,3, 123,2, 123,1, 115,9, 115,7, 63,4, 52,9, 46,6, 46,4, 44,0, 43,8, 30,3, 28,4, 28,3, 24,4, 23,0, 22,5 м.д.

Чистота по ЖХМС >97% (214 и 254 нм); время удерживания 1,40 мин; ($\text{M}+\text{H}^+$) 458,0.

Пример 122.

1-(5-Циано-4-(4-фторфеноксипиримидин-2-ил)-4-фтор-N-(3-метилхиноклидин-3-ил)пиперидин-4-карбоксаид.

Заменяя 2,4-дихлорпиримидин на 2,4-дихлор-5-фторпиримидин, этилпиперидин-4-карбоксилат на этил-4-фторпиперидин-4-карбоксилат и промежуточное соединение 5 на промежуточное соединение 1, используют такую же последовательность реакций, как описанная в примере 115, и получают названное в заголовке соединение.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,45 (с, 1H), 7,15-7,08 (м, 4H), 6,34 (д, $J=6,5$ Гц, 1H), 4,80 (д, $J=12,5$ Гц, 1H), 4,18 (д, $J=12,0$ Гц, 1H), 3,25 (т, $J=12,5$ Гц, 1H), 3,07 (т, $J=12,5$ Гц, 1H), 2,94-2,79 (м, 6H), 2,18-1,72 (м, 7H), 1,58-1,49 (м, 5H) м.д.

^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3) δ 170,6, 170,4, 169,0, 163,3, 161,4, 160,5, 159,0, 147,3, 123,3, 123,2, 116,1, 115,8, 115,0, 96,1, 94,3, 83,3, 63,0, 52,9, 46,5, 46,3, 39,5, 39,3, 32,1, 32,0, 31,9, 31,8, 31,7, 30,1, 24,1, 22,9, 22,3 м.д.

Чистота по ЖХМС >99% (214 и 254 нм); время удерживания 1,89 мин; ($\text{M}+\text{H}^+$) 483,1.

Пример 123.

4-Фтор-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)-1-(4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-карбоксамид.

К раствору тетрагидро-2Н-пиран-4-ола (1,12 г, 11,0 ммоль) в N,N-диметилформамиде (20 мл) при перемешивании и охлаждении (0°C) добавляют 60% дисперсию гидрида натрия в минеральном масле (660 мг, 16,5 ммоль). Смесь перемешивают при 0°C в течение 20 мин, и затем добавляют 2,4-дихлорпиримидин (1,98 г, 13,2 ммоль). Затем реакционную смесь оставляют постепенно нагреваться до комнатной температуры и перемешивают в течение ночи. После этого реакцию гасят водой (~80 мл), и смесь экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические слои промывают рассолом, сушат (Na₂SO₄) и концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией на диоксиде кремния с использованием элюента смеси гексан/этилацетат, и получают 2-хлор-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)пиримидин в виде светло-желтого масла (1,13 г, 53%). Заменяя 2-хлор-4-(4-фторфенил)пиримидин на только что полученное промежуточное соединение, используют последние три стадии примера 41 для получения названного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,08 (д, J=6,0 Гц, 1H), 6,35 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,00 (д, J=5,5 Гц, 1H), 5,25-5,20 (м, 1H), 4,68-4,65 (м, 2H), 4,00-3,96 (м, 2H), 3,63-3,59 (м, 2H), 3,25-3,20 (м, 2H), 3,00-2,81 (м, 6H), 2,40-2,39 (м, 1H), 2,25-2,14 (м, 2H), 2,07-1,51 (м, 15H) м.д.

¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃) δ 171,1, 170,9, 168,8, 161,3, 158,2, 97,4, 97,0, 95,2, 69,6, 65,3, 59,3, 52,8, 47,5, 45,9, 39,3, 38,4, 36,1, 32,0, 31,8, 31,7, 31,6, 25,0, 23,9, 23,6 м.д.

Чистота по ЖХМС >99% (214 и 254 нм); время удерживания 1,13 мин; (M+H⁺) 462,0.

Пример 124.

4-Фтор-1-(4-((4-фторбензил)окси)пиримидин-2-ил)-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперидин-4-карбоксамид.

Заменяя тетрагидро-4-пиранол на 4-фторбензиловый спирт, используют такую же последовательность реакций, как описанная в примере 123, и получают названное в заголовке соединение.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,07 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,42-7,34 (м, 2H), 7,09-7,01 (м, 2H), 6,33 (д, J=7,4 Гц, 1H), 6,03 (д, J=5,6 Гц, 1H), 5,29 (с, 2H), 4,73-4,63 (м, 2H), 3,28-3,16 (м, 2H), 3,09-2,78 (м, 6H), 2,37-2,30 (м, 1H), 2,30-2,08 (м, 2H), 2,01-1,90 (м, 1H), 1,89-1,69 (м, 5H), 1,67-1,45 (м, 5H) м.д.

Чистота по УР-ЖХМС >99,9% (214 и 254 нм); время удерживания 0,75 мин; (M+H⁺) 486,3.

Пример 125.

4-Фтор-1-(4-((4-фторбензил)окси)пиримидин-2-ил)-N-(3-метилхиноклидин-3-ил)пиперидин-4-карбоксамид.

Заменяя тетрагидро-4-пиранол на 4-фторбензиловый спирт и промежуточное соединение 5 на промежуточное соединение 1, используют такую же последовательность реакций, как описанная в примере 123, и получают названное в заголовке соединение.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,07 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,42-7,35 (м, 2H), 7,09-7,01 (м, 2H), 6,34 (д, J=6,8 Гц, 1H), 6,03 (д, J=5,6 Гц, 1H), 5,29 (с, 2H), 4,73-4,63 (м, 2H), 3,27-3,17 (м, 2H), 2,93 (с, 2H), 3,09-2,78 (м, 4H), 2,30-2,07 (м, 3H), 1,89-1,68 (м, 4H), 1,59-1,40 (м, 5H) м.д.

Чистота по УР-ЖХМС >99,9% (214 и 254 нм); время удерживания 0,73 мин; (M+H⁺) 472,3.

Пример 126.

4-Фтор-1-(6-(4-фторфенокси)пиазин-2-ил)-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперидин-4-карбоксамид.

К раствору 2,6-дихлорпиазина (4,44 г, 29,8 ммоль) и 4-фторфенола (3,00 г, 26,8 ммоль) в N,N-диметилформамиде (100 мл) при перемешивании добавляют по частям в течение ~5 мин трет-бутоксид калия (6,01 г, 53,6 ммоль). Реакционную смесь греют в течение ночи при 90°C и затем концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией на диоксиде кремния с использованием элюента смеси гексан/этилацетат, и получают 2-хлор-6-(4-фторфенокси)пиазин в виде белого твердого вещества (5,70 г, 95%). К раствору полученного продукта (0,850 г, 3,78 ммоль) в N,N-диметилформамиде (15 мл) при перемешивании добавляют 4-фторпиперидин-4-карбоксилат (0,960 г, 4,54 ммоль) и карбонат цезия (2,46 г, 7,55 ммоль). Смесь греют в течение ночи при 60°C и затем концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией на диоксиде кремния с использованием элюента смеси гексан/этилацетат, и получают 4-фтор-1-(6-(4-фторфенокси)пиазин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат в виде желтого твердого вещества (0,190 г, 14%). К раствору полученного промежуточного соединения (0,300 г, 0,826 ммоль) в смеси метанол/тетрагидрофуран/вода, 2:1:1 (8 мл), добавляют твердый гидроксид натрия (0,165 г, 4,13 ммоль). Смесь перемешивают в течение ночи и затем концентрируют. Остаток растворяют в воде, и подкисляют (рН ~3), добавляя 1н. соляную кислоту, и смесь экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические слои промывают рассолом, сушат (Na₂SO₄) и концентрируют, и получают 4-фтор-1-(6-(4-фторфенокси)пиазин-2-ил)пиперидин-4-карбоновую кислоту в виде желтого твердого вещества (0,176 г, 64%). Заменяя этил-1-(4-(4-фторфенил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат на только что полученное промежуточное соединение, используют последние две стадии примера 41, и получают названное в заголовке соединение.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,85 (с, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,14-7,07 (м, 4H), 6,32 (д, J=7,0 Гц, 1H), 4,12 (д, J=13,5 Гц, 2H), 3,19 (т, J=11,0 Гц, 2H), 3,17-2,83 (м, 6H), 2,35 (м, 1H), 2,24-1,97 (м, 3H), 1,85-1,51 (м, 10H) м.д.

¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 170,7, 170,5, 160,6, 158,7, 158,3, 152,6, 149,2, 123,5, 122,8, 122,7, 120,5, 116,1, 115,9, 96,3, 94,8, 59,4, 53,0, 47,5, 46,0, 40,1, 38,8, 36,2, 31,6, 31,4, 31,2, 24,9, 24,2, 24,0 м.д.

Чистота по ЖХМС >99% (214 и 254 нм); время удерживания 1,36 мин; (M+H⁺) 472,0.

Пример 127.

4-Фтор-1-(5-(4-фторфеноксипиридин-3-ил)-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперидин-4-карбоксамид.

К суспензии 60% дисперсии гидрида натрия в минеральном масле (1,30 г, 32,5 ммоль) в N,N-диметилформамиде (20 мл) при перемешивании и охлаждении (0°C) добавляют 4-фторфенол (2,00 г, 17,8 ммоль). После выдержки в течение 1 ч при 0°C добавляют 3,5-дибромпиридин (4,00 г, 16,9 ммоль). Смесь греют в течение ночи при 90°C, затем разбавляют водой и экстрагируют этилацетатом. Объединенные экстракты сушат (Na₂SO₄) и концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией на диоксиде кремния с использованием элюента смеси гексан/этилацетат, и получают 3-бром-5-(4-фторфеноксипиридин в виде светло-желтого масла (0,660 г, 13%). К смеси полученного промежуточного соединения (600 мг, 2,24 ммоль) и гидрохлорида этил-4-фторпиперидин-4-карбоксилата (0,566 г, 2,68 ммоль) в толуоле (15 мл) при перемешивании добавляют трис-(дипенилиденацетон)дипалладий(0) (0,204 г, 0,223 ммоль), 2,2'-бис-(дифенилфосфино)-1,1'-бинафталин (0,278 г, 0,446 ммоль) и трет-бутоксид калия (0,860 г, 4,48 ммоль). Реакционную смесь греют в течение ночи при 90°C, охлаждают и фильтруют через целит. Фильтрат концентрируют, и получают остаток, который разбавляют 2,0н. соляной кислотой (40 мл), и экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические слои промывают раствором, сушат (Na₂SO₄) и концентрируют, и получают 4-фтор-1-(5-(4-фторфеноксипиридин-3-ил)пиперидин-4-карбоновую кислоту (ожидаемый продукт реакции эфир гидролизуетеся в ходе реакции/обработки каталитического аминирования) в виде белого твердого вещества (420 мг, 57%). С использованием общей процедуры D и промежуточного соединения 5 полученную карбоновую кислоту подвергают амидному сочетанию, и получают названное в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (0,031 г, 16%).

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,10 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,81 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,10-7,02 (м, 4H), 6,82-6,81 (м, 1H), 6,34 (д, J=7,5 Гц, 1H), 3,64-3,62 (м, 2H), 3,16-2,82 (м, 8H), 2,40-2,32 (м, 3H), 1,99-1,52 (м, 11H) м.д.

¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 170,8, 170,6, 160,0, 158,1, 154,6, 152,2, 147,5, 133,4, 131,0, 120,5, 120,4, 116,6, 116,4, 112,1, 95,8, 94,3, 59,4, 53,1, 47,5, 46,0, 44,1, 38,9, 36,3, 31,8, 31,6, 31,5, 31,4, 25,0, 24,3, 24,1 м.д.

Чистота по ЖХМС >99% (214 и 254 нм); время удерживания 1,22 мин; (M+H⁺) 471,3.

Пример 128.

4-Фтор-1-(4-((4-фторбензил)окси)-1,3,5-триазин-2-ил)-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперидин-4-карбоксамид.

К раствору 2,4-дихлор-1,3,5-триазина (1,00 г, 6,71 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) при перемешивании добавляют N,N-диизопропилэтиламин (2,50 мл, 14,4 ммоль) и гидрохлорид этил-4-фторпиперидин-4-карбоксилата (1,14 г, 5,37 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 55°C в течение 1 ч и затем концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией на диоксиде кремния с использованием элюента смеси гексан/этилацетат, и получают этил-1-(4-хлор-1,3,5-триазин-2-ил)-4-фторпиперидин-4-карбоксилат в виде бесцветного масла (1,40 г, 72%). К раствору (4-фторфенил)метанола (0,131 г, 1,04 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (1 мл) при перемешивании и охлаждении (0°C) добавляют 60% дисперсию гидрида натрия в минеральном масле (0,046 г, 1,15 ммоль). После выдержки в течение 1 ч при указанной температуре в один прием добавляют продукт со стадии 1 (0,030 г, 1,04 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч и затем разбавляют водой и экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические слои сушат (Na₂SO₄) и концентрируют, и получают сырой продукт реакции, который очищают флэш-хроматографией с обращенной фазой на диоксиде кремния С-18 с использованием элюента смеси ацетонитрил/вода/трифторуксусная кислота, и получают этил-4-фтор-1-(4-((4-фторбензил)окси)-1,3,5-триазин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат (0,120 г, 30%) в виде бесцветного масла. Заменяя этил-1-(4-(4-фторфенил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат на только что полученное промежуточное соединение, используют последние две стадии примера 41, и получают названное в заголовке соединения.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,38 (с, 1H), 7,45-7,42 (м, 2H), 7,07 (т, J=8,5 Гц, 2H), 6,35 (д, J=6,5 Гц, 1H), 5,37 (с, 2H), 4,81-4,73 (м, 2H), 3,30-2,94 (м, 8H), 2,47 (м, 1H), 2,24-2,03 (м, 6H), 1,87-1,53 (м, 7H) м.д.

¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃) δ 170,5, 170,0, 167,5, 165,2, 131,8, 130,2, 130,1, 129,5, 115,5, 115,3, 68,1, 59,3, 52,5, 47,3, 45,9, 39,0, 38,5, 37,6, 35,8, 32,1, 24,9, 23,1, 22,9 м.д.

Чистота по ЖХМС >99% (214 и 254 нм); время удерживания 1,36 мин; (M+H⁺) 487,2.

Пример 129.

4-Фтор-1-(5-(4-фторфеноксипиримидин-2-ил)-N-(3-метилхинуклидин-3-ил)пиперидин-4-карбоксамид.

К раствору 2-хлорпиримидин-5-ола (1,50 г, 11,6 ммоль) в дихлорметане (20 мл) при перемешивании добавляют 4-фторфенилбороновую кислоту (3,30 г, 23,2 ммоль), ацетат меди(II) (2,49 г, 13,9 ммоль) и триэтиламин (8,0 мл, 57 ммоль). Смесь оставляют открытой на воздухе и перемешивают в течение ночи. Затем суспензию фильтруют через слой целита и концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией на диоксиде кремния с использованием элюента смеси гексан/этилацетат, и получают 2-хлор-5-(4-фторфенокси)пиримидин в виде светло-желтого твердого вещества (0,400 г, 17%). Заменяя 2-хлор-4-(4-фторфенил)пиримидин на только что полученное промежуточное соединение, этилпиперидин-4-карбоксилат на гидрохлорид этил-4-фторпиперидин-4-карбоксилата и промежуточное соединение 5 на промежуточное соединение 1, используют три последние стадии примера 41, и получают названное в заголовке соединение.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,20 (с, 2H), 7,09-6,99 (м, 4H), 4,70-4,66 (м, 2H), 3,33-3,16 (м, 3H), 2,90-2,83 (м, 5H), 2,30-2,01 (м, 3H), 1,92-1,89 (м, 4H), 1,70-1,50 (м, 5H) м.д.

^{13}C ЯМР (100 МГц, CD_3OD) δ 172,4, 172,2, 159,8, 158,5, 157,4, 154,4, 150,0, 143,3, 118,2, 118,1, 116,1, 115,8, 95,7, 93,8, 60,7, 52,8, 45,6, 45,5, 39,6, 31,5, 31,4, 31,3, 31,2, 29,3, 23,0, 21,8, 21,3 м.д.

Чистота по ЖХМС >99% (214 и 254 нм); время удерживания 1,39 мин; ($\text{M}+\text{H}^+$) 458,0.

Пример 130.

1-(5-(4-Фторфенокси)пиримидин-2-ил)-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперидин-4-карбоксамида.

Заменяя 2-хлор-4-(4-фторфенил)пиримидин на 2-хлор-5-(4-фторфенокси)пиримидин (полученный так, как описано в примере 129), используют три последние стадии примера 41, и получают названное в заголовке соединение.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,14 (с, 2H), 7,02-6,98 (м, 2H), 6,91-6,88 (м, 2H), 5,44 (с, 1H), 4,76-4,73 (м, 2H), 3,06-2,84 (м, 8H), 2,41-2,34 (м, 2H), 1,95-1,49 (м, 13H) м.д.

^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 174,1, 159,4, 158,8, 157,5, 154,3, 150,3, 142,6, 118,0, 117,9, 116,4, 116,2, 59,4, 53,1, 47,6, 46,1, 44,4, 44,0, 39,2, 36,1, 31,0, 28,8, 28,5, 25,1, 24,2, 24,1 м.д.

Чистота по ЖХМС >99% (214 и 254 нм); время удерживания 1,38 мин; ($\text{M}+\text{H}^+$) 454,2.

Пример 131.

4-Фтор-1-(5-(4-(2-метоксиэтокси)фенокси)пиримидин-2-ил)-N-(3-метилхинуклидин-3-ил)пиперидин-4-карбоксамида.

Заменяя 4-фторфенилбороновую кислоту на 4-(2-метоксиэтокси)фенилбороновую кислоту, используют первую стадию примера 129 для получения 2-хлор-5-(4-(2-метоксиэтокси)фенокси)пиримидина. Заменяя 2-хлор-4-(4-фторфенил)пиримидин на полученное промежуточное соединение, этилпиперидин-4-карбоксилат на гидрохлорид этил-4-фторпиперидин-4-карбоксилата и промежуточное соединение 5 на промежуточное соединение 1, используют три последние стадии примера 41, и получают названное в заголовке соединение.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,16 (с, 2H), 6,91 (м, 4H), 6,38 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 4,67 (д, $J=13,5$ Гц, 1H), 4,11 (т, $J=5,0$ Гц, 2H), 3,76 (т, $J=4,5$ Гц, 2H), 3,48 (с, 3H), 3,25 (т, $J=13,5$ Гц, 2H), 3,01-2,83 (м, 6H), 2,31-2,20 (м, 3H), 1,87-1,80 (м, 5H), 1,61-1,52 (м, 5H) м.д.

^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3) δ 171,3, 171,1, 158,4, 154,7, 151,9, 149,8, 143,6, 118,2, 115,8, 96,9, 95,0, 71,1, 67,8, 63,1, 59,2, 52,8, 46,5, 46,4, 39,8, 31,9, 31,8, 31,7, 31,6, 30,1, 24,2, 23,0, 22,3 м.д.

Чистота по ЖХМС >99% (214 и 254 нм); время удерживания 1,39 мин; ($\text{M}+\text{H}^+$) 514,0.

Пример 132.

4-Фтор-1-(5-((4-фторбензил)окси)пиримидин-2-ил)-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперидин-4-карбоксамида.

К раствору 5-бром-2-хлорпиримидина (2,00 г, 10,3 ммоль) в N,N-диметилформамиде (30 мл) при перемешивании добавляют гидрохлорид этил-4-фторпиперидин-4-карбоксилата (2,63 г, 12,4 ммоль) и карбонат цезия (3,37 г, 10,3 ммоль). Суспензию греют в течение ночи при 50°C и затем концентрируют. Остаток растворяют в этилацетате и промывают несколькими порциями воды. Органический слой сушат (Na_2SO_4) и концентрируют. Сырой продукт очищают флэш-хроматографией на диоксиде кремния с использованием элюента смеси гексан/этилацетат, и получают этил-1-(5-бромпиримидин-2-ил)-4-фторпиперидин-4-карбоксилат в виде белого твердого вещества (2,93 г, 85%). К раствору полученного промежуточного соединения (2,89 г, 8,70 ммоль) в N,N-диметилформамиде (32 мл) при перемешивании добавляют бис-(пинаколато)дибор (2,65 г, 10,4 ммоль), ацетат калия (4,27 г, 43,5 ммоль) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (318 мг, 435 мкмоль). Смесь греют в течение ночи при 90°C и затем охлаждают и концентрируют. Остаток растворяют в воде и этилацетате, получая нерасслаивающуюся эмульсию. После вакуум-фильтрации смеси через слой целита органический слой отделяют и промывают дополнительными порциями воды. Затем раствор сушат (Na_2SO_4) и концентрируют, и получают этил-4-фтор-1-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат в виде темно-коричневого твердого вещества (3,32 г, 101%). Сырой продукт реакции используют на следующей стадии без очистки. К раствору бороната (3,31 г, 8,73 ммоль) в смеси тетрагидрофуран/вода, 1:1 (80 мл), при перемешивании добавляют моногидрат пербората натрия (2,21 г, 21,0

ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение ночи и затем разбавляют водным раствором хлорида аммония (~100 мл). Смесь экстрагируют этилацетатом. Затем объединенные экстракты промывают водным раствором хлорида натрия, сушат (Na_2SO_4) и концентрируют. Сырой продукт очищают флэш-хроматографией на диоксиде кремния с использованием элюента смеси этилацетат/хлороформ, и получают этил-4-фтор-1-(5-гидроксипиримидин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат в виде серо-зеленого твердого вещества (1,64 г, 70%). К раствору полученного промежуточного соединения (0,828 г, 3,07 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (15 мл) при перемешивании добавляют 1-(бромметил)-4-фторбензол (0,639 г, 3,38 ммоль) и карбонат цезия (2,00 г, 6,15 ммоль). Смесь греют в течение ночи при 40°C и затем концентрируют. Остаток растворяют в этилацетате и промывают несколькими порциями воды. Затем органический слой сушат (Na_2SO_4) и концентрируют. Сырой продукт очищают флэш-хроматографией на диоксиде кремния с использованием элюента смеси гексан/этилацетат, и получают этил-4-фтор-1-(5-((4-фторбензил)окси)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат в виде белого твердого вещества (0,909 г, 78%). К раствору полученного эфира (880 мг, 2,33 ммоль) в смеси тетрагидрофуран/этанол/вода, 1:1:1 (20 мл) при перемешивании добавляют моногидрат гидроксида лития (0,294 г, 7,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение ночи и затем концентрируют. Остаток растворяют в воде. Полученную суспензию обрабатывают 1*n*. соляной кислотой (7,0 мл) и затем экстрагируют хлороформом. Объединенные экстракты сушат (Na_2SO_4) и концентрируют, и получают 4-фтор-1-(5-((4-фторбензил)окси)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-карбоновую кислоту в виде белого твердого вещества (0,736 г, 90%). С использованием общей процедуры Е и промежуточного соединения 5 полученную карбоновую кислоту подвергают амидному сочетанию, и получают названное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества (0,395 г, 81%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,09 (с, 2H), 7,42-7,33 (м, 2H), 7,11-7,03 (м, 2H), 6,33 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 4,98 (с, 2H), 4,63-4,53 (м, 2H), 3,25-3,15 (м, 2H), 3,08-2,90 (м, 4H), 2,89-2,78 (м, 2H), 2,36-2,30 (м, 1H), 2,30-2,09 (м, 1H), 2,00-1,89 (м, 1H), 1,88-1,68 (м, 5H), 1,67-1,44 (м, 5H) м.д.

Чистота по УР-ЖХМС >99,9% (214 и 254 нм); время удерживания 0,73 мин; ($\text{M}+\text{H}^+$) 472,3.

Пример 133.

4-Фтор-1-(5-(4-фторфенокси)пиразин-2-ил)-*N*-(3-метилхинуclidин-3-ил)пиперидин-4-карбоксамид.

К раствору 2,5-дибромпиразина (0,500 г, 2,10 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (15 мл) при перемешивании добавляют этил-4-фторпиперидин-4-карбоксилат (0,444 г, 2,10 ммоль) и карбонат цезия (1,37 г, 4,20 ммоль). Смесь греют в течение ночи при 60°C и затем концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией на диоксиде кремния с использованием элюента смеси гексан/этилацетат, и получают этил-1-(5-бромпиразин-2-ил)-4-фторпиперидин-4-карбоксилат в виде желтого твердого вещества (0,330 г, 47%). Полученное промежуточное соединение (0,400 г, 1,20 ммоль) соединяют с 4-фторфенолом (0,175 г, 1,56 ммоль), оксидом меди (0,052 г, 0,363 ммоль), имидазол-4-карбоновой кислотой (0,081 г, 0,723 ммоль), карбонатом цезия (1,17 г, 3,59 ммоль) и ацетонитрилом (12 мл) в герметично закрытом микроволновом реакторе. Смесь при перемешивании греют в микроволновом реакторе при 120°C в течение 6 ч. Затем реакционную смесь охлаждают и фильтруют для удаления твердых веществ. Фильтрат концентрируют, остаток очищают флэш-хроматографией на диоксиде кремния с использованием элюента смеси гексан/этилацетат, и получают этил-4-фтор-1-(5-(4-фторфенокси)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат в виде желтого масла (0,120 г, 28%). К раствору полученного промежуточного соединения (0,120 г, 0,330 ммоль) в смеси метанол/вода, 1:1 (об./об.; 4 мл) при перемешивании добавляют твердый гидроксид натрия (0,066 г, 1,65 ммоль). После перемешивания в течение ночи реакционную смесь концентрируют. Остаток растворяют в воде, и подкисляют (рН ~3), добавляют 1*n*. соляную кислоту, и смесь экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические слои промывают рассолом, сушат (Na_2SO_4) и концентрируют, и получают 4-фтор-1-(5-(4-фторфенокси)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновую кислоту в виде белого твердого вещества (0,900 г, 81%). С использованием общей процедуры Е и промежуточного соединения 5 полученную карбоновую кислоту подвергают амидному сочетанию, и получают названное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества (0,019 г, 36%).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,99 (д, $J=1,0$ Гц, 1H), 7,76 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,07-7,06 (м, 4H), 6,37 (д, $J=6,5$ Гц, 1H), 4,17-4,15 (м, 2H), 3,27-3,20 (м, 2H), 2,88-2,83 (м, 6H), 2,37-2,20 (м, 3H), 1,90-1,52 (м, 9H) м.д.

^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3) δ 158,0, 152,6, 152,0, 151,1, 148,0, 131,9, 126,6, 121,2, 121,1, 116,3, 116,1, 96,4, 94,6, 63,1, 52,9, 46,5, 46,4, 41,2, 31,5, 31,4, 31,3, 31,2, 30,1, 24,2, 22,9, 22,3 м.д.

Чистота по ЖХМС >98% (214 и 254 нм); время удерживания 1,41 мин; ($\text{M}+\text{H}^+$) 458,2.

Пример 134.

4-Фтор-1-(6-(4-фторфенокси)пиридазин-3-ил)-*N*-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперидин-4-карбоксамид.

К раствору 3,6-дихлорпиридазина (0,400 г, 2,68 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (15 мл) при перемешивании добавляют этил-4-фторпиперидин-4-карбоксилат (0,567 г, 8,04 ммоль) и карбонат цезия (2,62 г, 8,04 ммоль). Смесь греют в течение ночи при 60°C и затем концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией на диоксиде кремния с использованием элюента смеси гексан/этилацетат, и получают

этил-1-(6-хлорпиридазин-3-ил)-4-фторпиперидин-4-карбоксилат в виде белого твердого вещества (0,400 г, 52%). Полученное промежуточное соединение (0,400 г, 1,39 ммоль) соединяют с 4-фторфенолом (0,203 г, 1,81 ммоль), иодидом меди (0,026 г, 0,137 ммоль), N,N-диметилглицином (0,029 г, 0,281 ммоль), карбонатом калия (0,576 г, 4,17 ммоль) и 1-метил-2-пирролидиноном (8 мл) в герметично закрытом микроволновом реакторе. Смесь при перемешивании греют в микроволновом реакторе при 160°C в течение 6 ч. Затем реакционную смесь охлаждают и фильтруют для удаления твердых веществ. Фильтрат концентрируют, остаток очищают флэш-хроматографией на диоксиде кремния с использованием элюента смеси гексан/этилацетат, и получают этил-4-фтор-1-(6-(4-фторфеноксипиридазин-3-ил)пиперидин-4-карбоксилат в виде белого твердого вещества (0,120 г, 24%). Заменяя этил-4-фтор-1-(6-(4-фторфеноксипиридазин-3-ил)пиперидин-4-карбоксилат на только что полученное промежуточное соединение, используют две последние стадии примера 133, и получают названное в заголовке соединения.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,17-7,05 (м, 6H), 6,36 (д, J=7,5 Гц, 1H), 4,21-4,18 (м, 2H), 3,31-3,26 (м, 2H), 3,10-3,03 (м, 4H), 2,94-2,90 (м, 2H), 2,41-2,22 (м, 3H), 1,99-1,51 (м, 11H) м.д.

¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 171,0, 170,8, 160,5, 160,4, 158,6, 157,7, 149,9, 122,4, 119,7, 118,5, 116,2, 116,0, 96,4, 94,9, 59,3, 52,7, 47,4, 45,9, 41,6, 38,1, 36,0, 31,6, 31,5, 31,4, 31,2, 31,2, 25,0, 23,5, 23,3 м.д.

Чистота по ЖХМС >96% (214 и 254 нм); время удерживания 1,84 мин; (M+H⁺) 472,2.

Пример 135.

4-Фтор-1-(4-((4-фторфеноксипиридазин-2-ил)-N-(3-метилхиноклидин-3-ил)пиперидин-4-карбоксамид.

К раствору (2-хлорпиримидин-4-ил)метанола (0,600 г, 4,14 ммоль) в дихлорметане (10 мл) при перемешивании добавляют тионилхлорид (0,488 г, 4,14 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи и затем концентрируют, и получают 2-хлор-4-(хлорметил)пиримидин в виде желтого масла (0,500 г, 74%). К раствору полученного промежуточного соединения (0,500 г, 3,07 ммоль) и 4-фторфенола (0,378 г, 3,37 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) при перемешивании добавляют карбонат калия (0,847 г, 6,14 ммоль). Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 1,5 ч и затем концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле с использованием элюента смеси гексан/этилацетат, и получают 2-хлор-4-((4-фторфеноксипиридазин-2-ил)пиперидин-4-карбоксамид в виде белого твердого вещества (0,300 г, 41%). К раствору полученного соединения (0,400 г, 2,06 ммоль) в ацетонитриле (15 мл) при перемешивании добавляют гидрохлорид этил-4-фторпиперидин-4-карбоксилата (0,480 г, 2,26 ммоль) и карбонат калия (0,569 г, 4,12 ммоль). Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение ночи, разбавляют водой (20 мл) и экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические слои промывают рассолом, сушат (Na₂SO₄) и концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле с использованием элюента смеси гексан/этилацетат, и получают этил-4-фтор-4-((4-фторфеноксипиридазин-2-ил)пиперидин-4-карбоксамид в виде белого твердого вещества (0,400 г, 53%). Заменяя этил-1-(4-(4-фторфенил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-карбоксамид на только что полученное промежуточное соединение, используют две последние стадии примера 41, и получают названное в заголовке соединения.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,30 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,01-6,97 (м, 2H), 6,90-6,87 (м, 2H), 6,69 (д, J=4,8 Гц, 1H), 6,38 (д, J=6,8 Гц, 1H), 4,93 (с, 2H), 4,75 (д, J=12,8 Гц, 2H), 3,26-3,20 (м, 2H), 3,00-2,80 (м, 6H), 2,32-2,12 (м, 3H), 1,88-1,77 (м, 4H), 1,59-1,50 (м, 5H) м.д.

¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃) δ 171,3, 171,1, 166,7, 161,1, 158,6, 158,4, 156,3, 154,3, 154,3, 116,0, 115,8, 115,7, 115,6, 106,5, 96,9, 95,1, 70,3, 63,0, 52,8, 46,5, 46,3, 39,1, 32,0, 31,9, 31,8, 31,7, 30,1, 24,2, 22,9, 22,3 м.д.

Чистота по ЖХМС >95% (214 и 254 нм); время удерживания 1,42 мин; (M+H⁺) 472,3.

Пример 136.

4-Фтор-1-(5-(4-фторбензил)пиримидин-2-ил)-N-(3-метилхиноклидин-3-ил)пиперидин-4-карбоксамид.

К раствору 4-гидроксibenзальдегида (6,00 г, 49,1 ммоль) в ацетонитриле (200 мл) при перемешивании добавляют карбонат цезия (40,0 г, 123 ммоль) и 1-хлор-2-метоксиэтан (6,90 г, 73,7 ммоль). Раствор кипятят с обратным холодильником в течение ночи, разбавляют водой (100 мл). Смесь экстрагируют этилацетатом, и объединенные органические слои промывают водой и рассолом, сушат (Na₂SO₄) и концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией на диоксиде кремния с использованием элюента смеси гексан/этилацетат, и получают 4-(2-метоксиэтокси)бензальдегид в виде светло-желтого масла (6,00 г, 67%). К раствору полученного соединения (2,70 г, 15,0 ммоль) в 1,4-диоксане (50 мл) при перемешивании добавляют 4-метилбензолсульфонгидразид (2,79 г, 15,0 ммоль). Раствор греют при 90°C в течение 1 ч, затем концентрируют, и получают сырой N'-(4-(2-метоксиэтокси)бензильден)-4-метилбензолсульфонгидразид в виде желтого твердого вещества (5,22 г, 99%). Полученный материал используют на следующей стадии без очистки. К раствору гидразона (5,22 г, 15,0 ммоль) в 1,4-диоксане (50 мл) при перемешивании добавляют карбонат калия (6,20 г, 44,9 ммоль) и 2-хлорпиримидин-5-илбороновую кислоту (2,37 г, 15,0 ммоль). Смесь греют при 90°C в течение 3 ч, разбавляют водой (100 мл) и экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические слои промывают водой и рассолом, су-

шат (Na_2SO_4) и концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией на диоксиде кремния с использованием элюента смеси гексан/этилацетат, и получают 2-хлор-5-(4-(2-метоксиэтокси)бензил)пиримидин в виде светло-желтого масла (0,700 г, 17%). К раствору полученного промежуточного соединения (0,700 г, 2,52 ммоль) в ацетонитриле (15 мл) при перемешивании добавляют гидрохлорид этил-4-фторпиперидин-4-карбоксилата (0,453 г, 2,59 ммоль) и карбонат цезия (2,46 г, 7,55 ммоль). Смесь греют при 80°C в течение ночи, разбавляют водой (50 мл) и экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические слои промывают рассолом, сушат (Na_2SO_4) и концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле с использованием элюента смеси дихлорметан/метанол, и получают этил-4-фтор-1-5-(4-(2-метоксиэтокси)бензил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат в виде светло-желтого твердого вещества (0,667 г, 74%). Заменяя этил-1-(4-(4-фторфенил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат на только что полученное промежуточное соединение, используют две последние стадии примера 41, и получают названное в заголовке соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,16 (с, 2H), 7,08 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,87 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,37 (д, J=7,2 Гц, 1H), 4,70-4,66 (м, 2H), 4,11 (т, J=4,4 Гц, 2H), 3,76-3,74 (м, 4H), 3,46 (с, 3H), 3,26-3,19 (м, 2H), 2,96-2,79 (м, 6H), 2,28-2,15 (м, 3H), 1,87-1,77 (м, 4H), 1,58-1,50 (м, 5H) м.д.

^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3) δ 171,3, 171,1, 160,5, 157,9, 157,4, 132,4, 129,5, 122,4, 114,8, 97,0, 95,1, 71,0, 67,3, 63,0, 59,2, 52,8, 46,5, 46,3, 39,3, 34,7, 31,9, 31,8, 31,7, 31,6, 30,1, 24,2, 22,9, 22,3 м.д.

Чистота по ЖХМС >93% (214 и 254 нм); время удерживания 1,36 мин; ($\text{M}+\text{H}^+$) 512,3.

Пример 137.

(3R)-3-Метил-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)-4-(4-фенилпиримидин-2-ил)пиперазин-1-карбоксамид (отдельный энантиомер В).

К раствору 2,4-дихлорпиримидина (3,00 г, 20,1 ммоль) в толуоле (25 мл) при перемешивании добавляют фенилбороновую кислоту (2,47 г, 20,3 ммоль), карбонат калия (8,40 г, 60,9 ммоль), тетракис-(трифенилфосфин)палладий(0) (1,26 г, 1,02 ммоль) и смесь 1:1 (об./об.) этанол/вода (36 мл). Смесь греют в течение ночи при 55°C и затем концентрируют. Остаток разбавляют водой и экстрагируют этилацетатом. Объединенные экстракты промывают рассолом, сушат (Na_2SO_4) и концентрируют. Сырой материал очищают флэш-хроматографией на диоксиде кремния с использованием элюента смеси гексан/этилацетат, и получают 2-хлор-4-фенилпиримидин в виде желтого твердого вещества (3,20 г, 83%). К раствору полученного промежуточного соединения (1,10 г, 5,77 ммоль) в бутиронитриле (20 мл) при перемешивании добавляют (R)-трет-бутил-3-метилпиперазин-1-карбоксилат (2,31 г, 11,5 ммоль) и карбонат калия (2,07 г, 15,0 ммоль). Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 48 ч и затем концентрируют. Остаток растворяют в этилацетате и промывают водой. Водный слой снова экстрагируют этилацетатом, и объединенные органические слои сушат (Na_2SO_4) и концентрируют. Сырой продукт реакции очищают флэш-хроматографией на диоксиде кремния с использованием элюента смеси метанол/дихлорметан, и получают (R)-трет-бутил-3-метил-4-(4-фенилпиримидин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат в виде твердого вещества янтарного цвета (1,72 г, 84%). С использованием общей процедуры G из полученного соединения удаляют защитную трет-бутоксикарбонильную группу, и получают (R)-2-(2-метилпиперазин-1-ил)-4-фенилпиримидин. Это промежуточное соединение в свою очередь вводят во взаимодействие с промежуточным соединением 10 с использованием общей процедуры А, и получают названное в заголовке соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,46 (д, J=5,1 Гц, 1H), 8,18-8,10 (м, 2H), 7,57-7,48 (м, 3H), 7,22 (д, J=5,1 Гц, 1H), 5,72 (с, 1H), 4,93-4,82 (м, 1H), 4,54-4,42 (м, 1H), 4,13-4,02 (м, 1H), 3,94-3,84 (м, 1H), 3,27-3,06 (м, 2H), 2,98-2,64 (м, 7H), 2,43-2,33 (м, 1H), 1,83-1,63 (м, 4H), 1,57-1,24 (м, 5H), 1,16 (д, J=6,6 Гц, 3H) м.д.

Чистота по УР-ЖХМС 99,7% (214 и 254 нм); время удерживания 0,82 мин; ($\text{M}+\text{H}^+$) 435,5.

Пример 138.

(3R)-3-Метил-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)-4-(4-фенилпиримидин-2-ил)пиперазин-1-карбоксамид (отдельный энантиомер А).

Заменяя промежуточное соединение 10 на промежуточное соединение 9, используют такую же последовательность реакций, как описанная в примере 137, и получают названное в заголовке соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,46 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,19-8,09 (м, 2H), 7,58-7,47 (м, 3H), 7,22 (д, J=5,2 Гц, 1H), 5,70 (с, 1H), 4,91-4,80 (м, 1H), 4,54-4,42 (м, 1H), 4,07-3,88 (м, 2H), 3,27-3,14 (м, 1H), 3,14-3,04 (м, 1H), 3,00-2,67 (м, 7H), 2,40-2,31 (м, 1H), 1,87-1,64 (м, 4H), 1,57-1,43 (м, 1H), 1,42-1,26 (м, 4H), 1,15 (д, J=6,6 Гц, 3H) м.д.

Чистота по УР-ЖХМС 99,4% (214 и 254 нм); время удерживания 0,83 мин; ($\text{M}+\text{H}^+$) 435,5.

Пример 139.

(3S)-3-Метил-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)-4-(4-фенилпиримидин-2-ил)пиперазин-1-карбоксамид (отдельный энантиомер В).

Заменяя (R)-трет-бутил-3-метилпиперазин-1-карбоксилат на (S)-трет-бутил-3-метилпиперазин-1-карбоксилат, используют такую же последовательность реакций, как описанная в примере 137, и получают названное в заголовке соединения.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,46 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,18-8,09 (м, 2H), 7,57-7,47 (м, 3H), 7,22 (д, J=5,2 Гц, 1H), 5,70 (с, 1H), 4,91-4,80 (м, 1H), 4,53-4,42 (м, 1H), 4,05-3,87 (м, 2H), 3,26-3,14 (м, 1H), 3,09 (дд, J=13,4, 3,8 Гц, 1H), 2,99-2,67 (м, 7H), 2,40-2,31 (м, 1H), 1,87-1,63 (м, 4H), 1,56-1,43 (м, 1H), 1,42-1,26 (м, 4H), 1,15 (д, J=6,6 Гц, 3H) м.д.

Чистота по УР-ЖХМС >99,9% (214 и 254 нм); время удерживания 0,83 мин; (M+H⁺) 435,5.

Пример 140.

(3S)-3-Метил-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)-4-(4-фенилпиримидин-2-ил)пиперазин-1-карбоксамид (отдельный энантиомер А).

Заменяя (R)-трет-бутил-3-метилпиперазин-1-карбоксилат на (S)-трет-бутил-3-метилпиперазин-1-карбоксилат и промежуточное соединение 10 на промежуточное соединение 9, используют такую же последовательность реакций, как описанная в примере 137, и получают названное в заголовке соединение.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,46 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,18-8,10 (м, 2H), 7,56-7,48 (м, 3H), 7,22 (д, J=5,2 Гц, 1H), 5,73 (с, 1H), 4,93-4,81 (м, 1H), 4,54-4,43 (м, 1H), 4,12-4,02 (м, 1H), 3,94-3,84 (м, 1H), 3,26-3,07 (м, 1H), 3,00-2,69 (м, 7H), 2,43-2,35 (м, 1H), 1,84-1,64 (м, 4H), 1,57-1,44 (м, 1H), 1,43-1,26 (м, 4H), 1,16 (д, J=6,5 Гц, 3H) м.д.

Чистота по УР-ЖХМС 99,6% (214 и 254 нм); время удерживания 0,82 мин; (M+H⁺) 435,5.

Пример 141.

3-Метил-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)-4-(4-фенилпиримидин-2-ил)пиперазин-1-карбоксамид.

Заменяя (R)-трет-бутил-3-метилпиперазин-1-карбоксилат на рацемический трет-бутил-3-метилпиперазин-1-карбоксилат и промежуточное соединение 10 на промежуточное соединение 5, используют такую же последовательность реакций, как описанная в примере 137, и получают названное в заголовке соединение.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,41 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,08-8,06 (м, 2H), 7,50-7,49 (м, 3H), 7,00 (д, J=5,5 Гц, 1H), 5,06-4,98 (м, 1H), 4,66-4,58 (м, 1H), 4,37-4,35 (м, 1H), 4,00-3,89 (м, 1H), 3,78-3,66 (м, 1H), 3,50-3,37 (м, 2H), 3,116-3,01 (м, 5H), 2,85-2,82 (м, 2H), 2,47-2,39 (м, 1H), 2,00-1,96 (м, 3H), 1,75-1,52 (м, 6H), 1,31 (д, J=6,5 Гц, 3H) м.д.

¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 164,3, 161,4, 158,3, 157,2, 137,5, 130,5, 128,7, 127,0, 105,9, 59,0, 53,24, 53,21, 47,9, 47,7, 47,6, 47,4, 47,2, 46,22, 46,18, 43,9, 43,6, 39,8, 39,6, 38,4, 36,7, 36,5, 25,9, 25,8, 24,44, 24,42, 24,2, 24,1, 15,2, 15,1 м.д.

Чистота по ЖХМС >99% (214 и 254 нм); время удерживания 1,32 мин; (M+H⁺) 435,3.

Пример 142.

3-Этил-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)-4-(4-фенилпиримидин-2-ил)пиперазин-1-карбоксамид.

Заменяя (R)-трет-бутил-3-метилпиперазин-1-карбоксилат на трет-бутил-3-этилпиперазин-1-карбоксилат и промежуточное соединение 10 на промежуточное соединение 5, используют такую же последовательность реакций, как описанная в примере 137, и получают названное в заголовке соединение.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,60-7,58 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,44 (т, J=7,6 Гц, 2H), 7,37-7,32 (м, 2H), 7,15 (с, 1H), 7,10-7,08 (д, J=7,2 Гц, 1H), 6,96-6,94 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,46 (с, 1H), 3,83-3,80 (м, 2H), 3,08-2,78 (м, 8H), 2,41 (м, 1H), 2,24-2,21 (м, 1H), 2,01-1,52 (м, 13H) м.д.

Чистота по УР-ЖХМС 97,7% (214 и 254 нм); время удерживания 0,89 мин; (M+H⁺) 449,5.

Пример 143.

3-Этил-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)-4-(4-фенилпиримидин-2-ил)пиперазин-1-карбоксамид.

Заменяя 2,4-дихлорпиримидин на 2,4-дихлор-5-фторпиримидин, (R)-трет-бутил-3-метилпиперазин-1-карбоксилат на рацемический трет-бутил-3-метилпиперазин-1-карбоксилат и промежуточное соединение 10 на промежуточное соединение 5, используют такую же последовательность реакций, как описанная в примере 137, и получают названное в заголовке соединение.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,29 (д, J=3,5 Гц, 1H), 8,12-8,09 (м, 2H), 7,53-7,50 (м, 3H), 4,91-4,87 (м, 1H), 4,53-4,48 (м, 1H), 4,36-4,34 (м, 1H), 4,00-3,90 (м, 1H), 3,75-3,66 (м, 1H), 3,45-3,35 (м, 2H), 3,15-2,84 (м, 7H), 2,44-2,39 (м, 1H), 1,99-1,85 (м, 3H), 1,74-1,52 (м, 6H), 1,29 (дд, J=6,5 Гц & 2,0 Гц, 3H) м.д.

¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 157,8, 157,1, 151,5, 151,4, 150,9, 148,9, 146,8, 146,6, 134,0, 130,6, 128,9, 128,5, 59,0, 53,3, 47,9, 47,7, 47,6, 46,3, 46,2, 43,8, 43,6, 39,9, 39,7, 38,9, 36,7, 36,5, 25,9, 25,8, 24,5, 24,3, 24,2, 15,0, 14,9 м.д.

Чистота по ЖХМС >99% (214 и 254 нм); время удерживания 1,37 мин; (M+H⁺) 453,3.

Пример 144.

3-(Метоксиметил)-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)-4-(4-фенилпиримидин-2-ил)пиперазин-1-карбоксамид.

2-Хлор-4-фенилпиримидин (полученный так, как описано в примере 137; 0,332 г, 1,74 ммоль), трет-

бутил-3-(метоксиметил)пиперазин-1-карбоксилат (0,400 г, 1,74 ммоль), N,N-диизопропилэтиламин (0,61 г, 3,49 ммоль) и ацетонитрил (8 мл) загружают в герметично закрывающийся микроволновый реактор. Смесь греют при перемешивании в микроволновом реакторе в течение 36 ч при 140°C. Затем реакционную смесь концентрируют, и остаток обрабатывают водой и этилацетатом. Органический слой объединяют со вторым этилацетатным экстрактом, сушат (Na₂SO₄) и концентрируют. Сырой продукт очищают флэш-хроматографией на диоксиде кремния с использованием элюента смеси дихлорметан/метанол, и получают трет-бутил-3-(метоксиметил)-4-(4-фенилпиримидин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат в виде стекловидного твердого вещества бледно-янтарного цвета (0,397 г, 60%). С использованием общей процедуры G из полученного соединения удаляют защитную трет-бутоксикарбонильную группу, и получают 2-(2-метоксиметил)пиперазин-1-ил)-4-фенилпиримидин. Это промежуточное соединение в свою очередь вводят во взаимодействие с промежуточным соединением 5 с использованием общей процедуры A, и получают названное в заголовке соединение.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,47 (д, J=5,1 Гц, 1H), 8,18-8,09 (м, 2H), 7,57-7,47 (м, 3H), 7,24 (д, J=5,1 Гц, 1H), 5,65 (с, 0,5H), 5,61 (с, 0,5H), 4,99-4,84 (м, 1H), 4,58-4,42 (м, 1H), 4,13-3,93 (м, 2H), 3,56-3,35 (м, 2H), 3,29 (с, 1,5H), 3,28 (с, 1,5H), 3,25-3,03 (м, 2H), 3,01-2,65 (м, 7H), 2,37-2,28 (м, 1H), 1,86-1,61 (м, 4H), 1,55-1,21 (м, 5H) м.д.

Чистота по УР-ЖХМС 99,4% (214 и 254 нм); время удерживания 0,83 мин; (M+H⁺) 465,4.

Пример 145.

4-(4-(4-Фторфенил)пиримидин-2-ил)-3-метил-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперазин-1-карбоксамид.

Заменяя 2-хлор-4-фенилпиримидин на 2-хлор-4-(4-фторфенил)пиримидин, (R)-трет-бутил-3-метилпиперазин-1-карбоксилат на рацемический трет-бутил-3-метилпиперазин-1-карбоксилат и промежуточное соединение 10 на промежуточное соединение 5, используют три последние стадии примера 137, и получают названное в заголовке соединение.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,38 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,06-8,03 (м, 2H), 7,15 (т, J=8,5 Гц, 2H), 6,92 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,99-4,96 (м, 1H), 4,60-4,56 (м, 1H), 4,34 (д, J=6,0 Гц, 1H), 3,98-3,88 (м, 1H), 3,73-3,64 (м, 1H), 3,45-3,34 (м, 2H), 3,13-2,84 (м, 7H), 2,40-2,37 (м, 1H), 1,96-1,53 (м, 9H), 1,29 (дд, J=7,0 Гц & 2,5 Гц, 3H) м.д.

¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 165,4, 163,4, 163,2, 161,3, 158,4, 157,2, 133,7, 139,0, 128,9, 115,7, 115,6, 105,5, 59,1, 53,3, 47,9, 47,7, 47,6, 47,4, 47,2, 46,3, 43,9, 43,6, 40,0, 39,8, 38,4, 36,8, 36,6, 25,9, 25,8, 24,5, 24,3, 24,2, 15,3, 15,1 м.д.

Чистота по ЖХМС >97% (214 и 254 нм); время удерживания 1,37 мин; (M+H⁺) 453,3.

Пример 146.

4-(4-(4-Фторфенил)пиримидин-2-ил)-3-метил-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперазин-1-карбоксамид.

Заменяя фенилбороновую кислоту на (4-(2-метоксиэтокси)фенил)бороновую кислоту, 2,4-дихлорпиримидин на 2,4-дихлор-5-фторпиримидин, (R)-трет-бутил-3-метилпиперазин-1-карбоксилат на рацемический трет-бутил-3-метилпиперазин-1-карбоксилат и промежуточное соединение 10 на промежуточное соединение 5, используют такую же последовательность реакций, как описанная в примере 137, и получают названное в заголовке соединение.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,21 (д, J=3,8 Гц, 1H), 8,09 (д, J=8,9 Гц, 2H), 7,02 (д, J=8,9 Гц, 2H), 4,91-4,81 (м, 1H), 4,50-4,36 (м, 2H), 4,22-4,16 (м, 2H), 4,01-3,87 (м, 1H), 3,82-3,63 (м, 3H), 3,47 (с, 3H), 3,43-3,30 (м, 2H), 3,14-2,80 (м, 7H), 2,47-2,38 (м, 1H), 1,99-1,78 (м, 3H), 1,78-1,48 (м, 6H), 1,26 (д, J=2,2 Гц, 1,5H), 1,25 (д, J=2,2 Гц, 1,5H) м.д.

Чистота по УР-ЖХМС 98,7% (214 и 254 нм); время удерживания 0,91 мин; (M+H⁺) 527,5.

Пример 147.

цис-3,5-Диметил-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)-4-(4-фенилпиримидин-2-ил)пиперазин-1-карбоксамид.

Смесь 2-хлор-4-пиримидина (полученного так, как описано в примере 137; 0,190 г, 0,999 ммоль), 2,2,6,6-тетрамилпиперидина и трет-бутил-цис-3,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата при перемешивании греют при 140°C в течение 48 ч и затем концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией на диоксиде кремния с использованием элюента смеси гексан/этилацетат, и получают трет-бутил-цис-3,5-диметил-4-(4-фенилпиримидин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат в виде белого твердого вещества (0,094 г, 26%). К раствору полученного промежуточного соединения (0,185 г, 0,500 ммоль) в дихлорметане (1 мл) при перемешивании и охлаждении (0°C) добавляют трифторуксусную кислоту (4 мл). Реакционную смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают еще в течение 2 ч. В это время смесь разбавляют насыщенным водным раствором карбоната натрия (в количестве, достаточным для того, чтобы сделать раствор щелочным) и экстрагируют дихлорметаном. Объединенные экстракты сушат (Na₂SO₄) и концентрируют, и получают 2-(цис-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-4-фенилпиримидин в виде желтого масла (0,136 г, 100%). С использованием общей процедуры A и промежуточного соединения 5 полученное промежуточное соединение используют для получения названного в заголовке соединения, которое по-

лучают в виде белого твердого вещества (0,068 г, 31%).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,43 (д, $J=5,0$ Гц, 1H), 8,09-8,06 (м, 2H), 7,51-7,49 (м, 3H), 7,01 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 4,98-4,96 (м, 2H), 4,44 (с, 1H), 3,97 (д, $J=12,0$ Гц, 1H), 3,78 (д, $J=12,0$ Гц, 1H), 3,28-2,90 (м, 8H), 2,48 (м, 1H), 1,98-1,57 (м, 9H), 1,38 (т, $J=7,5$ Гц, 6H) м.д.

^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 164,2, 160,8, 158,3, 157,2, 137,7, 130,5, 128,7, 126,9, 105,7, 59,0, 53,3, 48,8, 48,2, 48,0, 46,4, 46,3, 46,0, 39,6, 36,6, 26,0, 24,3, 24,0, 19,4 м.д.

Чистота по ЖХМС >95% (214 и 254 нм); время удерживания 1,99 мин; ($\text{M}+\text{H}^+$) 449,4.

Пример 148.

4-(5-Фтор-4-(4-(метоксиметил)фенил)пиримидин-2-ил)-3-изопропил-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперазин-1-карбоксамид.

Заменяя 2,4-дихлорпиримидин на 2,4-дихлор-5-фторпиримидин и фенилбороновую кислоту на 2-(4-(метоксиметил)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан, используют первую стадию примера 137, и получают 2-хлор-5-фтор-4-(4-(метоксиметил)фенил)пиримидин. К раствору полученного промежуточного соединения (0,400 г, 1,58 ммоль) в толуоле (8 мл) при перемешивании добавляют трет-бутил-3-изопропилпиперазин-1-карбоксилат (0,434 г, 1,90 ммоль), бис-(три-трет-бутилфосфин)палладий(0) (0,081 г, 0,158 ммоль), хлорид триметилгексадециламмония (0,101 г, 0,316 ммоль) и 50% водный раствор гидроксида натрия (0,25 мл, 4,73 ммоль). Смесь греют при 100°C в течение ночи и концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией на диоксиде кремния с использованием элюента смеси гексан/этилацетат, и получают частично очищенный трет-бутил-4-(5-фтор-4-(4-(метоксиметил)фенил)пиримидин-2-ил)-3-изопропилпиперазин-1-карбоксилат в виде светло-желтого масла (0,500 г). Полученный материал растворяют в дихлорметане (5 мл), перемешивают и обрабатывают трифторуксусной кислотой (3,0 мл). Через 3 ч реакционную смесь концентрируют, и остаток очищают флэш-хроматографией с обращенной фазой на диоксиде кремния C18 с использованием элюента смеси ацетонитрил/вода/трифторуксусная кислота. Получают 5-фтор-2-(2-изопропилпиперазин-1-ил)-4-(4-(метоксиметил)фенил)пиримидин в виде светло-желтого масла (0,200 г, 36%, в двух стадиях). С использованием общей процедуры А и промежуточного соединения 5 полученное промежуточное соединение используют для получения названного в заголовке соединения, которое получают в виде белого твердого вещества (0,105 г, 63%).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,24 (д, $J=3,5$ Гц, 1H), 8,08 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,48 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 4,75-4,72 (м, 1H), 4,59-4,55 (м, 3H), 4,33-4,31 (м, 1H), 3,94-3,86 (м, 2H), 3,45 (с, 3H), 3,28-3,19 (м, 2H), 3,07-2,85 (м, 7H), 2,43-2,40 (м, 1H), 2,26-2,19 (м, 1H), 1,94-1,50 (м, 9H), 1,13 (т, $J=7,5$ Гц, 3H), 0,87 (д, $J=7,5$ Гц, 3H) м.д.

^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 158,4, 157,0, 151,1, 151,0, 150,4, 148,4, 146,7, 146,4, 140,9, 133,4, 129,0, 128,9, 127,5, 74,2, 59,0, 58,3, 57,5, 57,3, 53,2, 47,8, 47,6, 46,4, 46,1, 44,0, 43,9, 43,5, 43,3, 39,9, 39,7, 39,1, 36,7, 36,4, 27,1, 27,0, 25,9, 25,7, 24,4, 24,1, 20,4, 20,2, 19,1, 19,0 м.д.

Чистота по ЖХМС >99% (214 и 254 нм); время удерживания 1,54 мин; ($\text{M}+\text{H}^+$) 525,3.

Пример 149.

4-(4-(4-(Метоксиметил)фенил)пиримидин-2-ил)-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)-3-(трифторметил)пиперазин-1-карбоксамид.

Заменяя фенилбороновую кислоту на 2-(4-(метоксиметил)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан, используют первую стадию примера 137, и получают 2-хлор-4-(4-(метоксиметил)фенил)пиримидин. К раствору полученного промежуточного соединения (880 мг, 3,75 ммоль) в толуоле (30 мл) при перемешивании добавляют трет-бутил-3-(трифторметил)пиперазин-1-карбоксилат (1,10 г, 4,33 ммоль), карбонат цезия (6,11 г, 18,75 ммоль), 2,2'-бис-(дифенилфосфино)-1,1'-бинафталин (700 мг, 1,12 ммоль) и ацетат палладия(II) (0,168 г, 0,748 ммоль). Смесь кипятят с обратным холодильником в течение ночи, охлаждают и разбавляют водой (~100 мл). Смесь экстрагируют этилацетатом, и объединенные органические слои сушат (Na_2SO_4) и концентрируют. Сырой продукт очищают флэш-хроматографией на диоксиде кремния с использованием элюента смеси гексан/этилацетат, и получают трет-бутил-4-(4-(4-(метоксиметил)фенил)пиримидин-2-ил)-3-(трифторметил)пиперазин-1-карбоксилат в виде бесцветной смолы (0,179 г, 11%). С использованием общей процедуры G из полученного соединения удаляют защитную трет-бутоксикарбонильную группу, и получают 4-(4-(метоксиметил)фенил)-2-(2-(трифторметил)пиперазин-1-ил)пиримидин. Это промежуточное соединение в свою очередь вводят во взаимодействие с промежуточным соединением 5 с использованием общей процедуры А, и получают названное в заголовке соединение.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,42 (дд, $J=5,2$, 1,4 Гц, 1H), 8,02 (д, $J=7,8$ Гц, 2H), 7,45 (д, $J=7,8$ Гц, 2H), 7,27 (с, 1H), 7,09 (дд, $J=5,2$, 1,4 Гц, 1H), 5,72-5,58 (м, 1H), 4,93-4,79 (м, 1H), 4,53 (с, 1H), 4,43-4,36 (м, 1H), 4,26-4,18 (м, 0,5H), 4,16-4,08 (м, 0,5H), 4,05-3,89 (м, 1H), 3,59-3,40 (м, 5H), 3,15-2,75 (м, 7H), 2,44-2,35 (м, 1H), 1,98-1,41 (м, 9H) м.д.

Чистота по УР-ЖХМС >99,9% (214 и 254 нм); время удерживания 0,90 мин; ($\text{M}+\text{H}^+$) 533,3.

Пример 150.

3-(Дифторметил)-4-(4-(4-(метоксиметил)фенил)пиримидин-2-ил)-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]-

нонан-4-ил)пиперазин-1-карбоксамид.

Заменяя трет-бутил-3-изопропилпиперазин-1-карбоксилат на трет-бутил-3-(дифторметил)-пиперазин-1-карбоксилат, используют последние три стадии примера 148 для получения названного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,43 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,04 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,476 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,09 (д, J=5,0 Гц, 1H), 6,17 (т, J=56 Гц, 1H), 5,14-5,10 (м, 1H), 4,79 (м, 1H), 4,55 (с, 2H), 4,41-4,39 (м, 1H), 4,05-3,95 (м, 2H), 3,58-3,45 (м, 5H), 3,18-2,84 (м, 7H), 2,41-2,38 (м, 1H), 1,95-1,50 (м, 9H) м.д.

¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃) δ 164,3, 161,5, 158,4, 156,4, 141,2, 136,4, 132,1, 131,9, 128,5, 128,4, 114,7 (тд, J=246 Гц & 7,4 Гц), 107,0, 74,2, 59,1, 58,3, 53,2, 52,9, 52,6, 52,4, 52,1, 47,7, 47,5, 46,3, 46,1, 43,4, 43,2, 39,7, 39,6, 39,5, 39,4, 36,7, 36,5, 30,9, 25,8, 25,6, 24,4, 24,0 м.д.

Чистота по ЖХМС >99% (214 и 254 нм); время удерживания 1,29 мин; (M+H⁺) 515,3.

Пример 151.

3-Изопропил-4-(4-(4-(метоксиметил)фенил)-1,3,5-триазин-2-ил)-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперазин-1-карбоксамид.

К суспензии 2,4-дихлор-1,3,5-триазина (0,800 г, 5,33 ммоль) и карбоната калия (1,47 г, 10,7 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) при перемешивании и охлаждении (0°C) добавляют по каплям в течение 30 мин раствор трет-бутил-3-изопропилпиперазин-1-карбоксилата (1,22 мг, 5,33 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл). Смесь перемешивают при 0°C в течение 2 ч и затем при комнатной температуре в течение ночи. Затем реакционную смесь концентрируют, и остаток очищают колоночной хроматографией на нейтральном оксиде алюминия с использованием элюента смеси гексан/этилацетат, и получают трет-бутил-4-(4-хлор-1,3,5-триазин-2-ил)-3-изопропилпиперазин-1-карбоксилат в виде белого твердого вещества (1,10 г, 60%). К раствору полученного промежуточного соединения (0,450 г, 1,32 ммоль) в 1,4-диоксане при перемешивании добавляют 2-(4-((2-метоксиэтокси)метил)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (0,391 г, 1,58 ммоль), трис-(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (0,119 г, 0,130 ммоль), 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил (0,124 г, 0,260 ммоль) и карбонат цезия (1,08 г, 3,31 ммоль). Смесь греют в течение ночи при 140°C в течение 16 ч, фильтруют через целит и концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле с использованием элюента смеси дихлорметан/метанол, и получают трет-бутил-3-изопропил-4-(4-(4-(метоксиметил)фенил)-1,3,5-триазин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат в виде белого твердого вещества (200 мг, 35%). К раствору полученного промежуточного соединения (200 мг, 0,470 ммоль) в дихлорметане (10 мл) при перемешивании и охлаждении (0°C) добавляют трифторуксусную кислоту (10 мл). Реакционную смесь перемешивают еще в течение 3 ч при 0°C и затем разбавляют 2,0н. водным раствором карбоната калия (в количестве, достаточном для того, чтобы сделать смесь щелочной) и экстрагируют дихлорметаном. Объединенные органические фазы промывают рассолом, сушат (Na₂SO₄) и концентрируют, и получают 2-(2-изопропилпиперазин-1-ил)-4-(4-(метоксиметил)фенил)-1,3,5-триазин в виде белого твердого вещества (150 мг, сырой). С использованием общей процедуры А и промежуточного соединения 5 полученное промежуточное соединение используют для получения названного в заголовке соединения, которое получают в виде светло-желтого твердого вещества (0,040 г, 15%).

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,65 (д, J=3,0 Гц, 1H), 8,41-8,37 (м, 2H), 7,47-7,45 (м, 2H), 4,99 (м, 0,5H), 4,80 (м, 1H), 4,63 (м, 0,5H), 4,56 (с, 2H), 4,35 (д, J=12,5 Гц, 1H), 4,08-3,89 (м, 2H), 3,44 (с, 3H), 3,19-2,84 (м, 9H), 2,42-2,40 (м, 1H), 2,24 (м, 1H), 1,98-1,56 (м, 9H), 1,19-1,13 (м, 3H), 0,89-0,85 (м, 3H) м.д.

¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 170,5, 170,2, 166,2, 166,0, 164,5, 156,8, 142,5, 135,6, 135,5, 128,6, 128,5, 127,5, 74,2, 59,2, 59,1, 58,3, 56,8, 56,7, 56,6, 53,1, 47,6, 47,5, 46,4, 46,2, 44,5, 44,1, 44,0, 43,6, 43,5, 43,4, 43,3, 39,8, 39,6, 38,6, 38,4, 36,6, 36,4, 27,0, 26,6, 26,5, 25,8, 25,6, 24,3, 24,0, 20,5, 20,4, 20,3, 20,2, 19,0, 18,7 м.д.

Чистота по ЖХМС >95% (214 и 254 нм); время удерживания 1,90 мин; (M+H⁺) 508,3.

Пример 152.

(3R)-4-(5-(4-Фторфенокси)пиримидин-2-ил)-3-метил-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперазин-1-карбоксамид.

Заменяя 2-хлор-5-фтор-4-(4-(метоксиметил)фенил)пиримидин на 2-хлор-5-(4-фторфенокси)пиримидин (полученный так, как описано в примере 129) и трет-бутил-3-изопропилпиперазин-1-карбоксилат на (R)-трет-бутил-3-метилпиперазин-1-карбоксилат, используют три последние стадии примера 148 для получения соединения, названного в заголовке.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,17 (с, 2H), 7,02-6,99 (м, 2H), 6,92-6,89 (м, 2H), 4,85-4,73 (м, 1H), 4,45-4,32 (м, 2H), 3,97-3,88 (м, 1H), 3,73-3,62 (м, 1H), 3,37-3,32 (м, 2H), 3,10-2,79 (м, 7H), 2,43-2,38 (м, 1H), 1,99-1,48 (м, 9H), 1,25-1,23 (м, 3H) м.д.

¹³C ЯМР (100 МГц, CD₃OD) δ 160,2, 159,3, 158,5, 158,4, 157,8, 155,7, 152,0, 143,5, 119,4, 119,3, 117,8, 117,6, 59,6, 54,4, 54,3, 49,4, 49,0, 48,7, 48,5, 48,4, 48,2, 46,8, 46,5, 44,7, 44,4, 39,9, 39,8, 37,1, 36,9, 27,3, 27,1, 25,8, 25,7, 25,4, 25,3, 15,5, 15,4 м.д.

Чистота по ЖХМС >96% (214 и 254 нм); время удерживания 1,37 мин; (M+H⁺) 469,2.

Пример 153.

3-Этинил-4-(4-(4-(Метоксиметил)фенил)пиримидин-2-ил)-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-

ил)пиперазин-1-карбоксамид.

К раствору 2-хлор-4-(4-(метоксиметил)фенил)пиримидина (полученного так, как описано в примере 149; 0,936 г, 4,00 ммоль) в N,N-диметилформамиде (10 мл) при перемешивании добавляют трет-бутил-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилат (1,73 г, 8,00 ммоль). Реакционную смесь греют при 90°C в течение 5 суток и затем концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле с использованием элюента смеси гексан/этилацетат, и получают трет-бутил-3-(гидроксиметил)-4-(4-(метоксиметил)фенил)пиримидин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат в виде белого твердого вещества (1,066 г, 65%). К раствору полученного промежуточного соединения (0,543 г, 1,32 ммоль) в этилацетате (10 мл) при перемешивании добавляют 2-иодоксибензойную кислоту (1,10 г, 3,93 ммоль). Реакционную смесь греют при 80°C в течение 3 ч и затем концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле с использованием элюента смеси гексан/этилацетат, и получают трет-бутил-3-этинил-4-(4-(метоксиметил)фенил)пиримидин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат в виде желтого масла (0,480 г, 89%). С использованием общей процедуры G из полученного соединения удаляют защитную трет-бутоксикарбонильную группу, и получают 2-(2-этинилпиперазин-1-ил)-4-(4-(метоксиметил)фенил)пиримидин. Это промежуточное соединение в свою очередь вводят во взаимодействие с промежуточным соединением 5 с использованием общей процедуры A, и получают названное в заголовке соединение.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,46 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,07 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,47 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,10 (д, J=5,0 Гц, 1H), 5,78 (с, 1H), 4,67-4,50 (м, 4H), 4,29-3,99 (м, 2H), 3,44 (с, 3H), 3,42-3,30 (м, 2H), 3,09-2,84 (м, 7H), 2,47-2,41 (м, 1H), 2,23-2,22 (м, 1H), 1,99-1,55 (м, 9H) м.д.

¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 164,3, 161,3, 158,5, 156,8, 156,7, 141,1, 136,5, 127,8, 127,2, 107,2, 81,2, 81,1, 74,2, 71,8, 71,7, 59,1, 59,0, 53,3, 53,2, 48,9, 48,5, 47,9, 47,8, 46,2, 46,1, 44,0, 39,7, 39,6, 36,7, 36,6, 25,8, 24,4, 24,1 м.д.

Чистота по ЖХМС >99% (214 и 254 нм); время удерживания 1,35 мин; (M+H⁺) 489,3.

Пример 154.

1-Азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил-3-метил-4-(4-фенилпиримидин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

Заменяя (R)-трет-бутил-3-метилпиперазин-1-карбоксилат на рацемический трет-бутил-3-метилпиперазин-1-карбоксилат, используют первые три стадии примера 137, и получают 2-(2-метилпиперазин-1-ил)-4-фенилпиримидин. Промежуточное соединение в свою очередь используют при взаимодействии с промежуточным соединением 3 с использованием общей процедуры C для получения названного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,40 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,07-8,04 (м, 2H), 7,49-7,47 (м, 3H), 6,99 (д, J=5,5 Гц, 1H), 5,08 (м, 1H), 4,98 (м, 1H), 4,67 (м, 1H), 4,25-4,02 (м, 2H), 3,30-2,82 (м, 9H), 2,36-1,57 (м, 7H), 1,26 (д, J=7,0 Гц, 3H) м.д.

¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 164,3, 161,5, 158,4, 155,4, 137,6, 130,5, 128,7, 126,9, 105,9, 79,2, 79,1, 51,8, 48,3, 48,0, 47,9, 47,6, 46,6, 46,3, 45,4, 45,3, 43,8, 43,6, 38,2, 33,5, 30,8, 30,7, 24,8, 22,4, 22,3, 14,5, 14,2 м.д.

Чистота по ЖХМС >99% (214 и 254 нм); время удерживания 1,48 мин; (M+H⁺) 422,2.

Пример 155.

Хинуклидин-3-ил(2-(4'-(2-метоксиэтокси)[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ил)карбамат.

С использованием общей процедуры F и введения во взаимодействие этил-2-(4-бромфенил)-2-метилпропаноата и 4-(2-метоксиэтокси)фенилбороновой кислоты получают этил-2-(4'-(2-метоксиэтокси)[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метилпропаноат в виде не совсем белого твердого вещества. К раствору полученного соединения (3,01 г, 8,78 ммоль) в смеси тетрагидрофуран/этанол/вода, 1:1:1 (об./об./об.; 45 мл) при перемешивании добавляют моногидрат гидроксида лития (1,47 г, 61,4 ммоль). Смесь кипятят с обратным холодильником в течение ночи и затем концентрируют. Остаток растворяют в воде, обрабатывают 1н. соляной кислотой (65 мл) и экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические слои промывают рассолом, сушат (Na₂SO₄) и концентрируют и получают 2-(4'-(2-метоксиэтокси)[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метилпропановую кислоту в виде белого твердого вещества (2,75 г, 100%). Полученное промежуточное соединение и хинуклидин-3-ол вводят во взаимодействие согласно общей процедуре H, и получают названное в заголовке соединение в виде бесцветного стеклообразного твердого вещества (23%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,62-7,29 (м, 7H), 7,01 (д, J=8,9 Гц, 2H), 4,47-4,37 (м, 1H), 4,17-4,08 (м, 2H), 3,72-3,62 (м, 2H), 3,32 (с, 3H), 3,09-2,25 (м, 6H), 2,05-1,18 (м, 11H) м.д.

¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 157,9, 154,5, 146,7, 137,4, 132,5, 127,5, 125,7, 125,2, 114,8, 70,4, 70,0, 66,9, 58,2, 55,4, 54,2, 46,9, 45,9, 29,4, 25,3, 24,2, 19,2 м.д.

Чистота по УР-ЖХМС 100%, 99,1% (210 и 254 нм); время удерживания 0,87 мин; (M+H⁺) 439,0.

Пример 156.

(S)-Хинуклидин-3-ил(2-(4'-(2-метоксиэтокси)[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ил)карбамат.

С использованием общей процедуры H и введения во взаимодействие 2-(4'-(2-метоксиэтокси)[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метилпропановой кислоты (полученной так, как описано в примере 1) и (S)-

хинуклидин-3-ола получают названное в заголовке соединение в виде бесцветного стеклообразного твердого вещества. Данные ЯМР соответствуют данным в примере 1. Чистота по УР-ЖХМС 100%, 100% (210 и 254 нм); время удерживания 0,87 мин; (M+H⁺) 439,5.

Пример 157.

(R)-1-(2-(4'-(2-Метоксиэтокси)[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ил)-3-(3-метилхинуклидин-3-ил)мочевина.

С использованием общей процедуры Н и введения во взаимодействие 2-(4'-(2-метоксиэтокси)[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метилпропановой кислоты (полученной так, как описано в примере 155) и промежуточного соединения 12 получают названное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,57 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,51 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,38 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,01 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,15 (с, 1H), 5,76 (с, 1H), 4,15-4,08 (м, 2H), 3,74-3,64 (м, 2H), 3,32 (с, 3H), 2,74-2,44 (м, 6H), 1,93-1,85 (м, 1H), 1,85-1,73 (м, 1H), 1,67-1,56 (м, 1H), 1,53 (д, J=11,9 Гц, 6H), 1,42-1,31 (м, 1H), 1,29 (с, 2H), 1,29-1,20 (м, 1H) м.д.

¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 157,9, 156,9, 147,8, 137,2, 132,5, 127,5, 125,6, 125,3, 114,8, 70,4, 66,9, 63,6, 58,2, 53,8, 50,7, 46,2, 46,1, 30,4, 30,3, 29,9, 25,1, 23,0, 22,3 м.д.

Чистота по УР-ЖХМС 100%, 99,9% (210 и 254 нм); время удерживания 0,97 мин; (M+H⁺) 452,4.

Пример 158.

(S)-1-(2-(4'-(2-Метоксиэтокси)[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ил)-3-(3-метилхинуклидин-3-ил)мочевина.

С использованием общей процедуры Н и введения во взаимодействие 2-(4'-(2-метоксиэтокси)[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метилпропановой кислоты (полученной так, как описано в примере 155) и промежуточного соединения 11 получают названное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества. Данные ЯМР соответствуют данным примера 3. Чистота по УР-ЖХМС 100%, 99,9% (210 и 254 нм); время удерживания 0,97 мин; (M+H⁺) 452,4.

Пример 159.

1-(3-Этилхинуклидин-3-ил)-3-(2-(4'-(2-метоксиэтокси)[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ил)мочевина.

С использованием общей процедуры Н и введения во взаимодействие 2-(4'-(2-метоксиэтокси)[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метилпропановой кислоты (полученной так, как описано в примере 155) и промежуточного соединения 2 получают названное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,56 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,50 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,39 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,01 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,18 (с, 1H), 5,73 (с, 1H), 4,32-3,96 (м, 2H), 3,87-3,63 (м, 2H), 3,32 (с, 3H), 2,75-2,45 (м, 6H), 1,93-1,58 (м, 4H), 1,53 (д, J=16,2 Гц, 7H), 1,42-1,13 (м, 2H), 0,75 (т, J=7,3 Гц, 3H) м.д.

¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 157,9, 156,8, 147,8, 137,2, 132,5, 127,5, 125,6, 125,3, 114,8, 70,4, 66,9, 62,9, 58,1, 53,7, 53,2, 46,5, 46,3, 30,4, 29,8, 27,8, 27,7, 22,6, 22,3, 8,0 м.д.

Чистота по УР-ЖХМС 100%, 99,9% (210 и 254 нм); время удерживания 1,00 мин; (M+H⁺) 466,4.

Пример 160.

1-(2-(4'-(2-Метоксиэтокси)[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ил)-3-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)мочевина.

С использованием общей процедуры Н и введения во взаимодействие 2-(4'-(2-метоксиэтокси)[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метилпропановой кислоты (полученной так, как описано в примере 155) и промежуточного соединения 5 получают названное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,56 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,50 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,39 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,01 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,22 (шир.с, 1H), 5,72 (шир.с, 1H), 4,20-4,07 (м, 2H), 3,85-3,60 (м, 2H), 3,32 (с, 3H), 2,93-2,66 (м, 6H), 2,11-2,05 (м, 1H), 1,83-1,36 (м, 10H), 1,33-1,19 (м, 4H) м.д.

¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 157,9, 156,8, 147,8, 137,2, 132,5, 127,5, 125,6, 125,3, 114,8, 70,4, 66,9, 58,2, 57,2, 53,7, 52,8, 48,1, 45,0, 36,2, 30,4, 29,8, 26,2, 24,4, 23,9 м.д.

Чистота по УР-ЖХМС 100%, 99,0% (210 и 254 нм); время удерживания 0,98 мин; (M+H⁺) 466,4.

Пример 161.

N-(2-(4'-(2-Метоксиэтокси)[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ил)-1,4-диазабцикло[3.2.2]нонан-4-карбоксамид.

С использованием общей процедуры Н и введения во взаимодействие 2-(4'-(2-метоксиэтокси)[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метилпропановой кислоты (полученной так, как описано в примере 155) и промежуточного соединения 6 получают названное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,56 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,49 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,36 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,01 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,12 (с, 1H), 4,19 (с, 1H), 4,12 (дд, J=5,4, 3,8 Гц, 2H), 3,75-3,62 (м, 2H), 3,48 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,32 (с, 3H), 2,96-2,70 (м, 6H), 1,93-1,83 (м, 2H), 1,68-1,40 (м, 8H) м.д.

¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 157,8, 155,4, 148,1, 136,9, 132,7, 127,5, 125,5, 125,2, 114,8, 70,4, 66,9, 58,1, 57,5, 54,5, 46,6, 46,0, 41,4, 30,2, 27,0 м.д.

Чистота по УР-ЖХМС 100%, 100% (210 и 254 нм); время удерживания 0,85 мин; (M+H⁺) 438,5.

Пример 162.

1-(1-(4'-(2-Метоксиэтокси)[1,1'-бифенил]-4-ил)циклопропил)-3-(хинуклидин-3-ил)мочевина.

Заменяя этил-2-(4-бромфенил)-2-метилпропаноат на этил-1-(4-бромфенил)циклопропанкарбоксилат, используют последовательность реакций, описанную в примере 155, для получения 1-(4'-(2-метоксиэтокси)[1,1'-бифенил]-4-ил)циклопропанкарбоновой кислоты. Полученное промежуточное соединение и хинуклидин-3-амин вводят во взаимодействие согласно общей процедуре Н, и получают названное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,55 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,50 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,18 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,01 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,68 (шир.с, 1H), 5,99 (шир.с, 1H), 4,15-4,09 (м, 2H), 3,75-3,63 (м, 2H), 3,61-3,50 (м, 1H), 3,32 (с, 3H), 3,06 (дд, J=13,6, 9,5 Гц, 1H), 2,73-2,54 (м, 4H), 2,35-2,22 (м, 1H), 1,71-1,40 (м, 4H), 1,36-1,24 (м, 1H), 1,21-1,08 (м, 4H) м.д.

^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO- d_6) δ 157,9, 157,5, 143,4, 136,9, 132,4, 127,5, 125,7, 125,0, 114,8, 70,4, 66,9, 58,2, 56,1, 46,9, 46,3, 46,1, 33,9, 26,1, 25,6, 19,8, 18,6 м.д.

Чистота по УР-ЖХМС 100%, 99,9% (210 и 254 нм); время удерживания 0,82 мин; (M+H⁺) 436,3.

Пример 163.

1-(1-(4'-(2-Метоксиэтокси)[1,1'-бифенил]-4-ил)циклопропил)-3-(3-метилхинуклидин-3-ил)мочевина.

С использованием общей процедуры Н и введения во взаимодействие 1-(4'-(2-метоксиэтокси)[1,1'-бифенил]-4-ил)циклопропанкарбоновой кислоты (полученной так, как описано в примере 162) и промежуточного соединения 1 получают названное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,56 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,51 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,18 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,00 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,63 (с, 1H), 5,61 (с, 1H), 4,17-4,06 (м, 2H), 3,80-3,61 (м, 2H), 3,32 (с, 3H), 2,82-2,52 (м, 6H), 1,99-1,82 (м, 1H), 1,78-1,54 (м, 2H), 1,46-1,30 (м, 4H), 1,19 (м, 1H), 1,19-1,11 (м, 4H) м.д.

^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO- d_6) δ 157,9, 157,3, 143,5, 136,9, 132,4, 127,5, 125,7, 124,8, 114,8, 70,4, 66,9, 63,4, 58,2, 50,9, 46,2, 46,0, 33,8, 30,4, 25,0, 23,0, 22,3, 18,8 м.д.

Чистота по УР-ЖХМС 100%, 99,9% (210 и 254 нм); время удерживания 0,85 мин; (M+H⁺) 450,4.

Пример 164.

1-(3-Этилхинуклидин-3-ил)-3-(1-(4'-(2-метоксиэтокси)[1,1'-бифенил]-4-ил)циклопропил)мочевина.

С использованием общей процедуры Н и введения во взаимодействие 1-(4'-(2-метоксиэтокси)[1,1'-бифенил]-4-ил)циклопропанкарбоновой кислоты (полученной так, как описано в примере 162) и промежуточного соединения 2 получают названное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,56 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,50 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,19 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,00 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,65 (с, 1H), 5,57 (с, 1H), 4,17-4,03 (м, 2H), 3,77-3,61 (м, 2H), 3,32 (с, 3H), 2,77-2,51 (м, 6H), 1,97-1,83 (м, 2H), 1,78-1,49 (м, 3H), 1,43-1,30 (м, 1H), 1,20 (м, 1H), 1,20-1,04 (м, 4H), 0,73 (т, J=7,2 Гц, 3H) м.д.

^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO- d_6) δ 157,9, 157,1, 143,4, 136,9, 132,4, 127,5, 125,7, 124,7, 114,8, 70,4, 66,9, 62,8, 58,2, 53,4, 46,4, 46,3, 33,8, 27,8, 27,7, 22,6, 22,3, 18,9, 7,9 м.д.

Чистота по УР-ЖХМС 99,9%, 99,5% (210 и 254 нм); время удерживания 0, 89 мин; (M+H⁺) 464,4.

Пример 165.

1-(1-(4'-(2-Метоксиэтокси)[1,1'-бифенил]-4-ил)циклопропил)-3-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)мочевина.

С использованием общей процедуры Н и введения во взаимодействие 1-(4'-(2-метоксиэтокси)[1,1'-бифенил]-4-ил)циклопропанкарбоновой кислоты (полученной так, как описано в примере 162) и промежуточного соединения 5 получают названное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,55 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,50 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,20 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,00 (д, J=8,6 Гц, 2H), 6,70 (с, 1H), 5,56 (с, 1H), 4,20-4,05 (м, 2H), 3,72-3,62 (м, 2H), 3,32 (с, 3H), 2,94-2,54 (м, 6H), 2,18-2,06 (м, 1H), 1,83-1,57 (м, 3H), 1,57-1,00 (м, 10H) м.д.

^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO- d_6) δ 157,9, 157,2, 143,5, 136,9, 132,4, 127,5, 125,7, 124,8, 114,8, 70,4, 66,9, 58,2, 57,4, 52,7, 47,9, 45,0, 39,1, 36,4, 33,8, 26,1, 24,4, 24,0, 18,9, 18,7 м.д.

Чистота по УР-ЖХМС 100%, 99,3% (210 и 254 нм); время удерживания 0,85 мин; (M+H⁺) 464,4.

Пример 166.

Хинуклидин-3-ил(1-(4'-(2-метоксиэтокси)[1,1'-бифенил]-4-ил)циклопропил)карбамат.

С использованием общей процедуры Н и введения во взаимодействие 1-(4'-(2-метоксиэтокси)[1,1'-бифенил]-4-ил)циклопропанкарбоновой кислоты (полученной так, как описано в примере 162) и хинуклидин-3-ола получают названное в заголовке соединение в виде стеклообразного твердого фиолетового вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,02 (шир.с, 1H), 7,60-7,46 (м, 4H), 7,29-7,13 (м, 2H), 7,01 (д, J=8,7 Гц, 2H), 4,58-4,46 (м, 1H), 4,17-4,07 (м, 2H), 3,72-3,61 (м, 2H), 3,32 (с, 3H), 3,13-2,89 (м, 1H), 2,83-2,24 (м, 5H), 1,84-1,01 (м, 9H) м.д.

^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO- d_6) δ 157,9, 156,0, 142,4, 137,1, 132,4, 127,5, 125,8, 125,1, 114,8, 70,4, 70,4, 66,9, 58,1, 55,5, 46,9, 46,0, 34,3, 25,3, 24,2, 19,2, 18,1 м.д.

Чистота по УР-ЖХМС 100%, 99,9% (210 и 254 нм); время удерживания 0,83 мин; (M+H⁺) 437,0.

Пример 167.

Хинуклидин-3-ил(2-(3'-(2-метоксиэтокси)[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ил)карбамат.

Заменяя 4-(2-метоксиэтокси)фенилбороновую кислоту на 3-(2-метоксиэтокси)фенилбороновую кислоту, используют последовательность реакций, описанную в примере 155, и получают 2-(3'-(2-метоксиэтокси)[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метилпропановую кислоту. Полученное промежуточное соединение и хинуклидин-3-ол вводят во взаимодействие согласно общей процедуре Н, и получают названное в заголовке соединение в виде стеклообразного бесцветного твердого вещества.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,63-7,31 (м, 6Н), 7,24-7,10 (м, 2Н), 6,92 (дд, J=8,2, 1,9 Гц, 1Н), 4,51-4,34 (м, 1Н), 4,21-4,08 (м, 2Н), 3,72-3,64 (м, 2Н), 3,32 (с, 3Н), 3,09-2,26 (м, 5Н), 2,04-1,22 (м, 9Н) м.д.

¹³С ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 158,9, 154,6, 147,6, 141,5, 137,6, 129,9, 126,3, 125,2, 118,9, 113,2, 112,5, 70,4, 70,0, 66,9, 58,2, 55,4, 54,2, 46,9, 45,9, 29,4, 25,3, 24,2, 19,2 м.д.

Чистота по УР-ЖХМС 100%, 100% (210 и 254 нм); время удерживания 0,91 мин; (M+H⁺) 439,4.

Пример 168.

1-Азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил(2-(3'-(2-метоксиэтокси)[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ил)карбамат.

С использованием общей процедуры Н и введения во взаимодействие 2-(3'-(2-метоксиэтокси)[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метилпропановой кислоты (полученной так, как описано в примере 167) и промежуточного соединения 3 получают названное в заголовке соединение в виде стеклообразного твердого вещества янтарного цвета.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,58 (д, J=8,5 Гц, 2Н), 7,53-7,31 (м, 4Н), 7,24-7,12 (м, 2Н), 6,92 (дд, J=8,2, 1,8 Гц, 1Н), 4,65-4,55 (м, 1Н), 4,26-4,08 (м, 2Н), 3,83-3,60 (м, 2Н), 3,32 (с, 3Н), 3,00-2,45 (м, 6Н), 1,97-1,34 (м, 13Н) м.д.

¹³С ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 158,9, 154,2, 147,7, 141,5, 137,6, 129,9, 126,3, 125,2, 118,9, 113,2, 112,5, 77,1, 70,4, 66,8, 58,2, 54,1, 51,4, 47,7, 44,6, 33,5, 30,6, 29,6, 24,7, 22,2 м.д.

Чистота по УР-ЖХМС 100%, 100% (210 и 254 нм); время удерживания 0,92 мин; (M+H⁺) 453,4.

Пример 169.

N-(2-(3'-(2-Метоксиэтокси)[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ил)-1,4-диазабцикло[3.2.2]нонан-4-карбоксамид.

С использованием общей процедуры Н и введения во взаимодействие 2-(3'-(2-метоксиэтокси)[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метилпропановой кислоты (полученной так, как описано в примере 167) и промежуточного соединения 6 получают названное в заголовке соединение в виде не совсем белого твердого вещества.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,55 (д, J=8,5 Гц, 2Н), 7,44-7,28 (м, 3Н), 7,25-7,09 (м, 2Н), 6,14 (шир.с, 1Н), 4,22-4,12 (м, 3Н), 3,70-3,65 (м, 2Н), 3,52-3,45 (м, 2Н), 3,32 (с, 3Н), 2,95-2,75 (м, 6Н), 1,93-1,82 (м, 2Н), 1,64-1,52 (м, 8Н) м.д.

¹³С ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 158,9, 155,4, 149,0, 141,7, 137,1, 129,9, 126,1, 125,2, 118,9, 113,1, 112,5, 70,4, 66,8, 58,2, 57,5, 54,5, 46,6, 46,0, 41,5, 30,2, 27,0 м.д.

Чистота по УР-ЖХМС 100%, 100% (210 и 254 нм); время удерживания 0,86 мин; (M+H⁺) 438,4.

Пример 170.

Хинуклидин-3-ил(2-(4'-(2-метоксиэтокси)[1,1'-бифенил]-3-ил)пропан-2-ил)карбамат.

Заменяя этил-2-(4-бромфенил)-2-метилпропаноат на этил-2-(3-бромфенил)-2-метилпропаноат, используют последовательность реакций, описанную в примере 155, и получают 2-(4'-(2-метоксиэтокси)[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метилпропановую кислоту. Полученное промежуточное соединение и хинуклидин-3-ол вводят во взаимодействие согласно общей процедуре Н, и получают названное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,62-7,20 (м, 7Н), 7,03 (д, J=8,7 Гц, 2Н), 4,48-4,35 (м, 2Н), 4,18-4,08 (м, 2Н), 3,72-3,62 (м, 2Н), 3,32 (с, 3Н), 3,10-2,19 (м, 6Н), 2,10-1,10 (м, 11Н) м.д.

¹³С ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 158,0, 154,6, 148,8, 139,5, 133,1, 128,5, 127,7, 123,8, 123,2, 122,7, 114,8, 70,4, 69,9, 67,0, 58,2, 55,3, 54,5, 47,0, 45,9, 29,4, 25,3, 24,2, 19,2 м.д.

Чистота по УР-ЖХМС 97,4%, 94,6% (210 и 254 нм); время удерживания 0,88 мин; (M+H⁺) 439,3.

Пример 171.

1-Азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил(2-(4'-(2-метоксиэтокси)[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ил)карбамат.

С использованием общей процедуры Н и введения во взаимодействие 2-(4'-(2-метоксиэтокси)[1,1'-бифенил]-3-ил)-2-метилпропановой кислоты (полученной так, как описано в примере 170) и промежуточного соединения 3 получают названное в заголовке соединение в виде коричневатого-желтого твердого вещества.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,60-7,19 (м, 7Н), 7,03 (д, J=8,8 Гц, 2Н), 4,66-4,55 (м, 1Н), 4,17-4,09 (м, 2Н), 3,72-3,63 (м, 2Н), 3,32 (с, 3Н), 3,02-2,40 (м, 5Н), 1,98-1,30 (м, 3Н) м.д.

¹³С ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 158,0, 154,3, 148,9, 139,4, 133,1, 128,5, 127,7, 123,8, 123,2, 122,7, 114,8, 77,0, 70,4, 67,0, 58,2, 54,5, 51,4, 47,6, 44,7, 30,6, 29,9, 24,7, 22,1, 18,6 м.д.

Чистота по УР-ЖХМС 97,0%, 93,9% (210 и 254 нм); время удерживания 0,89 мин; (M+H⁺) 453,3.

Пример 172.

Хинуклидин-3-ил(2-(4'-(3-метоксипропокси)[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ил)карбамат.

К раствору 4-иодфенола (10,05 г, 45,68 ммоль) в ацетонитриле (100 мл) при перемешивании добав-

ляют карбонат калия (6,95 г, 50,2 ммоль) и 1-хлор-3-метоксипропан (6,4 мл, 57,1 ммоль). Смесь кипятят с обратным холодильником в течение ночи и затем концентрируют. Остаток растворяют в воде и экстрагируют этилацетатом. Объединенные экстракты промывают водным раствором бикарбоната натрия, сушат (Na₂SO₄) и концентрируют. Сырой материал очищают флэш-хроматографией на диоксиде кремния с использованием элюента смеси гексан/этилацетат, и получают 1-иод-4-(3-метоксипропокси)бензол в виде бесцветного масла (4,39 г, 33%). Полученное промежуточное соединение и этил-2-метил-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропаноат вводят во взаимодействие согласно общей процедуре F, и получают 2-(4'-(3-метоксипропокси)[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метилпропаноат. К раствору полученного соединения (0,693 г, 1,94 ммоль) в смеси тетрагидрофуран/этанол/вода, 1:1:1 (об./об./об.; 10 мл) при перемешивании добавляют моногидрат гидроксида лития (0,326 г, 7,77 ммоль). Смесь кипятят с обратным холодильником в течение ночи и затем концентрируют. Остаток растворяют в воде, обрабатывают 1н. соляной кислотой (10 мл) и экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические слои промывают рассолом, сушат (Na₂SO₄) и концентрируют, и получают 2-(4'-(3-метоксипропокси)[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метилпропановую кислоту в виде воскообразного не совсем белого твердого вещества (0,630 г, 99%). Полученное промежуточное соединение и хинуклидин-3-ол вводят во взаимодействие согласно общей процедуре H, и получают названное в заголовке соединение в виде стеклообразного бесцветного твердого вещества (62%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,61-7,29 (м, 7H), 7,00 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,47-4,36 (м, 1H), 4,05 (т, J=6,4 Гц, 2H), 3,48 (т, J=6,3 Гц, 2H), 3,26 (с, 3H), 3,10-2,25 (м, 6H), 2,04-1,74 (м, 4H), 1,65-1,23 (м, 9H) м.д.

¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 158,0, 154,5, 146,7, 137,4, 132,4, 127,5, 125,7, 125,2, 114,8, 69,9, 68,5, 64,6, 57,9, 55,4, 54,2, 46,9, 46,0, 29,4, 29,0, 25,2, 24,1, 19,2 м.д.

Чистота по УР-ЖХМС 97,7%, 98,2% (210 и 254 нм); время удерживания 0,96 мин; (M+H⁺) 453,5.

Пример 173.

1-(2-(4'-(3-Метоксипропокси)[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ил)-3-(3-метилхинуклидин-3-ил)мочевина.

С использованием общей процедуры H и введения во взаимодействие 2-(4'-(3-метоксипропокси)[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метилпропановой кислоты (полученной так, как описано в примере 172) и промежуточного соединения 1 получают названное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,56 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,51 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,38 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,00 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,17 (шир.с, 1H), 5,79 (шир.с, 1H), 4,05 (т, J=6,4 Гц, 2H), 3,48 (т, J=6,3 Гц, 2H), 3,26 (с, 3H), 2,74-2,51 (м, 6H), 2,01-1,74 (м, 4H), 1,68-1,45 (м, 7H), 1,44-1,21 (м, 5H) м.д.

¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 158,0, 156,9, 147,7, 137,2, 132,4, 127,5, 125,6, 125,3, 114,8, 68,5, 64,6, 63,4, 57,9, 53,8, 50,7, 46,1, 46,0, 30,3, 29,9, 29,0, 25,1, 22,8, 22,2 м.д.

Чистота по УР-ЖХМС 98,0%, 98,1% (210 и 254 нм); время удерживания 0,94 мин; (M+H⁺) 466,5.

Пример 174.

N-(2-(4'-(3-Метоксипропокси)[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ил)-1,4-диазабицикло[3.2.2]нонан-4-карбоксамид.

С использованием общей процедуры H и введения во взаимодействие 2-(4'-(3-метоксипропокси)[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метилпропановой кислоты (полученной так, как описано в примере 172) и промежуточного соединения 6 получают названное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР δ (400 МГц, DMSO-d₆) 7,56 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,49 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,36 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,00 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,11 (с, 1H), 4,22-4,16 (м, 1H), 4,05 (т, J=6,4 Гц, 2H), 3,52-3,44 (м, 6H), 3,26 (с, 3H), 2,96-2,73 (м, 6H), 2,01-1,81 (м, 4H), 1,65-1,48 (д, 8H) м.д.

¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 157,9, 155,4, 148,1, 136,9, 132,6, 127,5, 125,5, 125,2, 114,8, 68,5, 64,6, 57,9, 57,5, 54,5, 46,6, 46,0, 41,5, 30,2, 29,0, 27,0 м.д.

Чистота по УР-ЖХМС 100%, 100% (210 и 254 нм); время удерживания 0,88 мин; (M+H⁺) 452,5.

Пример 175.

Хинуклидин-3-ил(2-(4'-(2-метоксиэтокси)[1,1'-бифенил]-3-ил)пропан-2-ил)карбамат.

Заменяя этил-2-(4-бромфенил)-2-метилпропаноат на этил-1-(4-бромфенил)циклопропанкарбоксилат, используют последовательность реакций, описанную в примере 18, и получают 1-(4'-(3-метоксипропокси)[1,1'-бифенил]-4-ил)циклопропанкарбовую кислоту. Полученное промежуточное соединение и хинуклидин-3-ол вводят во взаимодействие согласно общей процедуре H, и получают названное в заголовке соединение в виде стеклообразного бесцветного твердого вещества.

¹H ЯМР (7:3 смесь ротомеров) (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,01 (шир.с, 0,7H), 7,77 (шир.с, 0,3H), 7,59-7,47 (м, 4H), 7,28-7,16 (м, 2H), 6,99 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,57-4,47 (м, 1H), 4,05 (т, J=6,4 Гц, 2H), 3,48 (т, J=6,4 Гц, 2H), 3,25 (с, 3H), 3,18-2,89 (м, 1H), 2,81-2,25 (м, 6H), 2,00-1,03 (м, 7H) м.д.

¹³C ЯМР (основной ротомер) (100 МГц, DMSO-d₆) δ 158,0, 156,0, 142,4, 137,2, 132,3, 127,5, 125,8, 125,1, 114,8, 70,4, 68,5, 64,6, 57,9, 55,4, 46,9, 45,9, 34,3, 28,9, 25,3, 24,2, 19,2, 18,0 м.д.

Чистота по УР-ЖХМС 100%, 100% (210 и 254 нм); время удерживания 0,91 мин; (M+H⁺) 451,6.

Пример 176.

1-(1-(4'-(3-Метоксипропокси)[1,1'-бифенил]-4-ил)циклопропил)-3-(3-метилхинуклидин-3-ил)мочевина.

С использованием общей процедуры Н и введения во взаимодействие 1-(4'-(3-метоксипропокси)[1,1'-бифенил]-4-ил)циклопропанкарбоновой кислоты (полученной так, как описано в примере 175) и промежуточного соединения 1 получают названное в заголовке соединение в виде не совсем белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,55 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,50 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,18 (д, J=8,4 Гц, 2H), 6,99 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,63 (шир.с, 1H), 5,62 (шир.с, 1H), 4,05 (т, J=6,3 Гц, 2H), 3,48 (т, J=6,3 Гц, 2H), 3,25 (с, 3H), 2,77-2,52 (м, 6H), 2,00-1,88 (м, 3H), 1,76-1,55 (м, 2H), 1,43-1,07 (м, 9H) м.д.

¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 158,0, 157,3, 143,5, 136,9, 132,3, 127,4, 125,7, 124,8, 114,8, 68,5, 64,6, 63,4, 57,9, 50,9, 46,2, 46,0, 33,8, 30,4, 29,0, 25,0, 22,9, 22,3, 18,8 м.д.

Чистота по УР-ЖХМС 97,6%, 98,2% (210 и 254 нм); время удерживания 0,87 мин; (M+H⁺) 464,6.

Пример 177.

1-(1-(4'-(3-Метоксипропокси)[1,1'-бифенил]-4-ил)циклопропил)-3-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)мочевина.

С использованием общей процедуры Н и введения во взаимодействие 1-(4'-(3-метоксипропокси)[1,1'-бифенил]-4-ил)циклопропанкарбоновой кислоты (полученной так, как описано в примере 175) и промежуточного соединения 5 получают названное в заголовке соединение в виде не совсем белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,55 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,50 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,20 (д, J=8,3 Гц, 2H), 6,99 (д, J=8,6 Гц, 2H), 6,69 (шир.с, 1H), 5,56 (шир.с, 1H), 4,05 (т, J=6,3 Гц, 2H), 3,48 (т, J=6,3 Гц, 2H), 3,25 (с, 3H), 2,87-2,52 (м, 6H), 2,16-2,09 (м, 1H), 2,0-1,91 (м, 2H), 1,80-1,60 (м, 3H), 1,55-1,88 (м, 10H) м.д.

¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 158,0, 157,2, 143,4, 136,9, 132,3, 127,5, 125,7, 124,8, 114,8, 68,5, 64,6, 57,9, 57,4, 52,8, 45,0, 36,3, 33,9, 29,0, 26,1, 24,4, 23,9, 18,9, 18,7 м.д.

Чистота по УР-ЖХМС 98,0%, 98,3% (210 и 254 нм); время удерживания 0,87 мин; (M+H⁺) 478,6.

Пример 178.

1-Азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил(1-(4'-(3-метоксипропокси)[1,1'-бифенил]-4-ил)циклопропил)-карбамат.

С использованием общей процедуры Н и введения во взаимодействие 1-(4'-(3-метоксипропокси)[1,1'-бифенил]-4-ил)циклопропанкарбоновой кислоты (полученной так, как описано в примере 175) и промежуточного соединения 3 получают названное в заголовке соединение в виде стеклообразного бесцветного твердого вещества.

¹H ЯМР (3:1 смесь ротомеров) (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,96 (шир.с, 0,75H), 7,71 (шир.с, 0,25H), 7,27-7,15 (м, 2H), 6,99 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,75-4,68 (м, 1H), 4,05 (т, J=6,3 Гц, 2H), 3,48 (т, J=6,3 Гц, 2H), 3,25 (с, 3H), 3,00-2,58 (м, 6H), 2,01-1,39 (м, 9H), 1,20-1,08 (м, 4H) м.д.

¹³C ЯМР (основной ротомер) (100 МГц, DMSO-d₆) δ 158,0, 155,6, 142,4, 137,2, 132,3, 127,5, 125,8, 125,2, 114,8, 77,4, 68,5, 64,6, 57,9, 51,4, 47,7, 44,5, 34,3, 33,5, 30,5, 24,6, 22,0, 18,0 м.д.

Чистота по УР-ЖХМС 100%, 100% (210 и 254 нм); время удерживания 0,92 мин; (M+H⁺) 465,6.

Пример 179.

Хинуклидин-3-ил(2-(4'-(2-(1H-пиразол-1-ил)[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ил)карбамат.

С использованием общей процедуры F и введения во взаимодействие этил-2-метил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенилпропаноата и 1-(2-(4-бромфенокси)этил)пиразола получают этил-2-(4'-(2-(1H-пиразол-1-ил)этокси)[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метилпропаноат в виде желтого масла. К раствору полученного соединения (3,09 г, 8,16 ммоль) в смеси тетрагидрофуран/этанол/вода, 1:1:1 (об./об./об.; 40 мл) при перемешивании добавляють моногидрат гидроксида лития (1,37 г, 57,1 ммоль). Смесь оставляют на 6 суток и затем концентрируют. Остаток растворяют в воде и промывают диэтиловым эфиром. Затем водный слой обрабатывают 1н. соляной кислотой (57 мл) и экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические слои сушат (Na₂SO₄) и концентрируют. Полученное твердое вещество растирают в диэтиловом эфире и получают 2-(4'-(2-(1H-пиразол-1-ил)этокси)[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метилпропановую кислоту в виде желтовато-коричневого твердого вещества (1,18 г, 41%). Полученное промежуточное соединение и хинуклидин-3-ол вводят во взаимодействие согласно общей процедуре Н, и получают названное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,79 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,62-7,27 (м, 8H), 6,98 (д, J=8,7 Гц, 2H), 6,25 (т, J=2,1 Гц, 1H), 4,51 (т, J=5,3 Гц, 2H), 4,46-4,31 (м, 3H), 3,10-2,20 (м, 6H), 2,14-1,11 (м, 11H) м.д.

¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 157,5, 154,5, 146,8, 138,8, 137,3, 132,8, 130,5, 127,6, 125,7, 125,2, 115,0, 105,1, 70,0, 66,6, 55,4, 54,2, 50,6, 46,9, 45,9, 29,4, 25,2, 24,2, 19,2 м.д.

Чистота по УР-ЖХМС 100%, 99,5% (210 и 254 нм); время удерживания 1,00 мин; (M+H⁺) 475,4.

Пример 180.

1-(2-(4'-(2-(1H-Пиразол-1-ил)этокси)[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ил)-3-(3-метилхинуклидин-3-ил)мочевина.

С использованием общей процедуры Н и введения во взаимодействие 2-(4'-(2-(1Н-пиразол-1-ил)этокси)[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метилпропановой кислоты (полученной так, как описано в примере 179) и промежуточного соединения 1 получают названное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,79 (дд, J=2,2, 0,5 Гц, 1Н), 7,55 (д, J=8,9 Гц, 2Н), 7,50 (д, J=8,6 Гц, 2Н), 7,38 (д, J=8,5 Гц, 2Н), 6,98 (д, J=8,9 Гц, 2Н), 6,25 (т, J=2,2 Гц, 1Н), 6,15 (с, 1Н), 5,76 (с, 1Н), 4,51 (т, J=5,3 Гц, 2Н), 4,37 (т, J=5,3 Гц, 2Н), 2,71-2,46 (м, 6Н), 1,91-1,84 (м, 1Н), 1,84-1,72 (м, 1Н), 1,65-1,45 (м, 7Н), 1,43-1,19 (м, 5Н) м.д.

¹³С ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 157,5, 156,9, 147,8, 138,8, 137,1, 132,8, 130,5, 127,5, 125,6, 125,3, 115,0, 105,1, 66,6, 63,5, 53,8, 50,7, 50,6, 46,2, 46,1, 30,4, 30,3, 29,9, 25,1, 23,0, 22,3 м.д.

Чистота по УР-ЖХМС 100%, 99,9% (210 и 254 нм); время удерживания 0,99 мин; (M+H⁺) 488,4.

Пример 181.

1-(2-(4'-(2-(1Н-Пиразол-1-ил)этокси)[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ил)-3-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]-4-ил)мочевина.

С использованием общей процедуры Н и введения во взаимодействие 2-(4'-(2-(1Н-пиразол-1-ил)этокси)[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метилпропановой кислоты (полученной так, как описано в примере 179) и промежуточного соединения 5 получают названное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,79 (дд, J=2,2, 0,5 Гц, 1Н), 7,58-7,33 (м, 6Н), 6,98 (д, J=8,8 Гц, 2Н), 6,25 (т, J=2,2 Гц, 1Н), 6,21 (с, 1Н), 5,72 (шир.с, 1Н), 4,51 (т, J=5,3 Гц, 2Н), 4,37 (т, J=5,3 Гц, 2Н), 2,91-2,58 (м, 6Н), 2,11-2,01 (с, 1Н), 1,83-1,14 (м, 15Н) м.д.

¹³С ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 157,5, 156,8, 147,9, 138,8, 137,1, 132,9, 130,5, 127,6, 125,6, 125,3, 115,0, 105,1, 66,6, 57,2, 53,7, 52,8, 50,6, 48,1, 45,0, 36,2, 30,4, 29,7, 26,2, 24,5, 24,0 м.д.

Чистота по УР-ЖХМС 100%, 98,8% (210 и 254 нм); время удерживания 0,99 мин; (M+H⁺) 502,4.

Пример 182.

Хинуклидин-3-ил(2-(4'-(2-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)этокси)[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ил)карбамат.

К раствору 2-(4-бромфеноксид)этанола (10,60 г, 48,8 ммоль) и триэтиламина (10,2 мл, 73,2 ммоль) в метилхлориде (100 мл) при перемешивании и охлаждении (0°C) добавляют по каплям метансульфонилхлорид (5,7 мл, 73,2 ммоль). Смесь нагревают до комнатной температуры и затем перемешивают в течение ночи. Реакционный раствор разбавляют метилхлоридом и промывают водным раствором бикарбоната натрия. Органический слой сушат (Na₂SO₄) и концентрируют, и получают сырой 2-(4-бромфеноксид)этилметансульфонат в виде желтого твердого вещества.

К раствору полученного материала в диметилсульфоксиде (50 мл) при перемешивании добавляют азид натрия (3,81 г, 58,6 ммоль). Смесь оставляют на 3 суток и затем разбавляют водой и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают водой и рассолом, сушат (Na₂SO₄) и затем концентрируют. Сырой материал очищают флэш-хроматографией на диоксиде кремния с использованием элюента смеси гексан/этилацетат, и получают 1-(2-азидоэтокси)-4-бензол в виде бесцветного масла (8,66 г, всего 73%). Полученное промежуточное соединение (2,24 г, 9,25 ммоль) соединяют с этинилтриметилсиланом (6,4 мл, 46 ммоль), пентагидратом сульфата меди(II) (0,232 г, 0,929 ммоль), аскорбатом натрия (0,735 г, 3,71 ммоль), N, N-диметилформамидом (30 мл) и водой (3 мл). Смесь греют в микроволновом реакторе (110°C) при перемешивании в течение 90 мин. Реакционную смесь фильтруют через слой целита, который затем промывают этилацетатом. Объединенный фильтрат промывают водой, водным раствором бикарбоната натрия и рассолом и затем сушат (Na₂SO₄) и концентрируют. Сырое вещество очищают флэш-хроматографией на диоксиде кремния с использованием элюента смеси гексан/этилацетат, и получают смесь 1-(2-(4-бромфеноксид)этил)-1Н-1,2,3-триазола и 1-(2-(4-бромфеноксид)этил)-4-(триметилсилил)-1Н-1,2,3-триазола (отношение ~70/30). Полученный материал растворяют в тетрагидрофуране (25 мл) и обрабатывают 1 М раствором фторида тетрабутиламмония в тетрагидрофуране (3,1 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение ночи, концентрируют, остаток очищают флэш-хроматографией на диоксиде кремния с использованием элюента смеси гексан/этилацетат, и получают чистый 1-(2-(4-бромфеноксид)этил)-1Н-1,2,3-триазол в виде белого твердого вещества (1,81 г, всего 73%). Полученный продукт и этил-2-метил-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропаноат вводят во взаимодействие согласно общей процедуре F, и получают этил-2-(4'-(2-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)этокси)[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метилпропаноат. К раствору полученного соединения (1,83 г, 4,83 ммоль) в смеси тетрагидрофуран/этанол/вода, 1:1:1 (об./об./об.; 20 мл) при перемешивании добавляют гидроксид лития (0,809 г, 33,8 ммоль).

После кипячения с обратным холодильником в течение ночи реакционную смесь разбавляют водой, промывают диэтиловым эфиром и обрабатывают 1н. соляной кислотой (33 мл). Затем смесь экстрагируют смесью хлороформ/изопропанол, 5:1 (об./об./) и объединенные органические слои сушат (Na₂SO₄) и концентрируют. Полученное твердое вещество растирают в диэтиловом эфире и получают 2-(4'-(2-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)этокси)[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метилпропановую кислоту в виде не совсем белого твердого вещества (1,16 г, 69%). Полученное промежуточное соединение и хинуклидин-3-ол вводят во

взаимодействие согласно общей процедуре Н, и получают названное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,21 (д, J=0,9 Гц, 1H), 7,75 (д, J=0,8 Гц, 1H), 7,63-7,26 (м, 7H), 7,00 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,81 (т, J=5,1 Гц, 2H), 4,49-4,35 (м, 3H), 3,31 (с, 3H), 3,10-2,19 (м, 6H), 2,10-1,12 (м, 11H) м.д.

¹³С ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 157,3, 154,5, 146,8, 137,3, 133,3, 133,0, 127,6, 125,8, 125,3, 125,2, 115,0, 69,9, 66,3, 55,4, 54,2, 48,8, 46,9, 45,9, 29,4, 25,3, 24,2, 19,2, м.д.

Чистота по УР-ЖХМС 100%, 98,9% (210 и 254 нм); время удерживания 0,97 мин; (M+H⁺) 476,4.

Пример 183.

1-(2-(4'-(2-(1H-1,2,3-Триазол-1-ил)этокси)[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ил)-3-(3-метилхиноклидин-3-ил)мочевина.

С использованием общей процедуры Н и введения во взаимодействие 2-(4'-(2-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)этокси)[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метилпропановой кислоты (полученной так, как описано в примере 182) и промежуточного соединения 1 получают названное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,21 (д, J=0,9 Гц, 1H), 7,75 (д, J=0,8 Гц, 1H), 7,56 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,50 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,38 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,00 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,16 (шир.с, 1H), 5,77 (шир.с, 1H), 4,80 (т, J=5,1 Гц, 2H), 4,45 (т, J=5,2 Гц, 2H), 2,72-2,47 (м, 6H), 1,91-1,73 (м, 2H), 1,66-1,44 (м, 7H), 1,43-1,20 (м, 5H) м.д.

¹³С ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 157,3, 156,9, 147,9, 137,0, 133,3, 133,0, 127,6, 125,6, 125,3, 115,0, 66,3, 63,5, 53,8, 50,7, 48,8, 46,2, 46,0, 30,4, 30,3, 29,9, 25,1, 22,9, 22,2 м.д.

Чистота по УР-ЖХМС 100%, 99,9% (210 и 254 нм); время удерживания 0,95 мин; (M+H⁺) 489,4.

Пример 184.

1-(2-(4'-(2-(1H-1,2,3-Триазол-1-ил)этокси)[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ил)-3-(3-этилхиноклидин-3-ил)мочевина.

С использованием общей процедуры Н и введения во взаимодействие 2-(4'-(2-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)этокси)[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метилпропановой кислоты (полученной так, как описано в примере 182) и промежуточного соединения 2 получают названное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,21 (д, J=0,8 Гц, 1H), 7,75 (д, J=0,7 Гц, 1H), 7,56 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,50 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,39 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,00 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,19 (шир.с, 1H), 5,73 (шир.с, 1H), 4,81 (т, J=5,1 Гц, 2H), 4,45 (т, J=5,1 Гц, 2H), 2,83-2,42 (м, 6H), 1,91-1,41 (м, 11H), 1,41-1,20 (м, 2H), 0,74 (т, J=7,3 Гц, 3H) м.д.

¹³С ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 157,3, 156,8, 147,9, 137,1, 133,3, 133,0, 127,6, 125,6, 125,3, 115,0, 66,3, 62,8, 53,7, 53,2, 48,8, 46,4, 46,3, 30,4, 29,8, 27,8, 27,7, 22,6, 22,3, 8,0 м.д.

Чистота по УР-ЖХМС 100%, 99,9% (210 и 254 нм); время удерживания 0,99 мин; (M+H⁺) 503,4.

Пример 185.

1-(2-(4'-(2-(1H-1,2,3-Триазол-1-ил)этокси)[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ил)-3-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)мочевина.

С использованием общей процедуры Н и введения во взаимодействие 2-(4'-(2-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)этокси)[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метилпропановой кислоты (полученной так, как описано в примере 182) и промежуточного соединения 5 получают названное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,21 (д, J=0,9 Гц, 1H), 7,75 (д, J=0,9 Гц, 1H), 7,56 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,49 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,39 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,00 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,23 (шир.с, 1H), 5,74 (шир.с, 1H), 4,80 (т, J=5,1 Гц, 2H), 4,45 (т, J=5,2 Гц, 2H), 2,90-2,61 (м, 6H), 2,11-2,03 (с, 1H), 1,83-1,35 (м, 11H), 1,33-1,16 (м, 4H) м.д.

¹³С ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 157,3, 156,8, 147,9, 137,1, 133,3, 133,1, 127,6, 125,6, 125,4, 125,3, 115,0, 66,3, 57,2, 53,7, 52,8, 48,8, 48,1, 45,0, 36,2, 30,4, 29,8, 26,2, 24,5, 24,0 м.д.

Чистота по УР-ЖХМС 100%, 99,9% (210 и 254 нм); время удерживания 0,96 мин; (M+H⁺) 503,4.

Пример 186.

Хиноклидин-3-ил(2-(4'-(2-метоксиэтокси)[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ил)карбамат.

Заменяя 3-(4-бромфеноксипропан-1-ол на 2-(4-бромфеноксипропан-1-ол), используют последовательность реакций, описанную в примере 182, и получают 2-(4'-(3-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)пропокси)[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метилпропановую кислоту. Полученное промежуточное соединение и хиноклидин-3-ол вводят во взаимодействие согласно общей процедуре Н, и получают названное в заголовке соединение в виде стеклообразного бесцветного твердого вещества.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,17 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,64-7,24 (м, 7H), 6,99 (д, J=8,7 Гц, 2H), 4,57 (т, J=7,0 Гц, 2H), 4,48-4,32 (м, 1H), 4,01 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,12-2,19 (м, 8H), 2,08-1,13 (м, 11H) м.д.

¹³С ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 157,8, 137,4, 133,2, 132,6, 127,6, 125,7, 125,2, 124,8, 114,9, 70,0, 64,5, 55,4, 54,2, 46,9, 46,3, 45,9, 29,5, 29,4, 25,2, 24,2, 19,2 м.д.

Чистота по УР-ЖХМС 96,5%, 100% (210 и 254 нм); время удерживания 0,81 мин; (M+H⁺) 490,5.

Пример 187.

1-Азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил(2-(4'-(3-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)пропокси)[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ил)карбамат.

С использованием общей процедуры Н и введения во взаимодействие 2-(4'-(3-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)пропокси)[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метилпропановой кислоты (полученной так, как описано в примере 186) и промежуточного соединения 3 получают названное в заголовке соединение в виде бледно-желтого твердого вещества.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,17 (с, 1Н), 7,74 (с, 1Н), 7,64-7,26 (м, 7Н), 6,99 (д, J=8,6 Гц, 2Н), 4,67-4,50 (м, 3Н), 4,01 (т, J=6,0 Гц, 2Н), 3,03-2,18 (м, 8Н), 2,00-1,28 (м, 13Н) м.д.

¹³С ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 157,8, 154,2, 146,8, 137,4, 133,2, 132,6, 127,6, 125,7, 125,2, 124,8, 114,9, 77,1, 64,5, 54,1, 51,5, 47,7, 46,3, 44,6, 33,5, 30,6, 29,6, 29,5, 24,7, 22,2 м.д.

Чистота по УР-ЖХМС 100%, 100% (210 и 254 нм); время удерживания 0,82 мин; (M+H⁺) 504,5.

Пример 188.

N-(2-(4'-(3-(1Н-1,2,3-Триазол-1-ил)пропокси)[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ил)-1,4-диазабицикло[3.2.2]нонан-4-карбоксамид.

С использованием общей процедуры Н и введения во взаимодействие 2-(4'-(3-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)пропокси)[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метилпропановой кислоты (полученной так, как описано в примере 186) и промежуточного соединения 6 получают названное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,17 (д, J=0,9 Гц, 1Н), 7,73 (д, J=0,9 Гц, 1Н), 7,56 (д, J=8,8 Гц, 2Н), 7,49 (д, J=8,5 Гц, 2Н), 7,36 (д, J=8,5 Гц, 2Н), 6,99 (д, J=8,8 Гц, 2Н), 6,11 (с, 1Н), 4,57 (т, J=7,0 Гц, 2Н), 4,22-4,16 (м, 1Н), 4,01 (т, J=6,0 Гц, 2Н), 3,48 (т, J=5,6 Гц, 2Н), 3,02-2,71 (м, 6Н), 2,30 (квин., J=6,5 Гц, 2Н), 1,94-1,82 (м, 2Н), 1,64-1,50 (м, 8Н) м.д.

¹³С ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 157,7, 155,4, 148,1, 136,8, 133,2, 132,8, 127,5, 125,5, 125,2, 124,8, 114,9, 64,5, 57,5, 54,5, 46,6, 46,3, 46,0, 41,4, 30,2, 29,5, 27,0 м.д.

Чистота по УР-ЖХМС 97,4%, 99,3% (210 и 254 нм); время удерживания 0,75 мин; (M+H⁺) 489,5.

Пример 189.

Хинуклидин-3-ил(2-(4'-(3-цианопропокси)[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ил)карбамат.

К раствору 4-бромфенола (17,1 г, 98,8 ммоль) в ацетонитриле (150 мл) при перемешивании добавляют 1-бромбутилнитрил (12,3 мл, 124 ммоль) и карбонат калия (15,0 г, 109 ммоль). Смесь кипятят с обратным холодильником в течение ночи, охлаждают и концентрируют. Остаток растворяют в воде и экстрагируют этилацетатом. Объединенные экстракты сушат (Na₂SO₄) и концентрируют, сырой материал очищают флэш-хроматографией на диоксиде кремния с использованием элюента смеси гексан/этилацетат, и получают 4-(4-бромфеноксид)бутаннитрил в виде белого твердого вещества (20,8 г, 88%). К раствору полученного продукта в N,N-диметилформиде (100 мл) при перемешивании добавляют бис-(пинаколато)дибор (4,60 г, 18,1 ммоль), ацетат калия (7,41 г, 75,5 ммоль) и комплекс [1,1'-бис-(трифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) с дихлорметаном (0,616 г, 1,04 ммоль). Смесь кипятят с обратным холодильником в течение ночи и затем концентрируют. Остаток растворяют в этилацетате и промывают водой и рассолом. Органический слой сушат (Na₂SO₄) и концентрируют, сырой продукт очищают флэш-хроматографией на диоксиде кремния с использованием элюента смеси гексан/этилацетат, и получают 4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)феноксид)бутаннитрил в виде белого твердого вещества (3,43 г, 79%). Полученный продукт и хинуклидин-3-ил(2-(4-бромфенил)пропан-2-ил)карбамат (полученный взаимодействием хинуклидин-3-ола и 2-(4-бромфенил)пропан-2-амина с использованием общей процедуры Н) вводят во взаимодействие согласно общей процедуре F, и получают названное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,67-7,26 (м, 7Н), 7,02 (д, J=8,8 Гц, 2Н), 4,50-4,33 (м, 1Н), 4,08 (т, J=6,0 Гц, 2Н), 3,14-2,18 (м, 8Н), 2,04 (квин., J=6,7 Гц, 2Н), 1,94-1,70 (м, 11Н) м.д.

¹³С ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 157,7, 154,5, 146,8, 137,4, 132,7, 127,6, 125,7, 125,2, 120,2, 114,9, 70,0, 65,8, 55,4, 54,2, 46,9, 45,9, 29,4, 25,3, 24,7, 24,2, 19,2, 13,4 м.д.

Чистота по УР-ЖХМС 100%, 98,9% (210 и 254 нм); время удерживания 0,88 мин; (M+H⁺) 448,6.

Пример 190.

Хинуклидин-3-ил(2-(4'-(цианометокси)[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ил)карбамат.

С использованием общей процедуры F и введения во взаимодействие хинуклидин-3-ил(2-(4-бромфенил)пропан-2-ил)карбамата (полученного взаимодействием хинуклидин-3-ола и 2-(4-бромфенил)пропан-2-амина с использованием общей процедуры Н) и 4-(цианометокси)фенилбороновой кислоты получают названное в заголовке соединение в виде твердого вещества бледно-янтарного цвета.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,65 (д, J=8,2 Гц, 2Н), 7,60-7,31 (м, 5Н), 7,15 (д, J=8,9 Гц, 2Н), 5,21 (с, 2Н), 4,53-4,30 (м, 1Н), 3,18-2,19 (м, 6Н), 2,05-1,18 (м, 11Н) м.д.

¹³С ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 155,8, 154,6, 147,2, 137,2, 134,4, 127,8, 126,0, 125,3, 116,7, 115,3, 70,0, 55,4, 54,2, 53,5, 46,9, 45,9, 29,4, 25,2, 24,2, 19,2 м.д.

Чистота по УР-ЖХМС 100%, 100% (210 и 254 нм); время удерживания 0,85 мин; (M+H⁺) 420,3.

Пример 191.

Хинуклидин-3-ил(2-(4'-((3-метилоксетан-3-ил)метокси)[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ил)карбамат.

К раствору 4-бромфенола (3,61 г, 20,8 ммоль) в N,N-диметилформамиде (100 мл) при перемешивании добавляют гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле; 0,917 г, 22,9 ммоль). Через 30 мин добавляют 3-(хлорметил)-3-метилоксетан. Реакционную смесь греют при 80°C в течение ночи и затем концентрируют. Остаток растворяют в этилацетате и промывают водой и рассолом. Органический слой сушат (Na₂SO₄) и концентрируют, сырой продукт очищают флэш-хроматографией на диоксиде кремния с использованием элюента смеси гексан/этилацетат, и получают 3-((4-бромфеноксид)метил)-3-метилоксетан в виде бесцветного масла (4,64 г, 87%). Полученный продукт и этил-2-метил-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропаноат вводят во взаимодействие согласно общей процедуре F, и получают этил-2-метил-2-(4'-((3-метилоксетан-3-ил)метокси)[1,1'-бифенил]-4-ил)пропаноат. К раствору полученного соединения (1,37 г, 3,72 ммоль) в смеси тетрагидрофуран/этанол/вода, 1:1:1 (об./об./об.; 20 мл) при перемешивании добавляют моногидрат гидроксида лития (0,780 г, 18,6 ммоль). После кипячения с обратным холодильником в течение ночи реакционную смесь разбавляют водой, промывают диэтиловым эфиром и обрабатывают 1н. соляной кислотой (20 мл). Затем смесь экстрагируют этилацетатом, объединенные органические слои сушат (Na₂SO₄) и концентрируют, и получают 2-метил-2-(4'-((3-метилоксетан-3-ил)метокси)[1,1'-бифенил]-4-ил)пропановую кислоту в виде не совсем белого твердого вещества (1,20 г, 95%). Полученное промежуточное соединение и хинуклидин-3-ол вводят во взаимодействие согласно общей процедуре H, и получают названное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,64-7,29 (м, 7H), 7,06 (д, J=8,9 Гц, 2H), 4,51 (д, J=5,7 Гц, 2H), 4,46-4,35 (м, 1H), 4,32 (д, J=5,8 Гц, 2H), 4,09 (с, 2H), 3,15-2,35 (м, 6H), 2,06-1,21 (с, 14H) м.д.

¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 158,3, 154,6, 146,6, 137,4, 132,6, 127,5, 125,7, 125,2, 115,0, 78,6, 72,6, 70,0, 55,4, 54,2, 46,9, 45,9, 39,0, 29,4, 25,3, 24,2, 21,0, 19,2 м.д.

Чистота по УР-ЖХМС 100%, 100% (210 и 254 нм); время удерживания 0,93 мин; (M+H⁺) 465,4.

Пример 192.

1-Азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил(2-(4'-((3-метилоксетан-3-ил)метокси)[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ил)карбамат.

С использованием общей процедуры H и введения во взаимодействие 2-метил-2-(4'-((3-метилоксетан-3-ил)метокси)[1,1'-бифенил]-4-ил)пропановой кислоты (полученной так, как описано в примере 191) и промежуточного соединения 3 получают названное в заголовке соединение в виде твердого вещества бледно-янтарного цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,58 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,53 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,47 (шир.с, 1H), 7,37 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,06 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,66-4,54 (м, 1H), 4,51 (д, J=5,7 Гц, 2H), 4,32 (д, J=5,8 Гц, 2H), 4,09 (с, 2H), 3,09-2,55 (м, 6H), 1,98-1,28 (м, 16H) м.д.

¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 158,3, 154,1, 146,8, 137,3, 132,7, 127,5, 125,7, 125,2, 115,0, 78,6, 77,1, 72,6, 54,1, 51,4, 47,7, 44,6, 39,0, 33,5, 30,6, 29,6, 24,7, 22,2, 21,0 м.д.

Чистота по УР-ЖХМС 100%, 100% (210 и 254 нм); время удерживания 0,94 мин; (M+H⁺) 479,4.

Пример 193.

N-(2-(4'-((3-Метилоксетан-3-ил)метокси)[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ил)-1,4-диазабицикло[3.2.2]нонан-4-карбоксамид.

С использованием общей процедуры H и введения во взаимодействие 2-метил-2-(4'-((3-метилоксетан-3-ил)метокси)[1,1'-бифенил]-4-ил)пропановой кислоты (полученной так, как описано в примере 191) и промежуточного соединения 6 получают названное в заголовке соединение в виде твердого вещества бледно-янтарного цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,58 (д, J=8,7 Гц, 2H), 7,50 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,36 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,05 (д, J=8,7 Гц, 2H), 6,12 (с, 1H), 4,51 (д, J=5,7 Гц, 2H), 4,32 (д, J=5,8 Гц, 2H), 4,23-4,15 (м, 1H), 4,08 (с, 2H), 3,49 (т, J=5,5 Гц, 2H), 3,01-2,60 (м, 6H), 1,94-1,80 (м, 2H), 1,66-1,47 (м, 8H), 1,38 (с, 3H) м.д.

¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 158,2, 155,4, 148,1, 136,8, 132,8, 127,5, 125,5, 125,2, 115,0, 78,6, 72,6, 57,5, 54,5, 46,6, 46,0, 41,5, 39,0, 30,2, 27,0, 21,0 м.д.

Чистота по УР-ЖХМС 100%, 100% (210 и 254 нм); время удерживания 0,88 мин; (M+H⁺) 464,4.

Пример 194.

Хинуклидин-3-ил(2-(4'-(2-(оксетан-3-ил)этокси)[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ил)карбамат.

К раствору 2-(оксетан-3-ил)этанола (4,07 г, 39,9 ммоль) в метилхлориде (200 мл) при перемешивании добавляют триэтиламин (5,8 мл, 41,6 ммоль) и п-толуолсульфонилхлорид (8,36 г, 43,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение ночи и затем промывают 0,2н. соляной кислотой и водным раствором бикарбоната натрия. Органический слой сушат (Na₂SO₄) и концентрируют, полученный сырой продукт очищают флэш-хроматографией на диоксиде кремния с использованием элюента смеси гексан/этилацетат, и получают 2-(оксетан-3-ил)этил-4-метилбензолсульфонат в виде бесцветного масла (6,65 г, всего 65%). К раствору полученного продукта (3,00 г, 11,7 ммоль) в ацетоне (45 мл) при переме-

шивании добавляют 4-бромфенол (1,69 г, 9,77 ммоль) и карбонат калия (1,69 г, 12,2 ммоль). Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение ночи, охлаждают и фильтруют. Фильтрат концентрируют на диоксиде кремния и подвергают флэш-хроматографии на диоксиде кремния с использованием элюента смеси гексан/этилацетат, и получают 3-(2-(4-бромфенокси)этил)оксетан в виде белого твердого вещества (2,43 г, 97%). Полученный продукт и этил-2-метил-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропаноат вводят во взаимодействие согласно общей процедуре F, и получают этил-2-метил-2-(4'-(2-оксетан-3-ил)этокси)[1,1'-бифенил]-4-ил)пропаноат. К раствору полученного соединения (1,32 г, 3,58 ммоль) в смеси тетрагидрофуран/этанол/вода, 1:1:1 (об./об./об.; 25 мл) при перемешивании добавляют моногидрат гидроксида лития (0,752 г, 17,9 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 4 ч. В это время смесь концентрируют, и остаток растворяют в воде. Раствор промывают диэтиловым эфиром и затем обрабатывают 1н. соляной кислотой (20 мл). Смесь экстрагируют этилацетатом, объединенные органические слои сушат (Na₂SO₄) и концентрируют, и получают 2-метил-2-(4'-(2-(оксетан-3-ил)этокси)[1,1'-бифенил]-4-ил)пропановую кислоту в виде не совсем белого твердого вещества (1,18 г, 97%). Полученное промежуточное соединение и хинуклидин-3-ол вводят во взаимодействие согласно общей процедуре H, и получают названное в заголовке соединение в виде твердого вещества бледно-янтарного цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,63-7,28 (м, 7H), 6,97 (д, J=8,9 Гц, 2H), 4,67 (дд, J=7,9, 5,9 Гц, 2H), 4,47-4,32 (м, 3H), 3,97 (т, J=6,3 Гц, 2H), 3,21-3,07 (м, 1H), 3,07-2,18 (м, 6H), 2,15-1,12 (м, 13H) м.д.

¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 157,9, 154,5, 146,7, 137,4, 132,4, 127,5, 125,7, 125,2, 114,8, 76,2, 70,0, 65,9, 55,4, 54,2, 46,9, 45,9, 32,6, 32,4, 29,4, 25,3, 24,2, 19,2 м.д.

Чистота по УР-ЖХМС 100%, 99,6% (210 и 254 нм); время удерживания 0,93 мин; (M+H⁺) 465.

Пример 195.

1-Азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил(2-(4'-(2-(оксетан-3-ил)этокси)[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ил)карбамат.

С использованием общей процедуры H и введения во взаимодействие 2-метил-2-(4'-(2-(оксетан-3-ил)этокси)[1,1'-бифенил]-4-ил)пропановой кислоты (полученной так, как описано в примере 194) и промежуточного соединения 3 получают названное в заголовке соединение в виде твердого вещества бледно-янтарного цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,61-7,26 (м, 7H), 6,97 (д, J=8,7 Гц, 2H), 4,67 (дд, J=7,9, 5,9 Гц, 2H), 4,64-4,56 (м, 1H), 4,37 (т, J=6,1 Гц, 2H), 3,98 (т, J=6,2 Гц, 2H), 3,21-3,07 (м, 1H), 3,03-2,33 (м, 6H), 2,13-2,03 (м, 2H), 2,00-1,31 (м, 13H) м.д.

¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 157,9, 154,2, 146,8, 137,4, 132,4, 127,5, 125,7, 125,2, 114,8, 77,1, 76,2, 65,9, 54,1, 51,5, 47,7, 44,6, 33,5, 32,5, 32,4, 30,6, 29,6, 24,7, 22,2 м.д.

Чистота по УР-ЖХМС 100%, 100% (210 и 254 нм); время удерживания 0,94 мин; (M+H⁺) 479.

Пример 196.

N-(2-(4'-(2-(Оксетан-3-ил)этокси)[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ил)-1,4-диазабицикло[3.2.2]нонан-4-карбоксамид.

С использованием общей процедуры H и введения во взаимодействие 2-метил-2-(4'-(2-(оксетан-3-ил)этокси)[1,1'-бифенил]-4-ил)пропановой кислоты (полученной так, как описано в примере 194) и промежуточного соединения 6 получают названное в заголовке соединение в виде желтовато-коричневого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,55 (д, J=8,7 Гц, 2H), 7,48 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,36 (д, J=8,2 Гц, 2H), 6,97 (д, J=8,7 Гц, 2H), 6,12 (с, 1H), 4,67 (дд, J=7,8, 5,9 Гц, 2H), 4,36 (т, J=6,1 Гц, 2H), 4,24-4,14 (м, 1H), 3,97 (т, J=6,1 Гц, 2H), 3,56-3,40 (м, 2H), 3,21-3,06 (м, 1H), 2,98-2,71 (м, 6H), 2,14-2,02 (м, 2H), 1,95-1,81 (м, 2H), 1,66-1,50 (м, 8H) м.д.

¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 157,8, 155,4, 148,1, 136,9, 132,6, 127,5, 125,5, 125,2, 114,8, 76,2, 65,8, 57,5, 54,5, 46,6, 46,0, 41,4, 32,6, 32,4, 30,2, 27,0 м.д.

Чистота по УР-ЖХМС 100%, 100% (210 и 254 нм); время удерживания 0,87 мин; (M+H⁺) 464.

Пример 197.

Хинуклидин-3-ил(2-(4'-((2-метоксиэтокси)метил)[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ил)карбамат.

К раствору 2-метоксиэтанола (2,60 г, 32,9 ммоль) в тетрагидрофуране (160 мл) при перемешивании добавляют гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле; 1,50 г, 36,2 ммоль). Смесь перемешивают в течение 30 мин и затем добавляют 4-бромбензилбромид (8,64 г, 34,6 ммоль). После перемешивания в течение ночи реакционную смесь концентрируют. Остаток растворяют в этилацетате, промывают водным раствором бикарбоната натрия и рассолом, сушат (Na₂SO₄) и концентрируют. Полученное желтое масло очищают флэш-хроматографией на диоксиде кремния с использованием элюента смеси гексан/этилацетат, и получают 1-бром-4'-((2-метоксиэтокси)метил)бензол в виде бесцветного масла (6,43 г, 80%). Полученный продукт и этил-2-метил-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропаноат вводят во взаимодействие согласно общей процедуре F, и получают этил-2-(4'-((2-метоксиэтокси)метил)[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метилпропаноат. К раствору полученного соединения (0,759

г, 2,13 ммоль) в смеси тетрагидрофуран/этанол/вода, 1:1:1 (об./об./об.; 25 мл) при перемешивании добавляют гидроксид лития (0,255 г, 10,6 ммоль). После кипячения с обратным холодильником в течение ночи реакционную смесь концентрируют, и остаток растворяют в воде. Раствор промывают диэтиловым эфиром и затем обрабатывают 1н. соляной кислотой (20 мл). Смесь экстрагируют этилацетатом, объединенные органические слои сушат (Na_2SO_4) и концентрируют, и получают 2-(4'-((2-метоксиэтокси)метил)[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метилпропановую кислоту в виде не совсем белого твердого вещества (0,657 г, 93%). Полученное промежуточное соединение и хинуклидин-3-ол вводят во взаимодействие согласно общей процедуре Н, и получают названное в заголовке соединение в виде мягкого бежевого плотного вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,68-7,52 (м, 5H), 7,48-7,34 (м, 4H), 4,52 (с, 1H), 4,46-4,37 (м, 1H), 3,63-3,53 (м, 2H), 3,53-3,48 (м, 2H), 3,27 (с, 3H), 3,08-2,29 (м, 6H), 2,03-1,20 (м, 11H) м.д. ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO-d_6) δ 154,4, 147,4, 139,1, 137,5, 132,4, 128,1, 126,3, 126,2, 125,3, 71,7, 71,3, 69,0, 58,1, 54,9, 54,2, 46,7, 45,7, 29,4, 25,0, 23,3, 18,7 м.д.

Чистота по УР-ЖХМС 100%, 99,6% (210 и 254 нм); время удерживания 0,91 мин; ($\text{M}+\text{H}^+$) 453,5.

Пример 198.

1-(2-(4'-((2-Метоксиэтокси)метил)[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ил)-3-(3-метилхинуклидин-3-ил)мочевина.

С использованием общей процедуры Н и введения во взаимодействие 2-(4'-((2-метоксиэтокси)метил)[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метилпропановой кислоты (полученной так, как описано в примере 197) и промежуточного соединения 1 получают названное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,63 (д, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,57 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,40 (дд, $J=10,3$, 8,4 Гц, 4H), 6,17 (с, 1H), 5,77 (с, 1H), 4,52 (с, 2H), 3,61-3,55 (м, 2H), 3,53-2,48 (м, 2H), 3,27 (с, 3H), 2,71-2,48 (м, 6H), 1,91-1,85 (м, 1H), 1,84-1,73 (м, 1H), 1,66-1,46 (м, 7H), 1,43-1,20 (м, 5H) м.д.

^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO-d_6) δ 156,9, 148,5, 139,2, 137,4, 137,2, 128,0, 126,3, 126,0, 125,4, 71,7, 71,3, 69,0, 63,5, 58,1, 53,8, 50,7, 46,2, 46,1, 30,4, 29,9, 25,1, 23,0, 22,3 м.д.

Чистота по УР-ЖХМС 100%, 99,5% (210 и 254 нм); время удерживания 0,89 мин; ($\text{M}+\text{H}^+$) 466,6.

Пример 199.

1-(3-Этилхинуклидин-3-ил)-3-(2-(4'-((2-метоксиэтокси)метил)[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ил)мочевина.

С использованием общей процедуры Н и введения во взаимодействие 2-(4'-((2-метоксиэтокси)метил)[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метилпропановой кислоты (полученной так, как описано в примере 197) и промежуточного соединения 2 получают названное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,62 (д, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,56 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,42 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,39 (д, $J=8,2$ Гц, 2H), 6,20 (с, 1H), 5,73 (с, 1H), 4,52 (с, 2H), 3,64-3,55 (м, 2H), 3,55-3,45 (м, 2H), 3,27 (с, 3H), 2,78-2,52 (м, 6H), 1,90-1,71 (м, 3H), 1,71-1,45 (м, 8H), 1,39-1,21 (м, 2H), 0,75 (т, $J=7,3$ Гц, 3H) м.д.

^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO-d_6) δ 156,7, 148,5, 139,2, 137,4, 137,3, 128,0, 126,3, 126,0, 125,4, 71,7, 71,3, 69,0, 62,9, 58,1, 53,8, 53,2, 46,5, 46,3, 30,4, 29,8, 27,8, 27,7, 22,6, 22,3, 8,0 м.д.

Чистота по УР-ЖХМС 100%, 100% (210 и 254 нм); время удерживания 0,88 мин; ($\text{M}+\text{H}^+$) 480,6.

Пример 200.

1-Азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил(2-(4'-((2-метоксиэтокси)метил)[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ил)карбамат.

С использованием общей процедуры Н и введения во взаимодействие 2-(4'-((2-метоксиэтокси)метил)[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метилпропановой кислоты (полученной так, как описано в примере 197) и промежуточного соединения 3 получают названное в заголовке соединение в виде мягкого плотного вещества янтарного цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,62 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,57 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,49 (шир.с, 1H), 7,45-7,35 (м, 4H), 4,65-4,56 (м, 1H), 4,52 (с, 2H), 3,61-3,55 (м, 2H), 3,53-3,47 (м, 2H), 3,27 (с, 3H), 2,99-2,45 (м, 6H), 1,96-1,34 (м, 13H) м.д.

^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO-d_6) δ 154,2, 139,1, 137,5, 1137,4, 128,0, 126,3, 126,1, 125,3, 77,1, 71,7, 71,3, 69,0, 58,1, 54,1, 51,4, 47,6, 44,6, 33,5, 30,6, 29,6, 24,7, 22,2 м.д.

Чистота по УР-ЖХМС 100%, 100% (210 и 254 нм); время удерживания 0,87 мин; ($\text{M}+\text{H}^+$) 467,6.

Пример 201.

1-(2-(4'-((2-Метоксиэтокси)метил)[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ил)-3-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)мочевина.

С использованием общей процедуры Н и введения во взаимодействие 2-(4'-((2-метоксиэтокси)метил)[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метилпропановой кислоты (полученной так, как описано в примере 197) и промежуточного соединения 5 получают названное в заголовке соединение в виде стеклообразного бесцветного твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,62 (д, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,56 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,43 (д, $J=8,6$ Гц, 2H),

7,39 (д, J=8,0 Гц, 2H), 6,24 (шир.с, 1H), 5,74 (шир.с, 1H), 4,52 (с, 2H), 3,65-3,55 (м, 2H), 3,55-3,47 (м, 2H), 3,27 (с, 3H), 2,93-2,62 (м, 6H), 2,12-2,04 (м, 1H), 1,84-1,35 (м, 11H), 1,35-1,17 (м, 4H) м.д.

¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 156,8, 148,6, 139,2, 137,4, 137,3, 128,0, 126,3, 126,0, 125,4, 71,7, 71,3, 69,0, 58,1, 57,2, 53,7, 52,8, 48,1, 45,0, 36,2, 30,4, 29,8, 26,2, 24,4, 23,9 м.д.

Чистота по УР-ЖХМС 100%, 100% (210 и 254 нм); время удерживания 0,86 мин; (M+H⁺) 480,6.

Пример 202.

N-(2-(4'-((2-Метоксиэтокси)метил)[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ил)-1,4-дизабицикло[3.2.2]нонан-4-карбоксамид.

С использованием общей процедуры Н и введения во взаимодействие 2-(4'-((2-метоксиэтокси)метил)[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метилпропановой кислоты (полученной так, как описано в примере 197) и промежуточного соединения 6 получают названное в заголовке соединение в виде не совсем белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,62 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,55 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,39 (д, J=8,3 Гц, 4H), 6,14 (с, 1H), 4,52 (с, 2H), 4,22-4,16 (м, 1H), 3,65-3,54 (м, 2H), 3,54-3,44 (м, 4H), 3,27 (с, 3H), 3,00-2,67 (м, 6H), 1,94-1,82 (м, 2H), 1,65-1,50 (м, 8H) м.д.

¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 155,4, 148,9, 139,3, 137,3, 136,9, 128,0, 126,3, 125,9, 125,3, 71,7, 71,3, 69,0, 58,1, 57,5, 54,5, 46,6, 46,0, 41,4, 30,2, 27,0 м.д.

Чистота по УР-ЖХМС 90,8%, 91,5% (210 и 254 нм); время удерживания 0,80 мин; (M+H⁺) 452,5.

Пример 203.

Хинуклидин-3-ил(2-(4'-((2-метоксиэтокси)метил)[1,1'-бифенил]-3-ил)пропан-2-ил)карбамат.

Заменяя этил-2-метил-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропаноат на этил-1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)циклопропанкарбоксилат, используют последовательность реакций, описанную в примере 197, и получают 1-(4'-((2-метоксиэтокси)метил)[1,1'-бифенил]-4-ил)циклопропанкарбоновую кислоту. Полученное промежуточное соединение и хинуклидин-3-ол вводят во взаимодействие согласно общей процедуре Н, и получают названное в заголовке соединение в виде стеклообразного бесцветного твердого вещества.

¹H ЯМР (7:3 смесь ротомеров) (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,03 (шир.с, 0,7H), 7,79 (шир.с, 0,3H), 7,68-7,49 (м, 4H), 7,39 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,34-7,15 (м, 2H), 7,32-7,08 (м, 2H), 4,52 (шир.с, 3H), 3,62-3,54 (м, 2H), 3,54-3,45 (м, 2H), 3,26 (с, 3H), 3,14-2,87 (м, 1H), 2,83-2,24 (м, 6H), 1,95-1,00 (м, 9H) м.д. ¹³C ЯМР основной ротомер (100 МГц, DMSO-d₆) δ 157,9, 154,5, 146,8, 137,4, 132,5, 127,5, 125,7, 125,2, 114,8, 70,4, 69,9, 66,9, 58,1, 55,4, 54,2, 46,9, 45,9, 29,4, 25,3, 24,2, 19,2 м.д.

Чистота по УР-ЖХМС 100%, 99,0% (210 и 254 нм); время удерживания 0,83 мин; (M+H⁺) 451,6.

Пример 204.

1-Азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил(1-(4'-((2-метоксиэтокси)метил)[1,1'-бифенил]-4-ил)циклопропил)карбамат.

С использованием общей процедуры Н и введения во взаимодействие 1-(4'-((2-метоксиэтокси)метил)[1,1'-бифенил]-4-ил)циклопропанкарбоновой кислоты (полученной так, как описано в примере 203) и промежуточного соединения 3 получают названное в заголовке соединение в виде стеклообразного бесцветного твердого вещества.

¹H ЯМР (7:3 смесь ротомеров) (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,97 (шир.с, 0,7H), 7,72 (шир.с, 0,3H), 7,62 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,57 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,39 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,30-7,18 (м, 2H), 4,75-4,67 (м, 1H), 4,52 (с, 2H), 3,64-3,54 (м, 2H), 3,54-3,43 (м, 2H), 3,26 (с, 3H), 3,02-2,55 (м, 6H), 1,99-1,37 (м, 7H), 1,25-1,09 (м, 4H) м.д.

¹³C ЯМР (основной ротомер) (100 МГц, DMSO-d₆) δ 155,7, 143,3, 139,0, 137,4, 137,2, 128,0, 126,3, 126,2, 125,2, 77,5, 71,7, 71,3, 69,0, 58,1, 51,4, 47,7, 44,5, 34,3, 33,5, 30,6, 24,7, 22,2, 18,1 м.д.

Чистота по УР-ЖХМС 100%, 100% (210 и 254 нм); время удерживания 0,84 мин; (M+H⁺) 465,5.

Пример 205.

1-(1-(4'-((2-Метоксиэтокси)метил)[1,1'-бифенил]-4-ил)циклопропил)-3-(3-метилхинуклидин-3-ил)мочевина.

С использованием общей процедуры Н и введения во взаимодействие 1-(4'-((2-метоксиэтокси)метил)[1,1'-бифенил]-4-ил)циклопропанкарбоновой кислоты (полученной так, как описано в примере 203) и промежуточного соединения 1 получают названное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,62 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,56 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,38 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,21 (д, J=8,4 Гц, 2H), 6,64 (шир.с, 1H), 5,63 (шир.с, 1H), 4,51 (с, 2H), 3,66-3,54 (м, 2H), 3,54-3,45 (м, 2H), 3,26 (с, 3H), 2,80-2,53 (м, 6H), 1,95-1,89 (м, 1H), 1,76-1,56 (м, 2H), 1,44-1,08 (м, 9H) м.д.

¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 157,3, 144,3, 139,0, 137,4, 136,9, 128,0, 126,2, 126,1, 124,8, 71,7, 71,3, 68,9, 63,4, 58,1, 50,9, 46,2, 46,0, 33,9, 30,4, 25,0, 22,9, 22,3, 19,0 м.д.

Чистота по УР-ЖХМС 100%, 100% (210 и 254 нм); время удерживания 0,80 мин; (M+H⁺) 464,6.

Пример 206.

1-(3-Этилхинуклидин-3-ил)-3-(1-(4'-((2-метоксиэтокси)метил)[1,1'-бифенил]-4-ил)циклопропил)-мочевина.

С использованием общей процедуры Н и введения во взаимодействие 1-(4'-((2-метоксиэтокси)-метил)[1,1'-бифенил]-4-ил)циклопропанкарбоновой кислоты (полученной так, как описано в примере 203) и промежуточного соединения 2 получают названное в заголовке соединение в виде не совсем белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,62 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,56 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,38 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,22 (д, J=8,4 Гц, 2H), 6,66 (шир.с, 1H), 5,58 (шир.с, 1H), 4,51 (с, 2H), 3,66-3,54 (м, 2H), 3,54-3,46 (м, 2H), 3,26 (с, 3H), 2,83-2,53 (м, 6H), 1,97-1,84 (м, 2H), 1,77-1,50 (м, 3H), 1,40-1,05 (м, 6H), 0,73 (т, J=7,2 Гц, 3H) м.д.

^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO- d_6) δ 157,1, 144,3, 139,0, 137,4, 136,9, 128,0, 126,2, 126,1, 124,8, 71,7, 71,3, 68,9, 62,8, 58,1, 53,5, 46,4, 46,2, 33,9, 27,8, 27,7, 22,6, 22,2, 19,0, 7,9 м.д.

Чистота по УР-ЖХМС 100%, 99,6% (210 и 254 нм); время удерживания 0,83 мин; (M+H⁺) 478,6.

Пример 207.

1-(1-(4'-((2-Метоксиэтокси)метил)[1,1'-бифенил]-4-ил)циклопропил)-3-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)мочевина.

С использованием общей процедуры Н и введения во взаимодействие 1-(4'-((2-метоксиэтокси)метил)[1,1'-бифенил]-4-ил)циклопропанкарбоновой кислоты (полученной так, как описано в примере 203) и промежуточного соединения 5 получают названное в заголовке соединение в виде стеклообразного бесцветного твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,62 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,56 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,38 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,23 (д, J=8,3 Гц, 2H), 6,70 (шир.с, 1H), 5,57 (шир.с, 1H), 4,51 (с, 2H), 3,62-3,55 (м, 2H), 3,55-3,44 (м, 2H), 3,26 (с, 3H), 2,95-2,56 (м, 6H), 2,17-2,08 (м, 1H), 1,81-1,60 (м, 3H), 1,55-1,38 (м, 2H), 1,38-1,07 (м, 8H) м.д.

^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO- d_6) δ 157,2, 144,5, 139,0, 137,4, 137,0, 128,0, 126,2, 126,1, 124,9, 71,7, 71,3, 68,9, 58,1, 57,4, 52,8, 47,9, 45,1, 39,2, 36,4, 33,9, 26,1, 24,4, 24,0, 19,0, 18,8 м.д.

Чистота по УР-ЖХМС 100%, 100% (210 и 254 нм); время удерживания 0,79 мин; (M+H⁺) 478,6.

Пример 208.

1-(3-Этилхинуклидин-3-ил)-3-(1-(4'-((2-метоксиэтокси)метил)[1,1'-бифенил]-4-ил)циклопропил)-мочевина (отдельный энантиомер А).

С использованием общей процедуры Н и введения во взаимодействие 1-(4'-((2-метоксиэтокси)-метил)[1,1'-бифенил]-4-ил)циклопропанкарбоновой кислоты (полученной так, как описано в примере 203) и промежуточного соединения 13 получают названное в заголовке соединение в виде не совсем белого твердого вещества. Данные ЯМР соответствуют данным примера 52. Чистота по УР-ЖХМС 100%, 100% (210 и 254 нм); время удерживания 0,84 мин; (M+H⁺) 478,4.

Пример 209.

1-(3-Этилхинуклидин-3-ил)-3-(1-(4'-((2-метоксиэтокси)метил)[1,1'-бифенил]-4-ил)циклопропил)мочевина (отдельный энантиомер В).

С использованием общей процедуры Н и введения во взаимодействие 1-(4'-((2-метоксиэтокси)метил)[1,1'-бифенил]-4-ил)циклопропанкарбоновой кислоты (полученной так, как описано в примере 203) и промежуточного соединения 14 получают названное в заголовке соединение в виде не совсем белого твердого вещества. Данные ЯМР соответствуют данным примера 52. Чистота по УР-ЖХМС 100%, 99,7% (210 и 254 нм); время удерживания 0,84 мин; (M+H⁺) 478,4.

Пример 210.

(S)-1-(1-(4'-((2-Метоксиэтокси)метил)[1,1'-бифенил]-4-ил)циклопропил)-3-(3-метилхинуклидин-3-ил)мочевина.

С использованием общей процедуры Н и введения во взаимодействие 1-(4'-((2-метоксиэтокси)метил)[1,1'-бифенил]-4-ил)циклопропанкарбоновой кислоты (полученной так, как описано в примере 203) и промежуточного соединения 11 получают названное в заголовке соединение в виде не совсем белого твердого вещества. Данные ЯМР соответствуют данным примера 51. Чистота по УР-ЖХМС 100%, 99,4% (210 и 254 нм); время удерживания 0,79 мин; (M+H⁺) 464,4.

Пример 211.

(R)-1-(1-(4'-((2-Метоксиэтокси)метил)[1,1'-бифенил]-4-ил)циклопропил)-3-(3-метилхинуклидин-3-ил)мочевина.

С использованием общей процедуры Н и введения во взаимодействие 1-(4'-((2-метоксиэтокси)метил)[1,1'-бифенил]-4-ил)циклопропанкарбоновой кислоты (полученной так, как описано в примере 203) и промежуточного соединения 12 получают названное в заголовке соединение в виде не совсем белого твердого вещества. Данные ЯМР соответствуют данным примера 51. Чистота по УР-ЖХМС 100%, 100% (210 и 254 нм); время удерживания 0,79 мин; (M+H⁺) 464,3.

Пример 212.

1-Азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил(1-(4'-(3-метоксипропил)[1,1'-бифенил]-4-ил)циклопропил)карбамат.

С использованием общей процедуры F и введения во взаимодействие этил-1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)циклопропанкарбоксилата и 1-бром-4-(3-метоксипропил)бензола полу-

чают этил-1-(4'-(3-метоксипропил)[1,1'-бифенил]-4-ил)циклопропанкарбоксилат в виде желтого масла. К раствору полученного соединения (1,99 г, 5,88 ммоль) в смеси тетрагидрофуран/этанол/вода, 1:1:1 (об./об./об.; 30 мл) при перемешивании добавляют гидроксид лития (0,704 г, 29,4 ммоль). Смесь кипятят с обратным холодильником в течение ночи и затем концентрируют. Остаток растворяют в воде и промывают диэтиловым эфиром. Затем водный слой обрабатывают 1н. соляной кислотой (30 мл) и экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические слои сушат (Na_2SO_4) и концентрируют, и получают 1-(4'-(3-метоксипропил)[1,1'-бифенил]-4-ил)циклопропанкарбоновую кислоту в виде белого твердого вещества (1,53 г, 84%). Полученное промежуточное соединение и промежуточное соединение 3 вводят во взаимодействие согласно общей процедуре Н, и получают названное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (7:3 смесь ротомеров) (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,96 (шир.с, 0,75H), 7,72 (шир.с, 0,25H), 7,54 (д, $J=8,2$ Гц, 4H), 7,26 (д, $J=8,1$ Гц, 2H), 7,20 (д, $J=8,2$ Гц, 2H), 4,76-4,67 (м, 1H), 3,34 (т, $J=6,4$ Гц, 3H), 3,24 (с, 3H), 3,00-2,56 (м, 8H), 1,99-1,39 (м, 9H), 1,27-1,08 (м, 4H) м.д.

^{13}C ЯМР (основной ротомер) (100 МГц, DMSO-d_6) δ 155,6, 143,0, 140,8, 137,4, 128,8, 126,3, 126,1, 125,2, 77,5, 71,1, 57,8, 51,4, 47,7, 44,5, 34,3, 33,5, 31,3, 30,7, 30,5, 24,6, 22,1, 18,1 м.д.

Чистота по УР-ЖХМС 97,5%, 98,0% (210 и 254 нм); время удерживания 0,95 мин; ($\text{M}+\text{H}^+$) 449,5.

Пример 213.

1-(1-(4'-(3-Метоксипропил)[1,1'-бифенил]-4-ил)циклопропил)-3-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)мочевина.

С использованием общей процедуры Н и введения во взаимодействие 1-(4'-(3-метоксипропил)[1,1'-бифенил]-4-ил)циклопропанкарбоновой кислоты (полученной так, как описано в примере 212) и промежуточного соединения 5 получают названное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,54 (дд, $J=8,2$, 2,5 Гц, 4H), 7,26 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,22 (д, $J=8,2$ Гц, 2H), 6,71 (шир.с, 1H), 5,57 (шир.с, 1H), 3,33 (т, $J=6,4$ Гц, 3H), 3,24 (с, 3H), 2,89-2,48 (м, 8H), 2,18-2,08 (м, 1H), 1,88-1,58 (м, 5H), 1,56-1,04 (м, 10H) м.д.

^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO-d_6) δ 157,2, 144,0, 140,7, 137,4, 137,2, 128,8, 126,3, 126,0, 124,8, 71,1, 57,8, 57,4, 52,8, 47,9, 45,0, 39,2, 36,4, 33,9, 31,3, 30,8, 26,1, 24,5, 24,1, 19,0, 18,8 м.д.

Чистота по УР-ЖХМС 100%, 99,5% (210 и 254 нм); время удерживания 0,90 мин; ($\text{M}+\text{H}^+$) 462,6.

Пример 214.

1-(1-(4'-(3-Метоксипропил)[1,1'-бифенил]-4-ил)циклопропил)-3-(3-метилхиноклидин-3-ил)мочевина.

С использованием общей процедуры Н и введения во взаимодействие 1-(4'-(3-метоксипропил)[1,1'-бифенил]-4-ил)циклопропанкарбоновой кислоты (полученной так, как описано в примере 212) и промежуточного соединения 1 получают названное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,54 (дд, $J=8,4$, 2,2 Гц, 4H), 7,26 (д, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,20 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 6,64 (шир.с, 1H), 5,63 (шир.с, 1H), 3,34 (т, $J=6,4$ Гц, 3H), 3,24 (с, 3H), 2,77-2,52 (м, 8H), 1,95-1,89 (м, 1H), 1,86-1,76 (м, 2H), 1,76-1,56 (м, 2H), 1,44-1,08 (м, 9H) м.д.

^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO-d_6) δ 157,3, 144,0, 140,7, 137,4, 137,1, 128,8, 126,3, 126,0, 124,8, 71,1, 63,4, 57,8, 50,9, 46,2, 46,0, 33,9, 31,3, 30,8, 30,4, 25,0, 22,9, 22,2, 18,9 м.д.

Чистота по УР-ЖХМС 100%, 99,6% (210 и 254 нм); время удерживания 0,91 мин; ($\text{M}+\text{H}^+$) 448,6.

Пример 215.

1-(3-Этилхиноклидин-3-ил)-3-(1-(4'-(3-метоксипропил)[1,1'-бифенил]-4-ил)циклопропил)мочевина.

С использованием общей процедуры Н и введения во взаимодействие 1-(4'-(3-метоксипропил)[1,1'-бифенил]-4-ил)циклопропанкарбоновой кислоты (полученной так, как описано в примере 212) и промежуточного соединения 2 получают названное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,58-7,50 (м, 4H), 7,26 (д, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,21 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 6,66 (шир.с, 1H), 5,58 (шир.с, 1H), 3,34 (т, $J=6,4$ Гц, 3H), 3,24 (с, 3H), 2,72-2,52 (м, 8H), 1,98-1,49 (м, 7H), 1,41-1,07 (м, 6H), 0,73 (т, $J=7,2$ Гц, 3H) м.д.

^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO-d_6) δ 157,1, 144,0, 140,7, 137,4, 137,1, 128,8, 126,3, 126,0, 124,7, 71,1, 62,8, 57,8, 53,4, 46,4, 46,2, 33,8, 31,3, 30,8, 27,8, 27,7, 22,6, 22,2, 18,9, 7,9 м.д.

Чистота по УР-ЖХМС 100%, 99,9% (210 и 254 нм); время удерживания 0,95 мин; ($\text{M}+\text{H}^+$) 462,6.

Пример 216.

Хиноклидин-3-ил(1-(4'-((пиридин-3-илметокси)метил)[1,1'-бифенил]-4-ил)циклопропил)карбамат.

К раствору 3-пиридинметанола (2,00 г, 18,3 ммоль) в тетрагидрофуране (80 мл) при перемешивании добавляют гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле; 0,806 г, 20,2 ммоль). Через 2 ч добавляют 4-бромбензилбромид (4,80 г, 19,2 ммоль), и смесь перемешивают в течение ночи. Затем реакционную смесь концентрируют и обрабатывают водой и этилацетатом. Органический слой объединяют со вторым этилацетатным экстрактом, сушат (Na_2SO_4) и концентрируют. Сырой продукт очищают флэш-хроматографией на диоксиде кремния с использованием элюента смеси гексан/этилацетат, и получают 3-(((4-бромбензил)окси)метил)пиридин в виде масла янтарного цвета (3,67 г, 72%). Полученный продукт и этил-1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)циклопропанкарбоксилат вводят во взаи-

модействие согласно общей процедуре F, и получают этил-1-(4'-((пиридин-3-илметокси)метил)[1,1'-бифенил]-4-ил)циклопропанкарбоксилат. К раствору полученного соединения (1,81 г, 4,67 ммоль) в смеси тетрагидрофуран/этанол/вода, 1:1:1 (об./об./об.; 30 мл) при перемешивании добавляют моногидрат гидроксида лития (0,980 г, 23,4 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи реакционную смесь концентрируют, и остаток растворяют в воде. Раствор промывают диэтиловым эфиром и затем обрабатывают 1н. соляной кислотой (23,4 мл). Смесь экстрагируют смесью хлороформ/изопропанол, 4:1 (об./об.), объединенные органические слои сушат (Na₂SO₄) и концентрируют, и получают 1-(4'-((пиридин-3-илметокси)метил)[1,1'-бифенил]-4-ил)циклопропанкарбоновую кислоту в виде бежевого твердого вещества (1,68 г, 100%). Полученное промежуточное соединение и хинуклидин-3-ол вводят во взаимодействие согласно общей процедуре H, и получают названное в заголовке соединение в виде не совсем белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,59 (шир.с, 1H), 8,54-8,49 (м, 1H), 8,05 (шир.с, 1H), 7,84-7,74 (м, 1H), 7,68-7,52 (м, 4H), 7,48-7,35 (м, 3H), 7,34-7,17 (м, 2H), 4,64-4,47 (м, 5H), 3,14-2,89 (м, 1H), 2,82-2,24 (м, 5H), 1,94-1,67 (м, 2H), 1,65-1,04 (м, 7H) м.д.

¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 156,0, 148,9, 148,8, 143,3, 139,2, 137,2, 137,1, 135,4, 133,8, 128,2, 126,4, 126,3, 125,2, 123,5, 71,4, 70,4, 69,0, 55,5, 46,9, 46,0, 34,3, 25,3, 24,3, 19,3, 18,2 м.д.

Чистота по УР-ЖХМС 100%, 100% (210 и 254 нм); время удерживания 0,65 мин; (M+H⁺) 484.

Пример 217.

1-(3-Этилхинуклидин-3-ил)-3-(1-(4'-((пиридин-3-илметокси)метил)[1,1'-бифенил]-4-ил)циклопропил)мочевина.

С использованием общей процедуры H и введения во взаимодействие 1-(4'-((пиридин-3-илметокси)метил)[1,1'-бифенил]-4-ил)циклопропанкарбоновой кислоты (полученной так, как описано в примере 216) и промежуточного соединения 2 получают названное в заголовке соединение в виде твердого вещества бледно-янтарного цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,62-8,56 (м, 1H), 8,54-8,49 (м, 1H), 7,82-7,75 (м, 1H), 7,64 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,57 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,43 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,39 (дд, J=7,8, 4,8 Гц, 1H), 7,23 (д, J=8,4 Гц, 2H), 4,59 (шир.с, 4H), 2,80-2,50 (м, 6H), 1,98-1,84 (м, 2H), 1,79-1,48 (м, 3H), 1,41-1,07 (м, 6H), 0,74 (т, J=7,0 Гц, 3H) м.д.

¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 157,1, 148,9, 148,8, 139,2, 137,0, 136,9, 135,4, 133,8, 128,2, 126,3, 126,1, 124,8, 123,5, 71,4, 69,0, 62,8, 53,5, 46,4, 46,3, 33,9, 27,8, 27,7, 22,3, 19,0, 8,0 м.д.

Чистота по УР-ЖХМС 100%, 99,6% (210 и 254 нм); время удерживания 0,66 мин; (M+H⁺) 511.

Пример 218.

1-(3-Пропилхинуклидин-3-ил)-3-(1-(4'-((пиридин-3-илметокси)метил)[1,1'-бифенил]-4-ил)циклопропил)мочевина.

С использованием общей процедуры H и введения во взаимодействие 1-(4'-((пиридин-3-илметокси)метил)[1,1'-бифенил]-4-ил)циклопропанкарбоновой кислоты (полученной так, как описано в примере 216) и промежуточного соединения 17 получают названное в заголовке соединение в виде твердого вещества бледно-янтарного цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,59 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,52 (дд, J=4,8, 1,6 Гц, 1H), 7,81-7,76 (м, 1H), 7,63 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,55 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,43 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,41-7,37 (м, 1H), 7,22 (д, J=8,4 Гц, 2H), 6,67 (шир.с, 1H), 5,61 (шир.с, 1H), 4,59 (с, 4H), 2,81-2,70 (м, 1H), 2,70-2,51 (м, 5H), 1,95-1,78 (м, 2H), 1,77-1,49 (м, 3H), 1,41-1,06 (м, 8H), 0,87 (т, J=7,2 Гц, 3H) м.д.

¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 157,2, 148,8, 148,8, 139,2, 137,1, 136,9, 135,4, 133,8, 128,2, 126,1, 124,8, 123,5, 71,4, 69,0, 63,1, 53,4, 46,4, 46,3, 37,8, 33,9, 28,2, 22,7, 22,3, 19,0, 18,9, 16,7, 14,5 м.д.

Чистота по УР-ЖХМС 100%, 100% (210 и 254 нм); время удерживания 0,70 мин; (M+H⁺) 525.

Пример 219.

Хинуклидин-3-ил(1-(4'-((пиримидин-5-илметокси)метил)[1,1'-бифенил]-4-ил)циклопропил)карбамат.

Заменяя 3-пиридинметанол на 5-пиримидинметанол, используют последовательность реакций, описанную в примере 216, и получают 1-(4'-((пиримидин-5-илметокси)метил)[1,1'-бифенил]-4-ил)циклопропанкарбоновую кислоту. Полученное промежуточное соединение и хинуклидин-3-ол вводят во взаимодействие согласно общей процедуре H, и получают названное в заголовке соединение в виде не совсем белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,14 (с, 1H), 8,82 (с, 2H), 8,05 (шир.с, 1H), 7,64 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,58 (д, J=7,9 Гц, 2H), 7,45 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,33-7,17 (м, 2H), 4,63 (с, 2H), 4,62 (с, 2H), 4,58-4,48 (м, 1H), 3,15-2,89 (м, 1H), 2,81-2,25 (м, 5H), 1,95-1,02 (м, 9H) м.д.

¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 157,7, 156,2, 156,0, 143,3, 139,2, 137,1, 136,9, 131,8, 128,2, 126,4, 126,3, 125,2, 71,7, 70,4, 66,8, 55,5, 46,9, 46,0, 34,3, 25,3, 24,2, 19,2, 18,2 м.д.

Чистота по УР-ЖХМС 100%, 99,3% (210 и 254 нм); время удерживания 0,78 мин; (M+H⁺) 485.

Пример 220.

1-(3-Этилхинуклидин-3-ил)-3-(1-(4'-((пиримидин-5-илметокси)метил)[1,1'-бифенил]-4-

ил)циклопропил)мочевина.

С использованием общей процедуры Н и введения во взаимодействие 1-(4'-((пиримидин-5-илметокси)метил)[1,1'-бифенил]-4-ил)циклопропанкарбоновой кислоты (полученной так, как описано в примере 219) и промежуточного соединения 2 получают названное в заголовке соединение в виде не совсем белого твердого вещества.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,14 (с, 1Н), 8,82 (с, 2Н), 7,64 (д, J=8,2 Гц, 2Н), 7,57 (д, J=8,4 Гц, 2Н), 7,44 (д, J=8,2 Гц, 2Н), 7,23 (д, J=8,4 Гц, 2Н), 6,68 (шир.с, 1Н), 5,60 (шир.с, 1Н), 6,63 (с, 2Н), 4,62 (с, 2Н), 2,79-2,51 (м, 6Н), 1,97-1,84 (м, 2Н), 1,78-1,50 (м, 3Н), 1,41-1,07 (м, 6Н), 0,74 (т, J=7,0 Гц, 3Н) м.д.

¹³С ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 157,7, 157,1, 156,2, 144,3, 139,2, 136,9, 136,8, 131,8, 128,2, 126,4, 126,1, 124,8, 71,7, 66,8, 62,8, 53,5, 46,4, 46,2, 33,9, 27,8, 27,7, 22,6, 22,2, 19,0 м.д.

Чистота по УР-ЖХМС 100%, 98,7% (210 и 254 нм); время удерживания 0,78 мин; (M+H⁺) 512.

Пример 221.

1-Азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил(1-(4'-((пиримидин-5-илметокси)метил)[1,1'-бифенил]-4-ил)циклопропил)карбамат.

С использованием общей процедуры Н и введения во взаимодействие 1-(4'-((пиримидин-3-илметокси)метил)[1,1'-бифенил]-4-ил)циклопропанкарбоновой кислоты (полученной так, как описано в примере 219) и промежуточного соединения 3 получают названное в заголовке соединение в виде не совсем белого твердого вещества.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,14 (с, 1Н), 8,82 (с, 2Н), 7,99 (шир.с, 1Н), 7,64 (д, J=8,2 Гц, 2Н), 7,58 (д, J=8,2 Гц, 2Н), 7,45 (д, J=8,2 Гц, 2Н), 7,31-7,17 (м, 2Н), 4,77-4,68 (м, 1Н), 4,63 (с, 2Н), 4,62 (с, 2Н), 3,00-2,55 (м, 6Н), 2,00-1,35 (м, 7Н), 1,17 (шир.с, 4Н) м.д.

¹³С ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 157,7, 156,2, 155,7, 143,3, 139,2, 137,1, 136,9, 131,8, 128,2, 126,4, 126,2, 125,2, 77,5, 71,7, 66,8, 51,4, 47,7, 44,5, 34,4, 33,5, 30,6, 24,7, 22,2, 18,2 м.д.

Чистота по УР-ЖХМС 100%, 99,2% (210 и 254 нм); время удерживания 0,79 мин; (M+H⁺) 499.

Пример 222.

1-(2-(4'-(3-Метоксипропил)[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ил)-3-(3-метилхиноклидин-3-ил)мочевина.

Заменяя этил-1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)циклопропанкарбоксилат на этил-2-метил-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропаноат, используют последовательность реакций, описанную в примере 212, и получают 2-(4'-(3-метоксипропил)[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метилпропановую кислоту. Полученное соединение и промежуточное соединение 1 вводят во взаимодействие согласно общей процедуре Н, и получают названное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,63-7,47 (м, 4Н), 7,41 (д, J=8,5 Гц, 2Н), 7,27 (д, J=8,2 Гц, 2Н), 6,18 (шир.с, 1Н), 5,79 (шир.с, 1Н), 3,34 (т, J=6,4 Гц, 2Н), 3,24 (с, 3Н), 2,74-2,52 (м, 8Н), 1,91-1,74 (м, 4Н), 1,67-1,47 (м, 7Н), 1,44-1,20 (м, 5Н) м.д.

¹³С ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 156,9, 148,2, 140,7, 137,6, 137,5, 128,8, 126,4, 125,9, 125,3, 71,2, 63,4, 57,8, 53,8, 50,7, 46,1, 46,0, 31,3, 30,8, 30,3, 29,9, 25,1, 22,9, 22,2 м.д.

Чистота по УР-ЖХМС 99,9%, 98,1% (210 и 254 нм); время удерживания 0,97 мин; (M+H⁺) 450,5.

Пример 223.

Хиноклидин-3-ил(2-(4'-(гидроксиэтил)[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ил)карбамат.

С использованием общей процедуры F и введения во взаимодействие 2-(4-бромфенил)-2-метилпропаноата и 4-формилфенилбороновой кислоты получают этил-2-(4'-формил[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метилпропаноат в виде твердого вещества янтарного цвета. Полученное промежуточное соединение и хиноклидин-3-ол вводят во взаимодействие согласно общей процедуре Н, и получают хиноклидин-3-ил(2-(4'-формил[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ил)карбамат в виде твердой желтой пены. К раствору полученного материала (0,755 г, 1,92 ммоль) в смеси тетрагидрофуран/этанол, 2:1 (об./об.; 15 мл) при перемешивании добавляют борогидрид натрия (0,073 г, 1,93 ммоль). Через 45 мин реакционную смесь разбавляют водой и экстрагируют хлороформом. Объединенные экстракты сушат (Na₂SO₄) и концентрируют на диоксиде кремния. Флэш-хроматография на диоксиде кремния с использованием элюента смеси хлороформ/метанол/аммиак дает названное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (0,323 г, 43%).

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,66-7,29 (м, 9Н), 5,18 (т, J=5,7 Гц, 1Н), 4,53 (д, J=5,7 Гц, 2Н), 4,46-4,37 (м, 1Н), 3,11-2,19 (м, 6Н), 2,11-1,10 (м, 11Н) м.д.

¹³С ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 154,7, 147,3, 141,5, 138,4, 137,7, 127,0, 126,2, 126,1, 125,3, 70,0, 62,6, 55,4, 54,2, 46,9, 45,9, 29,4, 25,3, 24,2, 19,2 м.д.

Чистота по УР-ЖХМС 97,5%, 99,1% (210 и 254 нм); время удерживания 0,73 мин; (M+H⁺) 395.

Пример 224.

1-(2-(4'-(2-Гидроксиэтил)[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ил)-3-(3-пропилхиноклидин-3-ил)мочевина.

С использованием общей процедуры F и введения во взаимодействие 1-(2-бензилокси)-4-бромбензола и этил-2-метил-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропаноата получают этил-2-(4'-(бензилокси)этил)[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метилпропаноат в виде бесцветной смолы. К

раствору полученного соединения (1,34 г, 3,33 ммоль) в смеси тетрагидрофуран/этанол/вода, 1:1:1 (об./об./об.; 18 мл) при перемешивании добавляют моногидрат гидроксида лития (0,698 г, 16,6 ммоль). После кипячения с обратным холодильником в течение ночи реакционную смесь концентрируют и обрабатывают водой и диэтиловым эфиром. Полученную эмульсию повторно экстрагируют 0,2н. водным раствором гидроксида натрия (5×50 мл). Прозрачную часть водного слоя каждый раз удаляют. Затем объединенные водные слои обрабатывают 1,0н. соляной кислотой (80 мл), и полученную суспензию белого твердого вещества экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические слои сушат (Na₂SO₄) и концентрируют, и получают 2-(4'-(2-(бензилокси)этил)[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метилпропановую кислоту в виде белого твердого вещества (1,20 г, 96%). Полученное соединение и промежуточное соединение 17 вводят во взаимодействие согласно общей процедуре Н, и получают 1-(2-(4'-(2-(бензилокси)этил)[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ил)-3-(3-пропилхинуклидин-3-ил)мочевину в виде твердой белой пены. К раствору полученного материала (0,435 г, 0,806 ммоль) в метаноле при перемешивании добавляют 1,0н. соляную кислоту (1 мл) и 10% палладий на угле (50% в воде; 0,87 г). Смесь циклически вакуумируют и продувают азотом несколько раз и после последнего вакуумирования заполняют водородом. Через 1,25 ч реакционную смесь фильтруют через целит и концентрируют. Остаток растворяют в водном растворе карбоната натрия и экстрагируют смесью хлороформ/изопропанол, 4:1 (об./об.). Объединенные экстракты сушат (Na₂SO₄) и концентрируют на диоксиде кремния. Флэш-хроматография на диоксиде кремния с использованием градиента смесей хлороформ/метанол/аммиак дает очищенное названное в заголовке соединение в виде пенистого бесцветного твердого вещества (0,296 г, 82%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,56-7,47 (м, 4H), 7,44-7,37 (м, 2H), 7,33-7,26 (м, 2H), 6,19 (с, 1H), 5,74 (с, 1H), 4,65 (шир.с, 1H), 3,63 (т, J=7,0 Гц, 2H), 2,79-2,46 (м, 8H), 1,89-1,82 (м, 1H), 1,82-1,68 (м, 2H), 1,67-1,42 (м, 8H), 1,40-1,14 (м, 4H), 0,86 (т, J=7,2 Гц, 3H) м.д.

¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 156,8, 148,3, 138,5, 137,8, 137,5, 129,4, 126,2, 125,9, 125,3, 63,1, 62,1, 53,7, 53,1, 46,4, 46,3, 38,6, 37,8, 30,6, 29,6, 28,2, 22,6, 22,2, 16,7, 14,5 м.д.

Чистота по УР-ЖХМС 100%, 99,0% (210 и 254 нм); время удерживания 0,83 мин; (M+H⁺) 450.

Пример 225.

1-(3-Этилхинуклидин-3-ил)-3-(2-(4'-(2-гидроксиэтил)[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ил)мочевина.

Заменяя промежуточное соединение 17 на промежуточное соединение 2, используют последовательность реакций, описанную в примере 224, и получают названное в заголовке соединение в виде совсем белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,62-7,36 (м, 6H), 7,34-7,21 (м, 2H), 6,22 (шир.с, 1H), 5,78 (шир.с, 1H), 4,66 (шир.с, 1H), 3,63 (т, J=7,0 Гц, 2H), 2,83-2,43 (м, 8H), 1,93-1,18 (м, 13H), 0,75 (т, J=7,4 Гц, 3H) м.д.

¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 156,8, 148,2, 138,5, 137,7, 137,5, 129,4, 126,2, 125,9, 125,3, 62,7, 62,1, 53,8, 53,2, 46,4, 46,2, 38,6, 30,4, 29,8, 27,7, 22,4, 22,1, 8,0 м.д.

Чистота по УР-ЖХМС 100%, 98,0% (210 и 254 нм); время удерживания 0,79 мин; (M+H⁺) 436.

Пример 226.

Хинуклидин-3-ил(2-(4'-(2-гидроксиэтил)[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ил)карбамат.

Заменяя промежуточное соединение 17 на хинуклидин-3-ол, используют последовательность реакций, описанную в примере 224, и получают названное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,85-7,63 (м, 1H), 7,63-7,19 (м, 8H), 4,78-4,62 (м, 2H), 3,71-2,78 (м, 8H), 2,76 (т, J=6,8 Гц, 2H), 2,26-1,96 (м, 2H), 1,96-1,40 (м, 9H) м.д.

¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 153,8, 146,8, 138,7, 137,9, 137,6, 129,4, 126,3, 126,1, 125,3, 66,2, 62,1, 54,4, 52,8, 45,4, 44,5, 38,6, 29,5, 29,2, 24,0, 19,9, 16,6 м.д.

Чистота по УР-ЖХМС 100%, 100% (210 и 254 нм); время удерживания 0,75 мин; (M+H⁺) 409.

Пример 227.

Хинуклидин-3-ил(2-(4'-(2-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)этил)[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ил)карбамат.

К раствору 1-бром-4-(бут-3-ин-1-ил)бензола (1,73 г, 8,27 ммоль) в смеси трет-бутанола (76 мл) и воды (24 мл) при перемешивании добавляют бензилазид (1,14 г, 9,13 ммоль), L-аскорбат натрия (0,164 г, 0,828 ммоль) и пентагидрат сульфата меди(II) (0,103 г, 0,413 ммоль). Через 2 суток добавляют еще бензилазид (0,25 мл, 2,00 ммоль), и реакционную смесь перемешивают еще в течение ночи. Затем реакционную смесь концентрируют, и остаток растворяют в водном растворе бикарбоната натрия и экстрагируют этилацетатом. Объединенные экстракты сушат (Na₂SO₄) и концентрируют на диоксиде кремния. Флэш-хроматография на диоксиде кремния с использованием элюента смеси гексан/этилацетат дает 1-бензил-4-(4-бромфенетил)-1H-1,2,3-триазол в виде белого твердого вещества (1,17 г, 41%). Полученное соединение и этил-2-метил-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропаноат вводят во взаимодействие согласно общей процедуре F, и получают этил-2-(4'-(2-(1-бензил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)этил)[1,1'-бифенил]-4-ил)-1-метилпропаноат в виде белого твердого вещества. К раствору полученного соединения (1,22 г, 2,69 ммоль) в смеси вода/тетрагидрофуран/этанол, 2:3:3 (об./об./об.; 32 мл) при перемешивании добавляют моногидрат гидроксида лития (0,564 г, 13,4 ммоль). После кипячения с обратным холодильником в течение ночи реакционную смесь концентрируют, и остаток растворяют в воде.

Раствор промывают диэтиловым эфиром и затем обрабатывают 1н. соляной кислотой (13,4 мл). Полученную молокообразную суспензию экстрагируют этилацетатом, и объединенные органические слои сушат (Na_2SO_4) и концентрируют, и получают 2-(4'-(2-(1-бензил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)этил)[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метилпропановую кислоту в виде белого твердого вещества (1,16 г, 100%).

Полученное соединение и хинуклидин-3-ол вводят во взаимодействие согласно общей процедуре Н, и получают хинуклидин-3-ил(2-(4'-(2-(1-бензил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)этил)[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ил)карбамат в виде твердой бесцветной пены. К раствору полученного промежуточного соединения (0,450 г, 0,819 ммоль) в метаноле (20 мл) при перемешивании добавляют 1,0н. соляную кислоту (1 мл) и 10% палладий на угле (50% в воде; 0,225 г). Смесь циклически вакуумируют и продувают азотом несколько раз и после последнего вакуумирования заполняют водородом. Через 7 ч реакционную смесь фильтруют через целит и концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией на диоксиде кремния с использованием градиента смесей хлороформ/метанол/аммиак, и получают названное в заголовке соединение в виде пенистого бесцветного твердого вещества (0,332 г, 88%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,63-7,25 (м, 10Н), 4,48-4,35 (м, 1Н), 3,09-2,19 (м, 10Н), 2,10-1,02 (м, 11Н) м.д.

^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO-d_6) δ 154,5, 147,2, 144,0, 140,1, 137,7, 137,6, 129,3, 128,9, 126,4, 126,1, 125,3, 70,0, 55,4, 54,2, 46,9, 45,9, 34,2, 29,4, 26,0, 25,3, 24,2, 19,2 м.д.

Чистота по УР-ЖХМС 100%, 100% (210 и 254 нм); время удерживания 0,83 мин; $(\text{M}+\text{H}^+)$ 460.

Пример 228.

1-Азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил(2-(4'-(2-(1Н-1,2,3-триазол-4-ил)этил)[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ил)карбамат.

Заменяя хинуклидин-3-ол на промежуточное соединение 3, используют последовательность реакций, описанную в примере 227, и получают названное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 14,69 (шир.с, 1Н), 7,59 (с, 1Н), 7,55 (д, $J=8,4$ Гц, 4Н), 7,48 (шир.с, 1Н), 7,39 (д, $J=8,1$ Гц, 2Н), 7,30 (д, $J=8,3$ Гц, 2Н), 4,65-4,55 (м, 1Н), 3,04-2,42 (м, 10Н), 2,01-1,31 (м, 13Н) м.д.

^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO-d_6) δ 154,2, 147,3, 144,1, 140,1, 137,8, 137,6, 129,3, 128,9, 126,4, 126,0, 125,3, 77,0, 54,1, 51,4, 47,7, 44,6, 34,2, 33,4, 30,5, 26,0, 24,5, 22,0 м.д.

Чистота по УР-ЖХМС 100%, 100% (210 и 254 нм); время удерживания 0,83 мин; $(\text{M}+\text{H}^+)$ 474.

Пример 229.

Хинуклидин-3-ил(2-(4'-(морфолинометил)[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ил)карбамат.

С использованием общей процедуры F и введения во взаимодействие этил-2-(4-бромфенил)-2-метилпропаноата и 4-(4-морфолинометил)бороновой кислоты, получают этил-2-метил-2-(4'-(морфолинометил)[1,1'-бифенил]-4-ил)пропаноат в виде масла янтарного цвета. К раствору полученного соединения (2,86 г, 7,79 ммоль) в смеси тетрагидрофуран/этанол/вода, 1:1:1 (об./об./об.; 40 мл) при перемешивании добавляют гидроксид лития (1,31 г, 54,5 ммоль). После кипячения с обратным холодильником в течение ночи реакционную смесь разбавляют водой и промывают диэтиловым эфиром. Водный слой обрабатывают 1,0н. соляной кислотой (56 мл) и экстрагируют смесью хлороформ/изопропанол, 4:1 (об./об.). Объединенные органические экстракты сушат (Na_2SO_4) и концентрируют. Остаток растирают в диэтиловом эфире, и получают 2-метил-2-(4'-(морфолинометил)[1,1'-бифенил]-4-ил)пропановую кислоту в виде желтовато-коричневого твердого вещества (2,50 г, 95%). Полученное соединение и хинуклидин-3-ол вводят во взаимодействие согласно общей процедуре Н, и получают названное в заголовке соединение в виде не совсем белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,67-7,26 (м, 9Н), 4,50-4,34 (м, 1Н), 3,58 (т, $J=4,6$ Гц, 4Н), 3,49 (с, 2Н), 3,10-2,22 (м, 8Н), 2,07-1,18 (м, 11Н) м.д.

^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO-d_6) δ 154,6, 147,4, 138,7, 137,6, 136,8, 129,4, 126,3, 126,1, 125,3, 70,0, 66,2, 62,1, 55,4, 54,2, 53,2, 46,9, 46,0, 29,4, 25,2, 24,2, 19,2 м.д.

Чистота по УР-ЖХМС 96,5%, 98,9% (210 и 254 нм); время удерживания 0,50 мин; $((\text{M}+\text{H}^+)/2)$ 232,9.

Пример 230.

N-(2-(4'-(Морфолинометил)[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ил)-1,4-диазабицикло[3.2.2]нонан-4-карбоксамид.

С использованием общей процедуры Н и введения во взаимодействие 2-метил-2-(4'-(морфолинометил)[1,1'-бифенил]-4-ил)пропановой кислоты (полученной так, как описано в примере 229) и промежуточного соединения 6 получают названное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,59 (д, $J=8,1$ Гц, 2Н), 7,54 (д, $J=8,3$ Гц, 2Н), 7,44-7,32 (м, 4Н), 6,16 (шир.с, 1Н), 4,24-4,16 (м, 1Н), 3,62-3,54 (м, 2Н), 3,54-3,43 (м, 4Н), 3,00-2,72 (м, 6Н), 2,44-2,29 (м, 4Н), 1,95-1,82 (м, 2Н), 1,66-1,49 (м, 8Н) м.д.

^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO-d_6) δ 155,4, 148,7, 138,9, 137,0, 136,7, 129,4, 126,3, 125,9, 125,3, 66,2, 62,1, 57,4, 54,6, 53,2, 46,5, 45,9, 41,2, 30,2, 26,8 м.д.

Чистота по УР-ЖХМС 97,2%, 99,9% (210 и 254 нм); время удерживания 0,44 мин; $(M+H^+)/2$ 232,4.
Пример 231.

Хинуклидин-3-ил(2-(4'-морфолино[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ил)карбамат.

С использованием общей процедуры F и введения во взаимодействие этил-2-(4-бромфенил)-2-метилпропаноата и 4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)морфолина, получают этил-2-метил-2-(4'-морфолино[1,1'-бифенил]-4-ил)пропаноат в виде белого твердого вещества. К раствору полученного соединения (3,32 г, 9,39 ммоль) в смеси тетрагидрофуран/этанол/вода, 1:1:1 (об./об./об.; 50 мл) при перемешивании добавляют гидроксид лития (1,57 г, 65,6 ммоль). После кипячения с обратным холодильником в течение 3 ч реакционную смесь разбавляют водой и промывают диэтиловым эфиром. Водный слой подкисляют до pH ~5 1,0н. соляной кислотой и экстрагируют этилацетатом. Объединенные экстракты фильтруют, освобождая от твердых веществ, и концентрируют, и получают 2-метил-2-(4'-морфолино[1,1'-бифенил]-4-ил)пропановую кислоту (2,62 г, 86%). Полученное соединение и хинуклидин-3-ол вводят во взаимодействие согласно общей процедуре H, и получают названное в заголовке соединение в виде не совсем белого твердого вещества.

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,56-7,40 (м, 6H), 6,96 (д, J=8,8 Гц, 2H), 5,19 (шир.с, 1H), 4,70-4,54 (м, 1H), 3,92-3,83 (м, 4H), 3,27-2,41 (м, 10H), 2,09-1,28 (м, 11H) м.д.

^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO- d_6) 155,2, 151,0, 147,1, 138,3, 131,3, 127,6, 126,1, 125,9, 116,0, 70,6, 66,8, 56,0, 54,7, 48,9, 46,6, 30,1, 30,0, 25,9, 24,8, 19,8 м.д.

Чистота по УР-ЖХМС 100%, 100% (210 и 254 нм); время удерживания 1,02 мин; $(M+H^+)$ 450,4.

Пример 232.

1-(3-Метилхинуклидин-3-ил)-3-(2-(4'-морфолино[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ил)мочевина.

С использованием общей процедуры H и введения во взаимодействие 2-метил-2-(4'-морфолино[1,1'-бифенил]-4-ил)пропановой кислоты (полученной так, как описано в примере 231) и промежуточного соединения 1 получают названное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,57-7,40 (м, 6H), 6,96 (д, J=8,8 Гц, 2H), 5,19 (шир.с, 1H), 4,71-4,53 (м, 1H), 3,93-3,82 (м, 4H), 3,27-2,11 (м, 10H), 2,09-1,25 (м, 11H) м.д.

^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO- d_6) δ 156,9, 150,2, 147,4, 137,4, 130,7, 126,9, 125,3, 115,3, 66,1, 63,6, 53,8, 50,7, 48,3, 46,2, 46,1, 30,4, 30,3, 29,9, 25,1, 23,0, 22,3 м.д.

Чистота по УР-ЖХМС 100%, 99,9% (210 и 254 нм); время удерживания 0,82 мин; $(M+H^+)$ 463,1.

Пример 233.

1-(4-Метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)-3-(2-(4'-морфолино[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ил)мочевина.

С использованием общей процедуры H и введения во взаимодействие 2-метил-2-(4'-морфолино[1,1'-бифенил]-4-ил)пропановой кислоты (полученной так, как описано в примере 231) и промежуточного соединения 5 получают названное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества.

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,58-7,44 (м, 4H), 7,38 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,01 (д, J=8,6 Гц, 2H), 6,21 (шир.с, 1H), 5,72 (шир.с, 1H), 3,85-3,63 (м, 4H), 3,23-3,02 (м, 4H), 2,94-2,63 (м, 6H), 2,12-2,03 (м, 1H), 1,84-1,35 (м, 11H), 1,35-1,17 (м, 4H) м.д.

^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO- d_6) δ 156,8, 150,2, 147,5, 137,4, 130,7, 126,9, 125,3, 125,3, 115,3, 66,1, 57,2, 53,7, 52,8, 48,3, 48,1, 45,0, 36,2, 30,4, 29,8, 26,2, 24,5, 24,0 м.д.

Чистота по УР-ЖХМС 100%, 98,8% (210 и 254 нм); время удерживания 0,83 мин; $(M+H^+)$ 477,1.

Пример 234.

1-(3-Этилхинуклидин-3-ил)-3-(2-(4'-морфолино[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ил)мочевина.

С использованием общей процедуры H и введения во взаимодействие 2-метил-2-(4'-морфолино[1,1'-бифенил]-4-ил)пропановой кислоты (полученной так, как описано в примере 231) и промежуточного соединения 2 получают названное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества.

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,52 (д, J=8,9 Гц, 2H), 7,49 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,38 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,01 (д, J=8,9 Гц, 2H), 6,17 (шир.с, 1H), 5,71 (шир.с, 1H), 3,80-3,69 (м, 4H), 3,20-3,08 (м, 4H), 2,84-2,53 (м, 6H), 1,92-1,41 (м, 11H), 1,41-1,19 (м, 2H), 0,74 (т, J=7,3 Гц, 3H) м.д.

^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO- d_6) δ 156,8, 150,2, 147,4, 137,4, 130,7, 126,9, 125,3, 115,3, 66,1, 62,9, 53,7, 53,2, 48,3, 46,5, 46,3, 30,4, 29,8, 27,8, 27,7, 22,6, 22,3, 8,0 м.д.

Чистота по УР-ЖХМС 100%, 99,9% (210 и 254 нм); время удерживания 1,03 мин; $(M+H^+)$ 477,4.

Пример 235.

Хинуклидин-3-ил(2-(4'-(метилсульфонил)[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ил)карбамат.

С использованием общей процедуры F и введения во взаимодействие этил-2-метил-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропаноата и 4-бромфенилметилсульфона, получают этил-2-метил-2-(4'-(метилсульфонил)[1,1'-бифенил]-4-ил)пропаноат в виде белого твердого вещества. К раствору полученного соединения (1,03 г, 2,97 ммоль) в смеси тетрагидрофуран/этанол/вода, 1:1:1 (об./об./об.; 18 мл) при перемешивании добавляют моногидрат гидроксида лития (0,624 г, 14,9 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 3 ч, охлаждают и концентрируют. Остаток растворяют в воде и промыва-

ют диэтиловым эфиром. Водный слой обрабатывают 1,0н. соляной кислотой (20 мл) и экстрагируют смесью хлороформ/метанол, 4:1 (об./об.). Объединенные экстракты сушат (Na₂SO₄) и концентрируют, и получают 2-метил-2-(4'-(метилсульфонил)[1,1'-бифенил]-4-ил)пропановую кислоту в виде не совсем белого твердого вещества (0,954 г, 100%). Полученное соединение и хинуклидин-3-ол вводят во взаимодействие согласно общей процедуре Н, и получают названное в заголовке соединение в виде не совсем белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,02-7,96 (м, 2H), 7,96-7,87 (м, 2H), 7,73-7,42 (м, 5H), 4,56-4,46 (м, 1H), 3,30-3,10 (м, 1H), 3,25 (с, 3H), 3,00-2,52 (м, 5H), 2,03-1,80 (м, 2H), 1,76-1,33 (м, 9H) м.д.

¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 154,3, 148,7, 144,9, 139,4, 136,0, 127,6, 127,3, 126,8, 125,6, 68,8, 54,6, 54,3, 46,5, 45,5, 43,6, 29,3, 24,8, 22,8, 18,4 м.д.

Чистота по УР-ЖХМС 100%, 100% (210 и 254 нм); время удерживания 0,74 мин; (M+H⁺) 443.

Пример 236.

1-(3-Этилхинуклидин-3-ил)-3-(2-(4'-(метилсульфонил)[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ил)мочевина.

С использованием общей процедуры Н и введения во взаимодействие 2-метил-2-(4'-(метилсульфонил)[1,1'-бифенил]-4-ил)пропановой кислоты (полученной так, как описано в примере 235) и промежуточного соединения 2 получают названное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,01-7,96 (м, 2H), 7,96-7,90 (м, 2H), 7,70-7,63 (м, 2H), 7,52-7,45 (м, 2H), 6,30 (шир.с, 1H), 5,86 (шир.с, 1H), 3,25 (с, 3H), 2,80-2,52 (м, 6H), 1,93-1,74 (м, 3H), 1,71-1,44 (м, 8H), 1,43-1,25 (м, 2H), 0,76 (т, J=7,3 Гц, 3H) м.д.

¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 156,8, 150,0, 145,0, 139,3, 135,7, 127,6, 127,3, 126,6, 125,6, 62,5, 53,8, 53,2, 46,3, 46,1, 43,6, 30,4, 29,8, 27,7, 27,7, 22,3, 22,0, 8,0 м.д.

Чистота по УР-ЖХМС 100%, 100% (210 и 254 нм); время удерживания 0,76 мин; (M+H⁺) 470.

Пример 237.

1-(2-(4'-(Метилсульфонил)[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ил)-3-(3-пропилхинуклидин-3-ил)мочевина.

С использованием общей процедуры Н и введения во взаимодействие 2-метил-2-(4'-(метилсульфонил)[1,1'-бифенил]-4-ил)пропановой кислоты (полученной так, как описано в примере 235) и промежуточного соединения 17 получают названное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,02-7,96 (м, 2H), 7,95-7,88 (м, 2H), 7,68-7,61 (м, 2H), 7,51-7,44 (м, 2H), 6,24 (шир.с, 1H), 5,76 (шир.с, 1H), 3,25 (с, 3H), 2,73-2,45 (м, 6H), 1,89-1,83 (м, 1H), 1,83-1,68 (м, 2H), 1,68-1,45 (м, 2H), 1,41-1,14 (м, 4H), 0,86 (т, J=7,2 Гц, 3H) м.д.

¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 156,8, 150,0, 145,0, 139,3, 135,7, 127,6, 127,3, 126,6, 125,6, 63,1, 53,8, 53,2, 46,5, 46,3, 43,6, 37,8, 30,6, 29,6, 28,2, 22,7, 22,3, 16,7, 14,6 м.д.

Чистота по УР-ЖХМС 100%, 100% (210 и 254 нм); время удерживания 0,81 мин;

(M+H⁺) 484.

Пример 238.

Хинуклидин-3-ил(2-(4'-((циклопропилметил)сульфонил)[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ил)карбамат.

С использованием общей процедуры F и введения во взаимодействие этил-2-метил-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропаноата и 1-бром-4'-((циклопропилметил)сульфонил)-бензола получают этил-2-(4'-((циклопропилметил)сульфонил)[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метилпропаноат в виде смолы янтарного цвета. К раствору полученного соединения (1,93 г, 4,99 ммоль) в смеси тетрагидрофуран/этанол/вода, 1:1:1 (об./об./об.; 36 мл) при перемешивании добавляют моногидрат гидроксида лития (1,05 г, 25,0 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 2 ч, охлаждают и концентрируют. Остаток растворяют в воде и промывают диэтиловым эфиром. Водный слой обрабатывают 1,0н. соляной кислотой (27 мл) и экстрагируют этилацетатом. Объединенные экстракты сушат (Na₂SO₄) и концентрируют, и получают 2-(4'-((циклопропилметил)сульфонил)[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метилпропановую кислоту в виде не совсем белого твердого вещества (1,81 г, 100%). Полученное соединение и хинуклидин-3-ол вводят во взаимодействие согласно общей процедуре Н, и получают названное в заголовке соединение в виде не совсем белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,01-7,85 (м, 4H), 7,71 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,65-7,33 (м, 3H), 4,49-4,36 (м, 1H), 3,29 (д, J=7,1 Гц, 2H), 3,11-2,24 (м, 6H), 2,10-1,15 (м, 11H), 0,97-0,78 (м, 1H), 0,53-0,41 (м, 2H), 0,20-0,08 (м, 2H) м.д.

¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 154,5, 148,9, 144,9, 137,9, 135,9, 128,6, 127,1, 126,8, 125,5, 70,1, 59,4, 55,4, 54,2, 46,9, 45,9, 29,3, 25,2, 24,1, 19,2, 4,6, 3,8 м.д.

Чистота по УР-ЖХМС 100%, 100% (210 и 254 нм); время удерживания 0,85 мин; (M+H⁺) 483.

Пример 239.

1-(2-(4'-((Циклопропилметил)сульфонил)[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ил)-3-(3-этилхинуклидин-3-ил)мочевина.

С использованием общей процедуры Н и введения во взаимодействие 2-(4'-((циклопропилметил)сульфонил)[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метилпропановой кислоты (полученной так, как описано в примере 238) и промежуточного соединения 2 получают названное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,99-7,89 (м, 4Н), 7,68 (д, J=8,6 Гц, 2Н), 7,48 (д, J=8,4 Гц, 2Н), 6,26 (с, 1Н), 5,79 (с, 1Н), 3,29 (д, J=7,1 Гц, 2Н), 2,74-2,48 (м, 6Н), 1,92-1,73 (м, 3Н), 1,71-1,47 (м, 8Н), 1,41-1,21 (м, 2Н), 0,93-0,81 (м, 1Н), 0,76 (т, J=7,3 Гц, 3Н), 0,51-0,42 (м, 2Н), 0,18-0,10 (м, 2Н) м.д.

¹³С ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 156,7, 150,1, 144,9, 137,8, 135,6, 128,6, 127,1, 126,6, 125,6, 62,7, 59,4, 53,8, 53,2, 46,4, 46,2, 30,4, 27,8, 27,7, 22,5, 22,2, 8,0, 4,6, 3,8 м.д.

Чистота по УР-ЖХМС 100%, 98,8% (210 и 254 нм); время удерживания 0,87 мин; (M+H⁺) 510.

Пример 240.

1-(2-(4'-((Циклопропилметил)сульфонил)[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ил)-3-(3-метилхиноклидин-3-ил)мочевина.

С использованием общей процедуры Н и введения во взаимодействие 2-(4'-((циклопропилметил)сульфонил)[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метилпропановой кислоты (полученной так, как описано в примере 238) и промежуточного соединения 1 получают названное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,98-7,90 (м, 4Н), 7,69 (д, J=8,5 Гц, 2Н), 7,48 (д, J=8,2 Гц, 2Н), 6,24 (с, 1Н), 5,82 (с, 1Н), 3,29 (д, J=7,1 Гц, 2Н), 2,74-2,51 (м, 6Н), 1,92-1,74 (м, 2Н), 1,67-1,47 (м, 1Н), 1,44-1,20 (м, 5Н), 0,93-0,82 (м, 1Н), 0,51-0,42 (м, 2Н), 0,18-0,10 (м, 2Н) м.д.

¹³С ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 156,9, 150,0, 144,9, 137,8, 135,6, 128,6, 127,1, 126,6, 125,6, 63,4, 59,4, 53,9, 50,7, 46,1, 46,0, 30,4, 30,3, 29,9, 25,1, 22,9, 22,2, 4,6, 3,8 м.д.

Чистота по УР-ЖХМС 100%, 98,7% (210 и 254 нм); время удерживания 0,84 мин; (M+H⁺) 496.

Пример 241.

1-Азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил(2-(4'-((циклопропилметил)сульфонил)[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ил)карбамат.

С использованием общей процедуры Н и введения во взаимодействие 2-(4'-((циклопропилметил)сульфонил)[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метилпропановой кислоты (полученной так, как описано в примере 238) и промежуточного соединения 3 получают названное в заголовке соединение в виде бежевого твердого вещества.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,00-7,87 (м, 4Н), 7,70 (д, J=8,1 Гц, 2Н), 7,53 (шир.с, 1Н), 7,46 (д, J=7,9 Гц, 2Н), 4,65-4,56 (м, 1Н), 3,29 (д, J=7,1 Гц, 2Н), 3,01-2,41 (м, 6Н), 1,99-1,31 (м, 13Н), 0,94-0,80 (м, 1Н), 0,51-0,41 (м, 2Н), 0,17-0,10 (м, 2Н) м.д.

¹³С ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 154,2, 149,0, 144,9, 137,8, 135,9, 128,6, 127,1, 126,7, 125,6, 77,1, 59,3, 54,2, 47,7, 44,6, 40,1, 33,5, 30,6, 29,5, 24,7, 22,1, 4,6, 3,8 м.д.

Чистота по УР-ЖХМС 100%, 100% (210 и 254 нм); время удерживания 0,86 мин; (M+H⁺) 497.

Пример 242.

Хиноклидин-3-ил(2-(4'-((3-метоксипропил)сульфонил)[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ил)карбамат.

С использованием общей процедуры F и введения во взаимодействие этил-2-метил-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропаноата и 1-бром-4-((3-метоксипропил)сульфонил)бензола получают этил-2-(4'-((3-метоксипропил)сульфонил)[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метилпропаноат в виде желтого масла. К раствору полученного соединения (1,43 г, 3,54 ммоль) в смеси тетрагидрофуран/этанол/вода, 1:1:1 (об./об./об.; 20 мл) при перемешивании добавляют гидроксид лития (0,302 г, 12,6 ммоль). После перемешивания при 50°C в течение ночи реакционную смесь охлаждают и концентрируют. Остаток растворяют в воде и промывают диэтиловым эфиром. Водный слой обрабатывают 1,0н. соляной кислотой (20 мл) и экстрагируют этилацетатом. Объединенные экстракты сушат (Na₂SO₄) и концентрируют, и получают 2-(4'-((3-метоксипропил)сульфонил)[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метилпропановую кислоту в виде белого твердого вещества (1,12 г, 84%). Полученное соединение и хиноклидин-3-ол вводят во взаимодействие согласно общей процедуре Н, и получают названное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,01-7,85 (м, 4Н), 7,77 (м, 5Н), 4,50-4,36 (м, 1Н), 3,42-3,25 (м, 4Н), 3,17 (с, 3Н), 3,11-2,25 (м, 6Н), 2,11-1,70 (м, 4Н), 1,70-1,16

(м, 9Н) м.д.

¹³С ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 154,5, 148,9, 145,1, 137,4, 135,9, 128,3, 127,4, 126,8, 125,6, 69,9, 69,4, 57,8, 55,3, 54,2, 52,0, 46,9, 45,9, 29,3, 25,2, 24,1, 22,8, 19,1 м.д.

Чистота по УР-ЖХМС 99,9%, 99,9% (210 и 254 нм); время удерживания 0,81 мин; (M+H⁺) 501,5.

Пример 243.

1-(3-Этилхиноклидин-3-ил)-3-(2-(4'-((3-метоксипропил)сульфонил)[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ил)мочевина.

С использованием общей процедуры Н и введения во взаимодействие 2-метил-2-(4'-((3-метоксипропил)сульфонил)[1,1'-бифенил]-4-ил)пропановой кислоты (полученной так, как описано в

примере 242) и промежуточного соединения 2 получают названное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,07-7,81 (м, 4H), 7,68 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,49 (д, J=8,5 Гц, 2H), 6,27 (с, 1H), 5,81 (с, 1H), 3,43-3,24 (м, 4H), 3,17 (с, 3H), 2,83-2,54 (м, 6H), 1,92-1,74 (м, 5H), 1,71-1,47 (м, 8H), 1,42-1,24 (м, 2H), 0,76 (т, J=7,3 Гц, 3H) м.д.

^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO- d_6) δ 156,7, 150,1, 145,1, 137,3, 135,6, 128,3, 127,3, 126,6, 125,6, 69,4, 62,6, 57,8, 53,8, 53,2, 52,1, 46,4, 46,2, 30,4, 29,8, 27,7, 27,7, 22,8, 22,4, 22,1, 8,0 м.д.

Чистота по УР-ЖХМС 99,9%, 99,9% (210 и 254 нм); время удерживания 0,83 мин; ($\text{M}+\text{H}^+$) 528,6.

Пример 244.

1-(2-(4'-((3-Метоксипропил)сульфонил)[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ил)-3-(3-пропилхинуклидин-3-ил)мочевина.

С использованием общей процедуры Н и введения во взаимодействие 2-метил-2-(4'-((3-метоксипропил)сульфонил)[1,1'-бифенил]-4-ил)пропановой кислоты (полученной так, как описано в примере 242) и промежуточного соединения 17 получают названное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,12-7,86 (м, 4H), 7,66 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,48 (д, J=8,3 Гц, 2H), 6,53 (шир.с, 1H), 6,33 (шир.с, 1H), 3,40-3,27 (м, 4H), 3,17 (с, 3H), 3,10-2,66 (м, 6H), 2,03-1,90 (м, 2H), 1,90-1,36 (м, 13H), 1,32-1,13 (м, 2H), 0,87 (т, J=7,2 Гц, 3H) м.д.

^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO- d_6) δ 156,9, 150,0, 145,2, 137,3, 135,6, 128,4, 127,3, 126,6, 125,6, 69,4, 60,6, 57,8, 53,9, 52,8, 52,0, 45,7, 45,4, 37,5, 30,8, 29,3, 27,4, 22,8, 20,6, 20,3, 16,5, 14,4 м.д.

Чистота по УР-ЖХМС 99,9%, 99,9% (210 и 254 нм); время удерживания 0,87 мин; ($\text{M}+\text{H}^+$) 542,6.

Пример 245.

Хинуклидин-3-ил(2-(4'-((3,3-диметилбутил)сульфонил)[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ил)карбамат.

К раствору 4-бромтиофенола (6,36 г, 33,6 ммоль) в N,N-диметилформамиде (70 мл) при перемешивании добавляют гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле; 1,48 г, 37,0 ммоль). Через 40 мин добавляют 1-хлор-3,3-диметилбутан (5,6 мл, 40,3 ммоль), и смесь продолжают перемешивать в течение ночи. Затем реакционную смесь концентрируют, и остаток растворяют в этилацетате. Раствор промывают водой, сушат (Na_2SO_4) и концентрируют. Сырой продукт очищают флэш-хроматографией на диоксиде кремния с использованием градиента смесей гексан/этилацетат, и получают (4-бромфенил)(3,3-диметилбутил)сульфан в виде бесцветного масла (8,71 г, 95%). К раствору полученного соединения (8,69 г, 31,8 ммоль) в метилхлориде (130 мл) при перемешивании добавляют по частям в течение 20 мин 3-хлорпербензойную кислоту (77%; 14,97 г, 66,80 ммоль). Полученную суспензию перемешивают при комнатной температуре в течение ночи и затем промывают водным 0,5н. раствором гидроксида натрия. Органический слой сушат (Na_2SO_4) и концентрируют, и получают 1-бром-4'-((3,3-диметилбутил)сульфонил)бензол в виде белого твердого вещества (9,82 г, 100%), которое используют без очистки. Полученное соединение и этил-2-метил-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропаноат вводят во взаимодействие согласно общей процедуре F, и получают этил-2-(4'-((3,3-диметилбутил)сульфонил)[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метилпропаноат. К раствору полученного промежуточного соединения (2,17 г, 5,21 ммоль) в смеси тетрагидрофуран/этанол/вода, 1:1:1 (об./об./об.; 36 мл) при перемешивании добавляют моногидрат гидроксида лития (1,09 г, 26,0 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 2,5 ч, охлаждают и концентрируют. Остаток растворяют в воде и промывают диэтиловым эфиром. Водный слой обрабатывают 1,0н. соляной кислотой (30 мл) и экстрагируют этилацетатом. Объединенные экстракты сушат (Na_2SO_4) и концентрируют, и получают 2-(4'-((3,3-диметилбутил)сульфонил)[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метилпропановую кислоту в виде белого твердого вещества (1,94 г, 96%). Полученное соединение и хинуклидин-3-ол вводят во взаимодействие согласно общей процедуре Н, и получают названное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,00 (м, 4H), 7,71 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,63-7,39 (м, 3H), 4,46-4,39 (м, 1H), 3,33-3,24 (м, 2H), 3,10-2,31 (м, 6H), 2,05-1,72 (м, 2H), 1,67-1,24 (м, 11H), 0,84 (с, 9H) м.д.

^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO- d_6) δ 154,5, 149,0, 144,9, 137,6, 135,9, 128,3, 127,3, 126,8, 125,6, 70,0, 55,4, 54,2, 51,5, 46,9, 45,9, 35,3, 29,8, 29,3, 28,7, 25,3, 24,2, 19,2 м.д.

Чистота по УР-ЖХМС 100%, 100% (210 и 254 нм); время удерживания 1,02 мин; ($\text{M}+\text{H}^+$) 513.

Пример 246.

1-(2-(4'-((3,3-Диметилбутил)сульфонил)[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ил)-3-(3-метилхинуклидин-3-ил)мочевина.

С использованием общей процедуры Н и введения во взаимодействие 2-(4'-((3,3-диметилбутил)сульфонил)[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метилпропановой кислоты (полученной так, как описано в примере 245) и промежуточного соединения 1 получают названное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,00-7,91 (м, 4H), 7,69 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,48 (д, J=8,4 Гц, 2H), 6,23 (с, 1H), 5,81 (с, 1H), 3,32-3,24 (м, 2H), 2,72-2,52 (м, 6H), 1,91-1,74 (м, 2H), 1,43-1,44 (м, 9H), 1,43-1,22 (м,

5H), 0,84 (с, 9H) м.д.

¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 156,9, 150,1, 145,0, 137,5, 135,6, 128,3, 127,2, 126,6, 125,6, 63,5, 53,9, 51,5, 50,7, 46,2, 46,0, 35,3, 30,4, 30,3, 29,9, 29,8, 28,7, 25,1, 22,9, 22,3 м.д.

Чистота по УР-ЖХМС 100%, 100% (210 и 254 нм); время удерживания 1,00 мин; (M+H⁺) 526.

Пример 247.

1-(2-(4'-((3,3-Диметилбутил)сульфонил)[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ил)-3-(3-этилхиноклидин-3-ил)мочевина.

С использованием общей процедуры Н и введения во взаимодействие 2-(4'-((3,3-диметилбутил)сульфонил)[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метилпропановой кислоты (полученной так, как описано в примере 245) и промежуточного соединения 2 получают названное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,00-7,90 (м, 4H), 7,68 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,48 (д, J=8,5 Гц, 2H), 6,25 (с, 1H), 5,78 (с, 1H), 3,33-3,24 (м, 2H), 2,75-2,50 (м, 6H), 1,92-1,73 (м, 3H), 1,71-1,42 (м, 10H), 1,42-1,20 (м, 2H), 0,84 (с, 9H), 0,76 (т, J=7,2 Гц, 3H) м.д.

¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 156,7, 150,1, 145,0, 137,5, 135,6, 128,3, 127,2, 126,6, 125,6, 62,8, 53,8, 53,2, 51,5, 46,4, 46,2, 35,3, 30,4, 29,8, 29,8, 28,7, 27,8, 27,7, 22,5, 22,2, 8,0 м.д.

Чистота по УР-ЖХМС 100%, 98,6% (210 и 254 нм); время удерживания 1,03 мин; (M+H⁺) 540.

Пример 248.

1-(2-(4'-((3,3-Диметилбутил)сульфонил)[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ил)-3-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)мочевина.

С использованием общей процедуры Н и введения во взаимодействие 2-(4'-((3,3-диметилбутил)сульфонил)[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метилпропановой кислоты (полученной так, как описано в примере 245) и промежуточного соединения 5 получают названное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,99-7,90 (м, 4H), 7,68 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,49 (д, J=8,4 Гц, 2H), 6,31 (с, 1H), 5,79 (с, 1H), 3,33-3,23 (м, 2H), 2,93-2,65 (м, 6H), 2,12-2,05 (м, 1H), 1,85-1,35 (м, 13H), 1,34-1,19 (м, 4H), 0,85 (с, 9H) м.д.

¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 156,8, 150,1, 145,0, 137,5, 135,6, 128,3, 127,4, 126,6, 125,7, 57,2, 53,8, 52,7, 51,5, 48,0, 45,0, 39,1, 36,2, 35,3, 30,4, 29,8, 29,7, 28,7, 26,2, 24,3, 23,8 м.д.

Чистота по УР-ЖХМС 100%, 100% (210 и 254 нм); время удерживания 1,01 мин; (M+H⁺) 540.

Пример 249.

Хиноклидин-3-ил(2-(4'-(((1-(метоксиметил)циклопропил)метил)сульфонил)[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ил)карбамат.

К раствору (1-(метоксиметил)циклопропил)метанола (3,65 г, 31,4 ммоль) и триэтиламина (5,5 мл, 39,5 ммоль) в метиленхлориде (100 мл) при перемешивании и охлаждении (0°C) добавляют по каплям метансульфонилхлорид (2,7 мл, 34,7 ммоль). Через 2 ч реакционный раствор промывают водным раствором бикарбоната натрия. Органический слой объединяют с метиленхлоридными экстрактами водного слоя, сушат (Na₂SO₄) и концентрируют. Получают сырой (1-(метоксиметил)циклопропил)-метилметансульфонат в виде масла янтарного цвета (6,15 г, 100%), которое используют без очистки. К раствору 4-бромтиофенола (4,98 г, 26,3 ммоль) в N,N-диметилформамиде (60 мл) при перемешивании добавляют гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле; 1,21 г, 31,6 ммоль). Через 1 ч добавляют раствор промежуточного мезилата в N,N-диметилформамиде (20 мл), и смесь перемешивают в течение 3 ч при комнатной температуре. Затем реакционную смесь концентрируют, и остаток растворяют в этилацетате, промывают водой, сушат (Na₂SO₄) и концентрируют. Полученное масло бледно-янтарного цвета очищают флэш-хроматографией на диоксиде кремния с использованием градиента смесей гексан/этилацетат, и получают (4-бромфенил)(1-(метоксиметил)циклопропил)метилсульфан в виде бесцветного масла (6,98 г, 92%). К раствору полученного материала (6,97 г, 24,3 ммоль) в метиленхлориде (100 мл) при перемешивании добавляют по частям 3-хлорпербензойную кислоту (77%; 11,42 г, 50,96 ммоль). Полученную суспензию перемешивают при комнатной температуре в течение ночи и затем промывают 0,5н. водным раствором гидроксида натрия. Органический слой сушат (Na₂SO₄) и концентрируют, и получают 1-бром-4-(((1-(метоксиметил)циклопропил)метил)сульфонил)бензол в виде белого твердого вещества (9,82 г, 100%), которое используют без очистки. Полученное соединение и этил-2-метил-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропаноат вводят во взаимодействие согласно общей процедуре F, и получают этил-2-(4'-(((1-(метоксиметил)циклопропил)метил)сульфонил)[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метилпропаноат. К раствору полученного промежуточного соединения (3,54 г, 9,11 ммоль) в смеси тетрагидрофуран/этанол/вода, 1:1:1 (об./об./об.; 60 мл) при перемешивании добавляют моногидрат гидроксида лития (1,34 г, 31,9 ммоль). После кипячения с обратным холодильником в течение ночи реакционную смесь охлаждают и концентрируют. Остаток растворяют в воде и промывают диэтиловым эфиром. Водный слой обрабатывают 1,0н. соляной кислотой (40 мл) и экстрагируют этилацетатом. Объединенные экстракты сушат (Na₂SO₄) и концентрируют, и получают 2-(4'-(((1-(метоксиметил)циклопропил)метил)сульфонил)[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метилпропановую кислоту в виде

белого твердого вещества (3,21 г, 88%). Полученное соединение и хинуклидин-3-ол вводят во взаимодействие согласно общей процедуре Н, и получают названное в заголовке соединение в виде не совсем белого твердого вещества.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,02-7,85 (м, 4Н), 7,71 (д, J=8,0 Гц, 2Н), 7,65-7,38 (м, 3Н), 4,50-4,36 (м, 1Н), 3,40 (с, 2Н), 3,18 (с, 2Н), 3,13 (с, 3Н), 3,13-2,24 (м, 6Н), 2,09-1,20 (м, 11Н), 0,53-0,37 (м, 4Н) м.д.

¹³С ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 154,5, 149,0, 145,0, 138,7, 135,8, 128,4, 127,2, 126,8, 125,6, 75,3, 69,9, 58,8, 57,8, 55,3, 54,2, 46,9, 45,9, 29,3, 25,2, 24,1, 19,1, 15,8, 9,5 м.д.

Чистота по УР-ЖХМС 100%, 100% (210 и 254 нм); время удерживания 0,85 мин; (M+H⁺) 527.

Пример 250.

1-(3-Этилхинуклидин-3-ил)-3-(2-(4'-(((1-метоксиметил)циклопропил)метил)сульфонил)[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ил)мочевина.

С использованием общей процедуры Н и введения во взаимодействие 2-(4'-(((1-метоксиметил)циклопропил)метил)сульфонил)[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метилпропановой кислоты (полученной так, как описано в примере 249) и промежуточного соединения 2 получают названное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,98-7,90 (м, 4Н), 7,68 (д, J=8,4 Гц, 2Н), 7,48 (д, J=8,4 Гц, 2Н), 6,25 (с, 1Н), 5,77 (с, 1Н), 3,39 (с, 2Н), 3,18 (с, 2Н), 3,13 (с, 3Н), 2,73-2,47 (м, 6Н), 1,92-1,72 (м, 3Н), 1,71-1,46 (м, 8Н), 1,41-1,20 (м, 2Н), 0,76 (т, J=7,2 Гц, 3Н), 0,51-0,39 (м, 4Н) м.д.

¹³С ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 156,7, 150,1, 145,0, 138,7, 135,5, 128,4, 127,2, 126,6, 125,6, 75,3, 62,8, 58,9, 57,8, 53,8, 53,3, 46,5, 46,3, 30,4, 29,8, 27,8, 22,6, 22,3, 15,8, 9,5, 8,0 м.д.

Чистота по УР-ЖХМС 97,6%, 100% (210 и 254 нм); время удерживания 0,86 мин; (M+H⁺) 554.

Пример 251.

1-(2-(4'-(((1-Метоксиметил)циклопропил)метил)сульфонил)[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ил)-3-(3-пропилхинуклидин-3-ил)мочевина.

С использованием общей процедуры Н и введения во взаимодействие 2-(4'-(((1-метоксиметил)циклопропил)метил)сульфонил)[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метилпропановой кислоты (полученной так, как описано в примере 249) и промежуточного соединения 17 получают названное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,98-7,89 (м, 4Н), 7,66 (д, J=8,4 Гц, 2Н), 7,48 (д, J=8,4 Гц, 2Н), 6,24 (с, 1Н), 5,76 (с, 1Н), 3,39 (с, 2Н), 3,17 (с, 2Н), 3,13 (с, 3Н), 2,74-2,46 (м, 6Н), 1,90-1,83 (м, 1Н), 1,83-1,68 (м, 2Н), 1,68-1,43 (м, 8Н), 1,40-1,13 (м, 4Н), 0,85 (т, J=7,1 Гц, 3Н), 0,52-0,38 (м, 4Н) м.д.

¹³С ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 156,8, 150,1, 145,1, 138,7, 135,6, 128,4, 127,2, 126,6, 125,6, 75,3, 63,1, 58,9, 57,8, 53,8, 53,2, 46,4, 46,3, 37,8, 30,6, 29,6, 28,2, 22,7, 22,3, 16,7, 15,8, 14,5, 9,5 м.д.

Чистота по УР-ЖХМС 100%, 100% (210 и 254 нм); время удерживания 0,90 мин; (M+H⁺) 568.

Пример 252.

Хинуклидин-3-ил(2-(4'-(метилкарбамоил)[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ил)карбамат.

К раствору 4-бромбензойной кислоты (6,00 г, 29,8 ммоль) в метилхлориде (80 мл) при перемешивании добавляют гидрохлорид N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодимида (6,30 г, 32,9 ммоль), 4-(диметиламино)пиридин (7,70 г, 63,0 ммоль) и гидрохлорид метиламина (2,23 г, 33,0 ммоль). Смесь перемешивают в течение ночи и затем промывают 1,0н. соляной кислотой, сушат (Na₂SO₄) и концентрируют. Сырой материал очищают флэш-хроматографией на диоксиде кремния с использованием элюента смеси гексан/этилацетат, и получают 4-бром-N-метилбензамид в виде белого твердого вещества (5,80 г, 90%). К раствору полученного соединения (4,00 г, 18,9 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) при перемешивании добавляют бис-(пинаколато)дибор (11,9 г, 46,8 ммоль), ацетат калия (5,50 г, 56,1 ммоль) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (0,410 г, 0,560 ммоль). Смесь греют при 90°C в течение ночи, фильтруют и концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией на диоксиде кремния с использованием элюента смеси гексан/этилацетат, и получают N-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамид в виде белого твердого вещества (4,50 г, 91%). Полученное соединение и этил-2-(4-бромфенил)-2-метилпропаноат вводят во взаимодействие согласно общей процедуре F, и получают этил-2-метил-2-(4'-(метилкарбамоил)[1,1'-бифенил]-4-ил)пропаноат в виде не совсем белого твердого вещества. К раствору полученного промежуточного соединения (1,00 г, 3,07 ммоль) в смеси тетрагидрофурана (8 мл) и воды (3 мл) при перемешивании добавляют твердый гидроксид натрия (0,640 г, 16,0 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи реакционную смесь концентрируют, и остаток растворяют в воде. Раствор подкисляют (рН ~6) 1н. соляной кислотой и экстрагируют этилацетатом. Объединенные экстракты промывают рассолом, сушат (Na₂SO₄) и концентрируют, и получают 2-метил-2-(4'-(метилкарбамоил)[1,1'-бифенил]-4-ил)пропановую кислоту в виде белого твердого вещества (0,950 г, 100%). Полученное соединение используют без очистки и вводят во взаимодействие с хинуклидин-3-олом согласно общей процедуре I, и получают названное в заголовке соединение в виде не совсем белого твердого вещества.

¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,47 (кв., J=4,5 Гц, 1Н), 7,91 (д, J=8,5 Гц, 2Н), 7,74 (д, J=6,5 Гц, 2Н), 7,67-7,65 (д, J=8,5 Гц, 2Н), 7,60 (с, 1Н), 7,44 (д, J=6,5 Гц, 2Н), 4,43 (м, 1Н), 3,76 (м, 1Н), 2,81-2,63 (м, 7Н),

2,47-2,36 (м, 1H), 1,85 (м, 2H), 1,56-1,34 (м, 9H) м.д.

¹³C ЯМР (125 МГц, CD₃OD) δ 170,4, 156,9, 149,1, 145,3, 139,2, 134,1, 128,8, 127,9, 126,7, 71,4, 56,1, 55,9, 48,0, 47,0, 30,0, 29,9, 27,0, 26,5, 24,6, 20,0 м.д.

Чистота по ЖХМС 100% (214 и 254 нм); время удерживания 1,72 мин; (M+H⁺) 422,3.

Пример 253.

N-Метил-(4'-(2-(3-(3-метилхинуклидин-3-ил)уреидо)пропан-2-ил)[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид.

С использованием общей процедуры I и введения во взаимодействие 2-метил-2-(4'-(метилкарбамоил)[1,1'-бифенил]-4-ил)пропановой кислоты (полученной так, как описано в примере 252) и промежуточного соединения 1 получают названное в заголовке соединение.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,47 (кв., J=4,5 Гц, 1H), 7,90 (д, J=9,0 Гц, 2H), 7,74 (д, J=9,0 Гц, 2H), 7,64 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,44 (д, J=9,0 Гц, 2H), 6,20 (с, 1H), 5,79 (с, 1H), 2,80 (д, J=4,5 Гц, 3H), 2,67-2,52 (м, 6H), 1,88-1,78 (м, 2H), 1,61-1,25 (м, 12H) м.д.

¹³C ЯМР (125 МГц, DMSO-d₆) δ 166,3, 156,9, 149,2, 142,4, 136,5, 133,0, 127,7, 126,3, 126,2, 125,4, 63,5, 53,8, 50,7, 46,2, 46,1, 30,4, 29,9, 26,3, 25,1, 223,0, 22,3 м.д.

Чистота по ЖХМС >95% (214 и 254 нм); время удерживания 1,32 мин; (M+H⁺) 435,3.

Пример 254.

1-Азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил(2-(4'-(метилкарбамоил)[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ил)карбамат.

С использованием общей процедуры I и введения во взаимодействие 2-метил-2-(4'-(метилкарбамоил)[1,1'-бифенил]-4-ил)пропановой кислоты (полученной так, как описано в примере 252) и промежуточного соединения 3 получают названное в заголовке соединение.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,83-7,81 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,64-7,62 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,58-7,56 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,50-7,48 (д, J=8,0 Гц, 2H), 6,22 (с, 1H), 5,15 (с, 1H), 4,78-4,77 (м, 1H), 3,16-2,62 (м, 9H), 2,07-1,55 (м, 13H) м.д.

¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 168,0, 154,2, 147,0, 143,7, 138,2, 133,2, 127,4, 127,1, 127,0, 125,4, 78,1, 55,0, 51,6, 48,0, 46,3, 33,6, 30,4, 29,6, 26,9, 26,4, 24,6, 22,0 м.д.

Чистота по ЖХМС >97% (214 и 254 нм); время удерживания 1,70 мин; (M+H⁺) 436,3.

Пример 255.

N-Метил-4'-(2-(3-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)уреидо)пропан-2-ил)бифенил-4-карбоксамид.

С использованием общей процедуры I и введения во взаимодействие 2-метил-2-(4'-(метилкарбамоил)[1,1'-бифенил]-4-ил)пропановой кислоты (полученной так, как описано в примере 252) и промежуточного соединения 5 получают названное в заголовке соединение.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,48-8,47 (кв., J=4,5 Гц, 1H), 7,91-7,90 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,75-7,73 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,64-7,62 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,46-7,44 (д, J=9,0 Гц, 2H), 6,26 (с, 1H), 5,75 (с, 1H), 2,87-2,69 (м, 9H), 2,07 (м, 1H), 1,79-1,25 (м, 15H) м.д.

¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 168,0, 156,8, 146,3, 143,2, 139,2, 133,5, 127,7, 127,3, 127,1, 126,2, 58,7, 54,6, 52,6, 48,3, 45,2, 39,5, 36,5, 31,2, 29,6, 26,9, 26,1, 24,3, 23,8 м.д.

Чистота по УР-ЖХМС 96,8%, 95,1% (214 и 254 нм); время удерживания 1,17 мин; (M+H⁺) 449,3.

Пример 256.

N-(2-(4'-(Метилкарбамоил)бифенил-4-ил)пропан-2-ил)-1,4-диазабцикло[3.2.2]нонан-4-карбоксамид.

С использованием общей процедуры I и введения во взаимодействие 2-метил-2-(4'-(метилкарбамоил)[1,1'-бифенил]-4-ил)пропановой кислоты (полученной так, как описано в примере 252) и промежуточного соединения 6 получают названное в заголовке соединение.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,81-7,80 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7, 63-7, 62 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,58-7,55 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,48-7,46 (д, J=8,5 Гц, 2H), 6,28-6,27 (кв., J=5,0 Гц, 1H), 4,78 (с, 1H), 4,02 (м, 1H), 3,63 (т, J=5,5 Гц, 2H), 3,14-3,08 (м, 2H), 3,03-2,98 (м, 7H), 2,07-2,01 (м, 2H), 1,80-1,70 (м, 8H) м.д.

¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 168,1, 155,6, 148,1, 143,9, 137,9, 133,1, 127,3, 127,1, 127,0, 125,3, 57,6, 55,3, 48,1, 46,2, 41,3, 30,2, 27,4, 26,9 м.д.

Чистота по ЖХМС >99% (214 и 254 нм); время удерживания 1,13 мин; (M+H⁺) 421,1.

Пример 257.

Хинуклидин-3-ил-2-(4'-(диметилкарбамоил)бифенил-4-ил)пропан-2-илкарбамат.

Заменяя гидрохлорид метиламина на гидрохлорид диметиламина, используют последовательность реакций, описанную в примере 252, и получают 2-(4'-(диметилкарбамоил)[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метилпропановую кислоту. Полученное промежуточное соединение и хинуклидин-3-ол вводят во взаимодействие согласно общей процедуре I и получают названное в заголовке соединение.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,70 (д, J=7,0 Гц, 2H), 7,63 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,59 (с, 1H), 7,48 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,44 (д, J=7,0 Гц, 2H), 4,42 (м, 1H), 3,00-2,96 (м, 7H), 2,72-2,55 (м, 3H), 2,46-1,98 (м, 2H), 1,84-1,75 (м, 2H), 1,56-1,24 (м, 9H) м.д.

¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 171,5, 154,5, 146,6, 142,0, 138,6, 135,0, 127,7, 127,1, 126,9, 125,4, 71,0, 55,5, 55,1, 47,3, 46,4, 39,7, 35,4, 29,3, 25,3, 24,5, 19,4 м.д.

Чистота по ЖХМС >99% (214 и 254 нм); время удерживания 1,79 мин; (M+H⁺) 436,3.

Пример 258.

N,N-Диметил-4'-(2-(3-(3-метилхиноклидин-3-ил)уреидо)пропан-2-ил)бифенил-4-карбоксамид.

С использованием общей процедуры I и введения во взаимодействие 2-(4'-(диметилкарбамоил)[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метилпропановой кислоты (полученной так, как описано в примере 257) и промежуточного соединения 1 получают названное в заголовке соединение.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,60-7,59 (м, 6H), 7,50-7,49 (д, J=8,5 Гц, 2H), 4,88 (шир.с, 1H), 4,33 (шир.с, 1H), 3,14 (с, 3H), 3,04 (с, 3H), 2,73-2,66 (м, 5H), 2,17 (м, 1H), 1,92-1,64 (м, 8H), 1,45-1,22 (м, 6H) м.д.

¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 171,6, 157,1, 146,7, 141,9, 138,9, 135,0, 127,6, 127,4, 127,0, 125,9, 63,5, 54,5, 52,0, 46,5, 46,2, 39,7, 35,5, 30,6, 30,3, 25,0, 23,0, 22,2 м.д.

Чистота по ЖХМС >98% (214 и 254 нм); время удерживания 1,38 мин; (M+H⁺) 449,3.

Пример 259.

1-Азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил-2-(4'-(диметилкарбамоил)бифенил-4-ил)пропан-2-илкарбамат.

С использованием общей процедуры I и введения во взаимодействие 2-(4'-(диметилкарбамоил)[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метилпропановой кислоты (полученной так, как описано в примере 257) и промежуточного соединения 3 получают названное в заголовке соединение.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,61-7,59 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,56-7,54 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,49-7,47 (м, 4H), 5,20 (с, 1H), 4,78-4,77 (м, 1H), 3,13-2,72 (м, 12H), 2,28 (м, 1H), 2,05-1,18 (м, 12H) м.д.

¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 171,5, 154,3, 146,8, 142,1, 138,5, 135,0, 127,7, 127,1, 126,8, 125,4, 78,1, 55,0, 51,7, 48,3, 45,0, 39,6, 35,4, 33,7, 31,0, 30,7, 29,7, 24,9, 22,3 м.д.

Чистота по УР-ЖХМС 100% (214 и 254 нм); время удерживания 1,39 мин; (M+H⁺) 450,3.

Пример 260.

N-(2-(4'-(Диметилкарбамоил)бифенил-4-ил)пропан-2-ил)-1,4-дизабицикло[3.2.2]нонан-4-карбоксамид.

С использованием общей процедуры I и введения во взаимодействие 2-(4'-(диметилкарбамоил)[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метилпропановой кислоты (полученной так, как описано в примере 257) и промежуточного соединения 6 получают названное в заголовке соединение.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,61-7,60 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,56-7,55 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,48-7,46 (м, 4H), 4,78 (с, 1H), 4,04 (м, 1H), 3,64 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,15-2,99 (м, 12H), 2,08-2,03 (м, 2H), 1,81-1,73 (м, 8H) м.д.

¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 171,6, 155,6, 147,9, 142,2, 138,1, 134,8, 127,6, 127,1, 126,9, 125,3, 57,6, 55,3, 48,0, 46,2, 41,3, 39,7, 35,4, 30,2, 27,4 м.д.

Чистота по УР-ЖХМС 100% (214 и 254 нм); время удерживания 1,35 мин; (M+H⁺) 435,4.

Пример 261.

N,N-Диметил-4'-(2-(3-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)уреидо)пропан-2-ил)бифенил-4-карбоксамид.

С использованием общей процедуры I и введения во взаимодействие 2-(4'-(диметилкарбамоил)[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метилпропановой кислоты (полученной так, как описано в примере 257) и промежуточного соединения 5 получают названное в заголовке соединение.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,62-7,58 (м, 6H), 7,51-7,49 (д, J=8,4 Гц, 2H), 4,74 (с, 1H), 4,07 (с, 1H), 3,14 (с, 3H), 3,05 (с, 3H), 2,91-2,70 (м, 4H), 2,51-2,28 (м, 2H), 2,17-2,17 (м, 1H), 1,84-1,50 (м, 10H), 1,47-1,15 (м, 5H) м.д.

¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃) δ 171,5, 157,0, 146,4, 141,8, 139,2, 135,2, 127,7, 127,5, 127,0, 126,1, 58,6, 54,5, 52,7, 48,2, 45,2, 39,7, 39,5, 36,5, 35,4, 31,1, 29,8, 26,1, 24,3, 23,8 м.д.

Чистота по ЖХМС >95% (214 и 254 нм); время удерживания 1,35 мин; (M+H⁺) 463,3.

Пример 262.

Хиноклидин-3-ил-2-(4'-(пиперидин-1-карбонил)бифенил-4-ил)пропан-2-ил-карбамат.

Заменяя гидрохлорид метиламина на пиперидин, используют последовательность реакций, описанную в примере 252, и получают 2-метил-2-(4'-(пиперидин-1-карбонил)[1,1'-бифенил]-4-ил)пропановую кислоту. Полученное промежуточное соединение и хиноклидин-3-ол вводят во взаимодействие согласно общей процедуре I, и получают названное в заголовке соединение.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,52-7,51 (д, J=7,5 Гц, 2H), 7,48-7,47 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,42-7,37 (м, 4H), 5,26 (с, 1H), 4,55 (м, 1H), 3,65 (м, 2H), 3,33 (м, 2H), 3,09-2,33 (м, 6H), 2,19-1,77 (м, 2H), 1,63-1,32 (м, 15H) м.д.

¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 170,2, 154,6, 146,6, 141,9, 138,6, 135,1, 127,4, 127,1, 126,9, 125,4, 71,0, 55,6, 55,0, 48,9, 47,4, 46,4, 43,2, 29,7, 26,6, 25,6, 25,4, 24,6, 19,5 м.д.

Чистота по ЖХМС >99% (214 и 254 нм); время удерживания 1,11 мин; (M+H⁺) 476,3.

Пример 263.

1-Азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил-2-(4'-(пиперидин-1-карбонил)бифенил-4-ил)пропан-2-илкарбамат.

С использованием общей процедуры I и введения во взаимодействие 2-метил-2-(4'-(пиперидин-1-карбонил)[1,1'-бифенил]-4-ил)пропановой кислоты (полученной так, как описано в примере 262) и про-

межуглового соединения 3 получают названное в заголовке соединение.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,60-7,58 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,56-7,54 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,49-7,45 (м, 4H), 5,20 (с, 1H), 4,78 (м, 1H), 3,73 (м, 2H), 3,41 (м, 2H), 3,10-2,49 (м, 7H), 2,05-1,36 (м, 18H) м.д.

¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 170,2, 154,2, 146,7, 141,9, 138,6, 135,1, 127,4, 127,1, 127,0, 125,4, 78,2, 55,0, 51,6, 48,9, 48,2, 44,9, 43,2, 33,6, 30,6, 29,6, 26,6, 25,7, 24,6, 22,1 м.д.

Чистота по ЖХМС >99% (214 и 254 нм); время удерживания 1,34 мин; (M+H⁺) 490,2.

Пример 264.

1-(3-Этилхиноклидин-3-ил)-3-(2-(4'-(пиперидин-1-карбонил)бифенил-4-ил)пропан-2-ил)мочевина.

С использованием общей процедуры I и введения во взаимодействие 2-метил-2-(4'-(пиперидин-1-карбонил)[1,1'-бифенил]-4-ил)пропановой кислоты (полученной так, как описано в примере 262) и промежуточного соединения 2 получают названное в заголовке соединение.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,50-7,45 (м, 6H), 7,38-7,37 (д, J=7,5 Гц, 2H), 5,12 (с, 1H), 4,26 (с, 1H), 3,66-4,34 (м, 4H), 2,61-2,37 (м, 6H), 1,88-1,10 (м, 19H), 0,59 (т, J=7,5 Гц, 3H) м.д.

¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 167,2, 155,7, 145,4, 140,7, 138,1, 134,2, 126,5, 126,4, 126,0, 125,0, 62,1, 53,8, 53,4, 45,6, 29,7, 29,2, 27,1, 27,0, 23,6, 21,8, 21,4, 7,0 м.д.

Чистота по ЖХМС >99% (214 и 254 нм); время удерживания 1,13 мин; (M+H⁺) 503,4.

Пример 265.

Хиноклидин-3-ил-2-(4'-(морфолин-4-карбонил)бифенил-4-ил)пропан-2-илкарбамат.

Заменяя гидрохлорид метиламина на морфолин, используют последовательность реакций, описанную в примере 252, и получают 2-метил-2-(4'-(морфолин-4-карбонил)[1,1'-бифенил]-4-ил)пропановую кислоту. Полученное промежуточное соединение и хиноклидин-3-ол вводят во взаимодействие согласно общей процедуре I, и получают названное в заголовке соединение.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,62-7,60 (д, J=7,5 Гц, 2H), 7,56-7,54 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,50-7,46 (м, 4H), 5,29 (с, 1H), 4,63 (м, 1H), 3,73-3,54 (м, 8H), 3,17-2,53 (м, 6H), 2,28-2,17 (м, 2H), 1,98-1,40 (м, 9H) м.д.

¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 170,3, 154,5, 146,7, 142,4, 138,4, 133,9, 127,7, 127,1, 125,4, 71,0, 66,9, 55,5, 55,0, 48,4, 47,3, 46,2, 42,7, 29,4, 25,3, 24,5, 19,5 м.д.

Чистота по ЖХМС >99% (214 и 254 нм); время удерживания 1,21 мин; (M+H⁺) 478,3.

Пример 266.

1-Азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил-2-(4'-(морфолин-4-карбонил)бифенил-4-ил)пропан-2-илкарбамат.

С использованием общей процедуры I и введения во взаимодействие 2-метил-2-(4'-(морфолин-4-карбонил)[1,1'-бифенил]-4-ил)пропановой кислоты (полученной так, как описано в примере 265) и промежуточного соединения 3 получают названное в заголовке соединение.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,62-7,61 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,55-7,54 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,49-7,47 (м, 4H), 5,20 (с, 1H), 4,78-4,77 (м, 1H), 3,76-3,54 (м, 8H), 3,09-2,72 (м, 6H), 2,27-1,53 (м, 13H) м.д.

¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 170,3, 154,3, 146,9, 142,5, 138,4, 133,9, 127,7, 127,1, 126,9, 125,4, 78,3, 66,9, 55,0, 51,7, 48,2, 44,9, 42,5, 33,7, 30,6, 29,5, 28,7, 24,8, 22,2 м.д.

Чистота по ЖХМС >99% (214 и 254 нм); время удерживания 1,22 мин; (M+H⁺) 492,3.

Пример 267.

1-(3-Метилхиноклидин-3-ил)-3-(2-(4'-(морфолин-4-карбонил)бифенил-4-ил)пропан-2-ил)мочевина.

С использованием общей процедуры I и введения во взаимодействие 2-метил-2-(4'-(морфолин-4-карбонил)[1,1'-бифенил]-4-ил)пропановой кислоты (полученной так, как описано в примере 265) и промежуточного соединения 1 получают названное в заголовке соединение.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,61-7,53 (м, 6H), 7,48-7,47 (д, J=7,5 Гц, 2H), 5,14 (с, 1H), 4,42 (с, 1H), 3,77-3,53 (м, 8H), 2,73-2,43 (м, 6H), 1,86 (м, 1H), 1,64-1,63 (м, 7H), 1,38-1,18 (м, 6H) м.д.

¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 171,5, 157,0, 146,4, 141,8, 139,2, 135,2, 127,7, 127,0, 126,1, 125,1, 58,6, 54,5, 52,7, 48,2, 45,2, 39,7, 39,5, 36,5, 35,4, 31,1, 29,8, 26,1, 24,3, 23,8 м.д.

Чистота по ЖХМС 100% (214 и 254 нм); время удерживания 1,32 мин; (M+H⁺) 491,3.

Пример 268.

1-(4-Метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)-3-(2-(4'-(морфолин-4-карбонил)бифенил-4-ил)пропан-2-ил)мочевина.

С использованием общей процедуры I и введения во взаимодействие 2-метил-2-(4'-(морфолин-4-карбонил)[1,1'-бифенил]-4-ил)пропановой кислоты (полученной так, как описано в примере 265) и промежуточного соединения 5 получают названное в заголовке соединение.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,64-7,60 (м, 6H), 7,49-7,48 (д, J=8,5 Гц, 2H), 4,76 (с, 1H), 4,07 (с, 1H), 3,75-3,54 (м, 8H), 2,89-2,70 (м, 4H), 2,47-2,18 (м, 3H), 1,70-1,63 (м, 8H), 1,54-1,15 (м, 7H) м.д.

¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 170,2, 156,9, 146,2, 142,0, 139,3, 134,2, 127,8, 127,6, 127,2, 126,2, 66,9, 58,7, 54,6, 52,5, 48,3, 45,0, 39,3, 36,4, 31,4, 29,5, 26,1, 24,0, 23,7 м.д.

Чистота по ЖХМС >99% (214 и 254 нм); время удерживания 1,34 мин; (M+H⁺) 505,2.

Пример 269.

N-(2-(4'-(Морфолин-4-карбонил)бифенил-4-ил)пропан-2-ил)-1,4-диазабцикло[3.2.2]нонан-4-карбоксамид.

С использованием общей процедуры I и введения во взаимодействие 2-метил-2-(4'-(морфолин-4-карбонил)[1,1'-бифенил]-4-ил)пропановой кислоты (полученной так, как описано в примере 265) и промежуточного соединения 5 получают названное в заголовке соединение.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,62-7,61 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,55-7,54 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,48-7,46 (м, 4H), 4,77 (с, 1H), 4,04 (м, 1H), 3,74-3,48 (м, 10H), 3,15-3,09 (м, 2H), 3,04-2,99 (м, 4H), 2,17-3,03 (м, 2H), 1,78-1,63 (м, 8H) м.д.

¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 170,4, 155,5, 148,0, 142,7, 137,9, 133,7, 127,7, 127,1, 127,1, 125,3, 66,9, 57,6, 55,3, 48,0, 46,2, 41,3, 30,2, 27,4 м.д.

Чистота по ЖХМС >96% (214 и 254 нм); время удерживания 1,34 мин; (M+H⁺) 477,3.

Пример 270.

Хинуклидин-3-ил-2-(4'-(4,4-дифторпиперидин-1-карбонил)бифенил-4-ил)пропан-2-ил-карбамат.

Заменяя гидрохлорид метиламина на 4,4-дифторпиперидин, используют последовательность реакций, описанную в примере 252, и получают 2-(4'-(4,4-дифторпиперидин-1-карбонил)[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метилпропановую кислоту. Полученное промежуточное соединение и хинуклидин-3-ол вводят во взаимодействие согласно общей процедуре I, и получают названное в заголовке соединение.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,63-7,61 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,57-7,55 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,51-7,47 (м, 4H), 5,21 (с, 1H), 4,63 (м, 1H), 3,86-3,65 (м, 4H), 3,17-2,67 (м, 5H), 2,17-2,00 (м, 6H), 1,84-1,36 (м, 10H) м.д.

¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 170,5, 154,5, 146,8, 142,7, 138,4, 133,8, 127,5, 127,2, 127,1, 125,4, 121,6 (т, J=241 Гц), 71,0, 55,6, 55,1, 47,4, 46,3, 34,4, 29,5, 25,4, 24,5, 19,5 м.д.

Чистота по ЖХМС >99% (214 и 254 нм); время удерживания 1,47 мин; (M+H⁺) 512,2.

Пример 271.

1-Азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил-2-(4'-(4,4-дифторпиперидин-1-карбонил)бифенил-4-ил)пропан-2-илкарбамат.

С использованием общей процедуры I и введения во взаимодействие 2-(4'-(4,4-дифторпиперидин-1-карбонил)[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метилпропановой кислоты (полученной так, как описано в примере 270) и промежуточного соединения 3 получают названное в заголовке соединение.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,63-7,61 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,56-7,54 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,50-7,47 (м, 4H), 5,19 (с, 1H), 4,79-4,77 (м, 1H), 3,84-3,66 (м, 4H), 3,09-2,72 (м, 6H), 2,41-2,32 (м, 1H), 2,17-1,54 (м, 16H) м.д.

¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 170, 154,2, 146,9, 142,7, 138,3, 133,8, 127,5, 127,2, 127,1, 125,4, 121,5 (т, J=241 Гц), 78,2, 55,0, 51,7, 48,2, 45,0, 39,4, 34,2, 33,7, 30,6, 29,6, 24,8, 22,2 м.д.

Чистота по ЖХМС >97% (214 и 254 нм); время удерживания 1,14 мин; (M+H⁺) 526,3.

Пример 272.

1-(2-(4'-(4,4-Дифторпиперидин-1-карбонил)бифенил-4-ил)пропан-2-ил)-3-(3-этилхинуклидин-3-ил)мочевина.

С использованием общей процедуры I и введения во взаимодействие 2-(4'-(4,4-дифторпиперидин-1-карбонил)[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метилпропановой кислоты (полученной так, как описано в примере 270) и промежуточного соединения 2 получают названное в заголовке соединение.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,62-7,57 (м, 6H), 7,49 (д, J=8,0 Гц, 2H), 5,06 (с, 1H), 4,15 (с, 1H), 3,88-3,42 (м, 4H), 2,71-2,39 (м, 6H), 2,04-1,57 (м, 14H), 1,37-1,15 (м, 3H), 0,66 (т, J=7,0 Гц, 3H) м.д.

¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 170,5, 156,6, 146,3, 142,4, 139,1, 134,1, 127,6, 127,5, 127,2, 126,1, 121,5 (т, J=241 Гц), 63,1, 54,9, 54,5, 46,6, 30,8, 30,1, 28,0, 28,0, 22,7, 22,3, 7,9 м.д.

Чистота по ЖХМС >99% (214 и 254 нм); время удерживания 1,13 мин; (M+H⁺) 539,3.

Пример 273.

Хинуклидин-3-ил-2-(4'-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)бифенил-4-ил)пропан-2-илкарбамат.

Заменяя гидрохлорид метиламина на 3,3-дифторазетидин, используют последовательность реакций, описанную в примере 252, и получают 2-(4'-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метилпропановую кислоту. Полученное промежуточное соединение и хинуклидин-3-ол вводят во взаимодействие согласно общей процедуре I, и получают названное в заголовке соединение.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,72-7,71 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,66-7,64 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,59-7,51 (м, 4H), 5,21 (с, 1H), 4,64-4,56 (м, 5H), 3,19-2,27 (м, 6H), 2,12-1,99 (м, 3H), 1,86-1,41 (м, 8H) м.д.

¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 170,6 (т, J=3,0 Гц), 154,5, 147,9, 147,2, 144,2, 138,1, 130,6, 128,5, 127,2, 125,5, 115,4 (т, J=272 Гц), 71,0, 55,6, 55,0, 47,3, 46,4, 29,6, 29,5, 25,4, 24,5, 19,5 м.д.

Чистота по ЖХМС >98% (214 и 254 нм); время удерживания 1,29 мин; (M+H⁺) 484,2.

Пример 274.

1-Азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил-2-(4'-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)бифенил-4-ил)пропан-2-илкарбамат.

С использованием общей процедуры I и введения во взаимодействие 2-(4'-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метилпропановой кислоты (полученной так, как описано в примере 273) и промежуточного соединения 3 получают названное в заголовке соединение.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,73-7,71 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,66-7,65 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,59-7,57 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,52-7,50 (д, J=8,0 Гц, 2H), 5,14 (с, 1H), 4,82-4,78 (м, 1H), 4,59 (т, J=12,0 Гц, 4H), 3,13-2,76 (м,

6H), 2,08-1,55 (м, 13H) м.д.

¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 170,6, 154,2, 147,2, 144,3, 138,0, 130,6, 128,5, 127,1, 125,5, 115,4 (т, J=340 Гц), 78,1, 55,0, 51,6, 48,1, 44,9, 33,6, 30,4, 29,6, 24,6, 22,0 м.д.

Чистота по ЖХМС >99% (214 и 254 нм); время удерживания 1,46 мин; (M+H⁺) 498,3.

Пример 275.

1-(2-(4'-(3,3-Дифторазетидин-1-карбонил)бифенил-4-ил)пропан-2-ил)-3-(3-этилхинуклидин-3-ил)мочевина.

С использованием общей процедуры I и введения во взаимодействие 2-(4'-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метилпропановой кислоты (полученной так, как описано в примере 273) и промежуточного соединения 2 получают названное в заголовке соединение.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,73-7,61 (м, 8H), 4,89 (с, 1H), 4,58 (т, J=12,0 Гц, 4H), 4,04 (с, 1H), 2,71-2,18 (м, 6H), 1,97-1,20 (м, 13H), 0,66 (т, J=7,5 Гц, 3H) м.д.

¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 170,6 (т, J=3,0 Гц), 156,4, 146,4, 143,9, 138,9, 130,9, 128,6, 127,7, 127,2, 126,2, 115,3 (т, J=272 Гц), 62,9, 55,0, 54,5, 50,6, 46,5, 30,7, 28,0, 28,0, 22,6, 22,6, 7,9 м.д.

Чистота по ЖХМС >99% (214 и 254 нм); время удерживания 1,46 мин; (M+H⁺) 511,3.

Пример 276.

1-(4-Метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)-3-(2-(3-(3-(морфолин-4-карбонил)феноксифенил)пропан-2-ил)мочевина.

К раствору 3-гидроксибензойной кислоты (8,28 г, 59,9 ммоль) в N,N-диметилформамиде (150 мл) при перемешивании добавляют гидрохлорид N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодимида (6,30 г, 32,9 ммоль), N,N-диизопропилэтиламин (17,0 г, 132 ммоль), гидрат 1-гидроксибензотриазола (8,80 г, 66,0 ммоль) и морфолин (5,75 г, 66,0 ммоль). Смесь перемешивают в течение ночи и затем разбавляют водой и экстрагируют этилацетатом. Объединенные экстракты промывают рассолом, сушат (Na₂SO₄) и концентрируют. Сырой материал очищают флэш-хроматографией на диоксиде кремния с использованием элюента смеси гексан/этилацетат, и получают (3-гидроксифенил)(морфолино)метанон в виде белого твердого вещества (5,80 г, 47%). К раствору полученного соединения (5,00 г, 24,1 ммоль) в N,N-диметилформамиде (100 мл) при перемешивании добавляют этил-2-(3-бромфенил)-2-метилпропаноат (8,00 г, 31,1 ммоль), карбонат цезия (15,7 г, 48,2 ммоль), иодид меди(I) (1,40 г, 7,35 ммоль) и гидрохлорид 2-(диметиламино)уксусной кислоты (2,10 г, 14,5 ммоль). Смесь греют при 120°C в течение ночи. После охлаждения реакционную смесь разбавляют водой и экстрагируют этилацетатом. Объединенные экстракты промывают рассолом, сушат (Na₂SO₄) и концентрируют. Сырой материал очищают флэш-хроматографией на диоксиде кремния с использованием элюента смеси гексан/этилацетат, и получают этил-2-метил-2-(3-(3-(морфолин-4-карбонил)феноксифенил)пропаноат в виде вязкого бесцветного масла (4,40 г, 46%). К раствору полученного промежуточного соединения (4,40 г, 11,5 ммоль) в смеси метанол/вода, 1:1 (об./об.; 40 мл) при перемешивании добавляют твердый гидроксид натрия (2,30 г, 57,5 ммоль). После перемешивания в течение 6 ч реакционную смесь концентрируют, и остаток растворяют в воде. Раствор подкисляют (pH ~6) 1н. соляной кислотой и экстрагируют этилацетатом. Объединенные экстракты промывают рассолом, сушат (Na₂SO₄) и концентрируют, и получают 2-метил-2-(3-(3-(морфолин-4-карбонил)феноксифенил)пропановую кислоту в виде белого твердого вещества (3,60 г, 85%). Полученное соединение используют без очистки и вводят во взаимодействие с промежуточным соединением 5 согласно общей процедуре I, и получают названное в заголовке соединение в виде не совсем белого твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,39-7,34 (м, 2H), 7,29-7,23 (м, 2H), 7,13-7,12 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,06-7,022 (м, 2H), 6,92-6,90 (м, 1H), 4,78 (с, 1H), 4,17 (с, 1H), 3,76-3,47 (м, 8H), 2,94-2,44 (м, 6H), 2,18 (м, 1H), 1,71-1,48 (м, 10H), 1,36-1,21 (м, 5H) м.д.

¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 169,5, 157,3, 157,0, 156,7, 149,4, 137,0, 130,3, 130,1, 121,7, 120,7, 119,8, 117,6, 117,3, 116,7, 66,8, 58,7, 54,7, 52,8, 48,2, 45,3, 42,6, 39,5, 36,5, 31,0, 29,7, 26,0, 24,4, 23,9 м.д.

Чистота по ЖХМС >97% (214 и 254 нм); время удерживания 1,78 мин; (M+H⁺) 521,3.

Пример 277.

1-(3-Метилхинуклидин-3-ил)-3-(2-(3-(3-(морфолин-4-карбонил)феноксифенил)пропан-2-ил)мочевина.

С использованием общей процедуры I и введения во взаимодействие 2-метил-2-(3-(3-(морфолин-4-карбонил)феноксифенил)пропановой кислоты (полученной так, как описано в примере 276) и промежуточного соединения 1 получают названное в заголовке соединение.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,39-7,34 (м, 2H), 7,28-7,27 (м, 2H), 7,13-7,12 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,06-7,02 (м, 2H), 6,92-6,91 (м, 1H), 4,73 (с, 1H), 4,14 (с, 1H), 3,77-3,46 (м, 8H), 2,75-2,49 (м, 6H), 1,95-1,60 (м, 8H), 1,42-1,26 (м, 6H) м.д.

¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 169,6, 157,4, 156,9, 156,7, 149,4, 137,0, 130,2, 130,2, 121,6, 120,7, 119,7, 117,7, 117,2, 116,7, 66,8, 63,6, 54,7, 52,2, 46,5, 46,3, 30,7, 30,5, 30,1, 24,9, 23,1, 22,4 м.д.

Чистота по ЖХМС >99% (214 и 254 нм); время удерживания 1,76 мин; (M+H⁺) 507,3.

Пример 278.

1-Азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил-2-(3-(3-(морфолин-4-карбонил)фенокси)фенил)пропан-2-илкарбамат.

С использованием общей процедуры I и введения во взаимодействие 2-метил-2-(3-(3-(морфолин-4-карбонил)фенокси)фенил)пропановой кислоты (полученной так, как описано в примере 276) и промежуточного соединения 3 получают названное в заголовке соединение.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,35-7,28 (м, 2H), 7,19-7,04 (м, 5H), 6,87-6,87 (м, 1H), 5,10 (с, 1H), 4,77 (м, 1H), 3,76-3,45 (м, 8H), 3,09-2,46 (м, 6H), 2,18-1,31 (м, 13H) м.д.

^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 169,6, 157,7, 156,3, 154,1, 149,7, 137,0, 130,0, 129,7, 121,4, 120,4, 119,5, 117,3, 117,0, 116,4, 78,0, 66,8, 55,0, 51,5, 48,0, 44,9, 42,5, 33,4, 30,3, 30,2, 29,3, 29,4, 24,6, 21,9 м.д.

Чистота по ЖХМС >99% (214 и 254 нм); время удерживания 1,40 мин; ($\text{M}+\text{H}^+$) 508,3.

Пример 279.

Хинуклидин-3-ил-2-(3-(3-(морфолин-4-карбонил)фенокси)фенил)пропан-2-илкарбамат.

С использованием общей процедуры I и введения во взаимодействие 2-метил-2-(3-(3-(морфолин-4-карбонил)фенокси)фенил)пропановой кислоты (полученной так, как описано в примере 276) и хинуклидин-3-ола получают названное в заголовке соединение.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,37-7,28 (м, 2H), 7,20-7,03 (м, 5H), 6,86-6,85 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,19 (с, 1H), 4,61 (м, 1H), 3,75-3,16 (м, 8H), 2,83-2,37 (м, 6H), 1,95-1,12 (м, 11H) м.д.

^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 169,6, 157,6, 156,3, 154,4, 149,7, 137,0, 130,1, 129,7, 121,431, 120,4, 119,5, 117,2, 117,0, 116,3, 70,9, 66,8, 55,5, 55,0, 48,1, 47,2, 46,4, 42,5, 30,5, 29,5, 29,3, 25,3, 24,5, 19,5 м.д.

Чистота по ЖХМС >97% (214 и 254 нм); время удерживания 1,39 мин; ($\text{M}+\text{H}^+$) 494,2.

Пример 280.

1-(3-Метилхинуклидин-3-ил)-3-(2-(4-(4-(морфолин-4-карбонил)фенокси)фенил)пропан-2-ил)мочевина.

Заменяя этил-2-(3-бромфенил)-2-метилпропаноат на этил-2-(4-бромфенил)-2-метилпропаноат и 3-гидроксибензойную кислоту на 4-гидроксибензойную кислоту, используют последовательность реакций, описанную в примере 276, и получают 2-метил-2-(4-(4-(морфолин-4-карбонил)фенокси)фенил)пропановую кислоту.

Полученное промежуточное соединение и хинуклидин-3-ол вводят во взаимодействие согласно общей процедуре I, и получают названное в заголовке соединение.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,51-7,49 (д, $J=9,0$ Гц, 2H), 7,42-7,40 (д, $J=9,0$ Гц, 2H), 7,05-7,00 (м, 4H), 4,82 (с, 1H), 4,21 (с, 1H), 3,72-3,48 (м, 8H), 2,78-2,51 (м, 6H), 1,86-1,89 (м, 1H), 1,72-1,65 (м, 1H), 1,64-1,62 (д, $J=8,0$ Гц, 6H), 1,49-1,40 (м, 2H), 1,37 (с, 3H), 1,31-1,25 (м, 1H) м.д.

^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 170,0, 158,7, 156,9, 155,2, 142,4, 129,8, 129,2, 127,0, 119,5, 118,2, 66,8, 63,4, 54,4, 52,1, 46,5, 46,2, 30,7, 30,4, 24,9, 22,9, 22,2 м.д.

Чистота по ЖХМС >100% (214 и 254 нм); время удерживания 1,73 мин; ($\text{M}+\text{H}^+$) 507,3.

Пример 281.

1-(4-Метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)-3-(2-(4-(4-(морфолин-4-карбонил)фенокси)фенил)пропан-2-ил)мочевина.

С использованием общей процедуры I и введения во взаимодействие 2-метил-2-(4-(4-(морфолин-4-карбонил)фенокси)фенил)пропановой кислоты (полученной так, как описано в примере 280) и промежуточного соединения 5 получают названное в заголовке соединение.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,52-7,51 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,42-7,41 (д, $J=7,5$ Гц, 2H), 7,04-7,01 (м, 4H), 4,90 (с, 1H), 4,29 (с, 1H), 3,72-3,57 (м, 8H), 2,97-2,56 (м, 6H), 2,23 (м, 1H), 1,75-1,55 (м, 10H), 1,42-1,24 (м, 5H) м.д.

^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 170,0, 158,7, 156,951, 155,2, 142,7, 129,8, 129,2, 127,0, 119,4, 118,3, 66,8, 58,4, 54,4, 52,8, 48,4, 45,2, 39,0, 36,3, 31,0, 30,0, 26,1, 24,0, 23,5 м.д.

Чистота по ЖХМС >98% (214 и 254 нм); время удерживания 1,72 мин; ($\text{M}+\text{H}^+$) 521,3.

Пример 282.

1-Азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил-2-(4-(4-(морфолин-4-карбонил)фенокси)фенил)пропан-2-илкарбамат.

С использованием общей процедуры I и введения во взаимодействие 2-метил-2-(4-(4-(морфолин-4-карбонил)фенокси)фенил)пропановой кислоты (полученной так, как описано в примере 280) и промежуточного соединения 3 получают названное в заголовке соединение.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,42-7,38 (м, 4H), 7,03-6,98 (м, 4H), 5,15 (с, 1H), 4,83 (м, 1H), 3,72-3,49 (м, 8H), 3,12-2,97 (м, 6H), 2,24-1,68 (м, 13H) м.д.

^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 170,3, 158,8, 154,9, 153,7, 142,5, 129,7, 129,2, 126,4, 119,1, 118,2, 66,9, 55,0, 51,0, 47,3, 45,3, 32,5, 30,6, 29,4, 28,7, 22,9, 20,0 м.д.

Чистота по ЖХМС >98% (214 и 254 нм); время удерживания 1,72 мин; ($\text{M}+\text{H}^+$) 508,3.

Пример 283.

Хинуклидин-3-ил-2-(4-(4-(диметилкарбамоил)фенокси)фенил)пропан-2-илкарбамат.

Заменяя этил-2-(3-бромфенил)-2-метилпропаноат на этил-2-(4-бромфенил)-2-метилпропаноат, 3-гидроксibenзойную кислоту на 4-гидроксibenзойную кислоту и морфолин на гидрохлорид диметиламина используют последовательность реакций, описанную в примере 276, и получают 2-(4-(4-(диметилкарбамоил)фенокси)фенил)-2-метилпропановую кислоту. Полученное промежуточное соединение и хинуклидин-3-ол вводят во взаимодействие согласно общей процедуре I, и получают названное в заголовке соединение.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,42-7,37 (м, 4H), 6,99-6,96 (м, 4H), 5,24 (с, 1H), 4,65-4,62 (м, 1H), 3,17-3,02 (м, 7H), 2,88-2,61 (м, 5H), 1,99-1,39 (м, 11H) м.д.

¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 171,2, 158,5, 154,9, 154,5, 142,6, 130,8, 129,1, 126,3, 119,1, 117,9, 70,8, 55,5, 54,9, 47,3, 46,3, 39,7, 35,5, 29,6, 25,3, 24,4, 19,4 м.д.

Чистота по ЖХМС >97% (214 и 254 нм); время удерживания 1,89 мин; (M+H⁺) 452,3.

Пример 284.

N,N-Диметил-4-(4-(2-(3-(3-метилхинуклидин-3-ил)уреидо)пропан-2-ил)фенокси)бензамид.

С использованием общей процедуры I и введения во взаимодействие 2-(4-(4-(диметилкарбамоил)фенокси)фенил)-2-метилпропановой кислоты (полученной так, как описано в примере 283) и промежуточного соединения 1 получают названное в заголовке соединение.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,48 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,42 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,02-6,99 (м, 4H), 5,00 (с, 1H), 4,48 (с, 1H), 3,11-3,04 (м, 6H), 2,78-2,62 (м, 6H), 1,72 (м, 1H), 1,72-1,68 (м, 1H), 1,62-1,60 (м, 6H), 1,49-1,46 (м, 2H), 1,38 (с, 3H), 1,32-1,25 (м, 1H) м.д.

¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 171,2, 158,4, 157,0, 155,3, 142,4, 130,9, 129,1, 127,0, 119,4, 118,1, 63,1, 54,4, 52,0, 46,5, 46,2, 39,8, 35,5, 30,6, 30,6, 30,4, 24,9, 22,8, 22,1 м.д.

Чистота по ЖХМС >98% (214 и 254 нм); время удерживания 1,22 мин; (M+H⁺) 465,2.

Пример 285.

N,N-Диметил-4-(4-(2-(3-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)уреидо)пропан-2-ил)фенокси)бензамид.

С использованием общей процедуры I и введения во взаимодействие 2-(4-(4-(диметилкарбамоил)фенокси)фенил)-2-метилпропановой кислоты (полученной так, как описано в примере 283) и промежуточного соединения 5 получают названное в заголовке соединение.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,43-7,41 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,38-7,36 (д, J=8,5 Гц, 2H), 6,97-6,94 (м, 4H), 5,35 (с, 1H), 4,79 (с, 1H), 3,07-2,68 (м, 12H), 2,21 (м, 1H), 1,68-1,28 (м, 15H) м.д.

¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 171,2, 158,5, 157,1, 155,1, 143,0, 130,7, 129,03, 126,9, 119,243, 118,078, 58,253, 54,305, 52,771, 48,292, 45,203, 39,738, 38,770, 36,243, 35,5, 30,8, 30,2, 26,1, 23,9, 23,3 м.д.

Чистота по ЖХМС >96% (214 и 254 нм); время удерживания 1,23 мин; (M+H⁺) 479,3.

Пример 286.

1-Азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил-2-(4-(4-(диметилкарбамоил)фенокси)фенил)пропан-2-илкарбамат.

С использованием общей процедуры I и введения во взаимодействие 2-(4-(4-(диметилкарбамоил)фенокси)фенил)-2-метилпропановой кислоты (полученной так, как описано в примере 283) и промежуточного соединения 3 получают названное в заголовке соединение.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,43-7,38 (м, 4H), 7,02-6,98 (м, 4H), 5,08 (с, 1H), 4,82-4,78 (м, 1H), 3,11-2,75 (м, 12H), 2,09-1,55 (м, 13H) м.д.

¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 171,2, 158,5, 154,9, 154,1, 142,7, 130,8, 129,1, 126,4, 119,0, 118,1, 77,9, 54,8, 51,6, 48,1, 45,0, 39,7, 35,5, 33,5, 30,3, 29,6, 24,5, 21,9 м.д.

Чистота по ЖХМС >98% (214 и 254 нм); время удерживания 1,73 мин; (M+H⁺) 466,3.

Пример 287.

Хинуклидин-3-ил-2-(4-(4-(диметилкарбамоил)фенокси)фенил)пропан-2-илкарбамат.

Заменяя морфолин на гидрохлорид диметиламина, используют последовательность реакций, описанную в примере 276, и получают 2-(3-(3-(диметилкарбамоил)фенокси)фенил)-2-метилпропановую кислоту. Полученное промежуточное соединение и хинуклидин-3-ол вводят во взаимодействие согласно общей процедуре I, и получают названное в заголовке соединение.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,34 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,21 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,18-7,17 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,13-7,10 (м, 2H), 7,04-7,00 (м, 2H), 6,86 (м, 1H), 5,20 (с, 1H), 4,62 (м, 1H), 3,16-2,33 (м, 12H), 1,96-1,36 (м, 11H) м.д.

¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 170,8, 157,4, 156,6, 154,4, 149,6, 138,0, 129,9, 130,0, 121,5, 120,2, 119,4, 117,2, 117,1, 116,2, 71,0, 55,5, 55,1, 47,3, 46,4, 39,5, 35,3, 29,5, 25,3, 24,5, 19,5 м.д.

Чистота по ЖХМС >99% (214 и 254 нм); время удерживания 1,82 мин; (M+H⁺) 452,3.

Пример 288.

1-Азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил-2-(3-(3-(диметилкарбамоил)фенокси)фенил)пропан-2-илкарбамат.

С использованием общей процедуры I и введения во взаимодействие 2-(3-(3-(диметилкарбамоил)фенокси)фенил)-2-метилпропановой кислоты (полученной так, как описано в при-

мере 287) и промежуточного соединения 3 получают названное в заголовке соединение.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,34-7,28 (м, 2H), 7,18-7,10 (м, 3H), 7,04-7,02 (м, 2H), 6,87-6,85 (м, 1H), 5,11 (с, 1H), 4,78-4,75 (м, 1H), 3,09-2,63 (м, 12H), 2,03-1,18 (м, 13H) м.д.

^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 170,8, 157,4, 156,5, 154,106, 149,7, 138,0, 129,8, 129,7, 124,8, 121,5, 120,2, 119,3, 117,2, 116,2, 78,1, 55,0, 51,6, 48,1, 45,0, 39,5, 35,3, 33,5, 30,4, 30,2, 29,5, 29,4, 24,6, 21,9 м.д.

Чистота по ЖХМС >99% (214 и 254 нм); время удерживания 1,39 мин; ($\text{M}+\text{H}^+$) 466,3.

Пример 289.

N,N-Диметил-3-(3-(2-(3-(3-метилхиноклидин-3-ил)уреидо)пропан-2-ил)фенокси)бензамид.

С использованием общей процедуры I и введения во взаимодействие 2-(3-(3-(диметилкарбамоил)фенокси)фенил)-2-метилпропановой кислоты (полученной так, как описано в примере 287) и промежуточного соединения 1 получают названное в заголовке соединение.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,38-7,33 (м, 2H), 7,28-7,21 (м, 2H), 7,15-7,13 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,04-7,03 (м, 2H), 6,93-6,91 (м, 1H), 4,82 (шир.с, 1H), 4,30 (шир.с, 1H), 3,10 (с, 3H), 2,99 (с, 3H), 2,72-2,47 (м, 6H), 1,83-1,60 (м, 8H), 1,46-1,23 (м, 6H) м.д.

^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 170,8, 157,2, 157,0, 156,8, 149,5, 138,0, 130,2, 130,0, 121,6, 120,6, 119,6, 117,6, 117,1, 116,5, 63,4, 54,7, 52,1, 46,5, 46,3, 39,5, 35,3, 30,7, 30,5, 30,0, 24,9, 23,0, 22,2 м.д.

Чистота по ЖХМС >97% (214 и 254 нм); время удерживания 1,83 мин; ($\text{M}+\text{H}^+$) 465,4.

Пример 290.

N,N-Диметил-4-(4-(2-(3-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)уреидо)пропан-2-ил)фенокси)бензамид.

С использованием общей процедуры I и введения во взаимодействие 2-(3-(3-(диметилкарбамоил)фенокси)фенил)-2-метилпропановой кислоты (полученной так, как описано в примере 283) и промежуточного соединения 5 получают названное в заголовке соединение.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,37-7,31 (м, 2H), 7,28-7,25 (м, 1H), 7,21 (т, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,14-7,12 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,04-7,01 (м, 2H), 6,91-6,89 (м, 1H), 4,91 (с, 1H), 4,32 (с, 1H), 3,08 (с, 3H), 2,98 (с, 3H), 2,90-2,74 (м, 4H), 2,59-2,44 (м, 2H), 2,18-2,17 (м, 1H), 1,69-1,21 (м, 15H) м.д.

^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 170,8, 157,1, 157,1, 156,8, 149,5, 138,0, 130,2, 130,0, 121,7, 120,6, 119,6, 117,5, 117,2, 116,5, 58,6, 54,7, 52,8, 48,1, 45,3, 39,5, 39,4, 36,4, 35,3, 30,8, 29,8, 26,0, 24,3, 23,8 м.д.

Чистота по ЖХМС >99% (214 и 254 нм); время удерживания 1,77 мин; ($\text{M}+\text{H}^+$) 479,4.

Пример 291.

Хиноклидин-3-ил-2-(4-(4-(метилкарбамоил)фенокси)фенил)пропан-2-илкарбамат.

Заменяя этил-2-(3-бромфенил)-2-метилпропаноат на этил-2-(4-бромфенил)-2-метилпропаноат, 3-гидроксибензойную кислоту на 4-гидроксибензойную кислоту и морфолин на гидрохлорид метиламина, используют последовательность реакций, описанную в примере 276, и получают 2-метил-2-(4-(4-(метилкарбамоил)фенокси)фенил)пропановую кислоту. Полученное промежуточное соединение и хиноклидин-3-ол вводят во взаимодействие согласно общей процедуре I, и получают названное в заголовке соединение.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,74 (д, $J=9,0$ Гц, 2H), 7,42 (д, $J=9,0$ Гц, 2H), 7,02-6,99 (м, 4H), 6,15 (с, 1H), 5,13 (с, 1H), 4,67-4,64 (м, 1H), 3,19-2,70 (м, 9H), 1,97-1,38 (м, 11H) м.д.

^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 167,6, 160,2, 154,6, 154,4, 142,8, 129,1, 128,8, 126,4, 119,3, 117,8, 71,0, 55,5, 54,9, 47,2, 46,3, 30,9, 29,6, 26,8, 25,3, 24,4, 19,5 м.д.

Чистота по ЖХМС >99% (214 и 254 нм); время удерживания 1,75 мин; ($\text{M}+\text{H}^+$) 438,3.

Пример 292.

1-Азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил-2-(4-(4-(метилкарбамоил)фенокси)фенил)пропан-2-илкарбамат.

С использованием общей процедуры I и введения во взаимодействие 2-метил-2-(4-(4-(метилкарбамоил)фенокси)фенил)-2-метилпропановой кислоты (полученной так, как описано в примере 291) и промежуточного соединения 3 получают названное в заголовке соединение.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,75-7,73 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,41-7,40 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,00-6,98 (м, 4H), 6,17 (шир.с, 1H), 5,09 (с, 1H), 4,81-4,77 (м, 1H), 3,11-2,73 (м, 9H), 2,10-1,521 (м, 13H) м.д.

^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 167,6, 160,2, 154,5, 143,0, 129,1, 128,7, 126,4, 119,3, 117,8, 78,2, 54,8, 51,7, 48,2, 45,0, 33,6, 30,6, 29,7, 26,8, 24,8, 22,2 м.д.

Чистота по ЖХМС >99% (214 и 254 нм); время удерживания 1,19 мин; ($\text{M}+\text{H}^+$) 452,2.

Пример 293.

N-Метил-4-(4-(2-(3-(3-метилхиноклидин-3-ил)уреидо)пропан-2-ил)фенокси)бензамид.

С использованием общей процедуры I и введения во взаимодействие 2-метил-2-(4-(4-(диметилкарбамоил)фенокси)фенил)пропановой кислоты (полученной так, как описано в примере 291) и промежуточного соединения 1 получают названное в заголовке соединение.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,77-7,75 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,53-7,51 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,06-7,00 (м, 4H), 6,15 (шир.с, 1H), 4,73 (шир.с, 1H), 4,12 (шир.с, 1H), 3,03-3,02 (д, $J=5,0$ Гц, 3H), 2,79-2,52 (м, 6H), 1,86-1,64 (м, 8H), 1,49-1,22 (м, 6H) м.д.

^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 167,5, 159,9, 156,8, 155,3, 142,1, 129,4, 128,8, 127,2, 119,7, 118,0, 63,6,

54,5, 52,2, 46,5, 46,3, 30,8, 30,7, 30,3, 26,9, 24,9, 23,0, 22,3 м.д.

Чистота по ЖХМС >99% (214 и 254 нм); время удерживания 1, 18 мин; (M+H⁺) 451,2.

Пример 294.

N-Метил-4-(4-(2-(3-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)уреидо)пропан-2-ил)фенокси)бензамид.

С использованием общей процедуры I и введения во взаимодействие 2-метил-2-(4-(4-(диметилкарбамоил)фенокси)фенил)пропановой кислоты (полученной так, как описано в примере 291) и промежуточного соединения 5 получают названное в заголовке соединение.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,77-7,75 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,55-7,53 (д, J=9,0 Гц, 2H), 7,07-7,05 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,03-7,01 (д, J=9,0 Гц, 2H), 6,17 (м, 1H), 4,67 (с, 1H), 4,03 (с, 1H), 3,03-3,02 (д, J=4,5 Гц, 3H), 2,95-2,83 (м, 4H), 2,58-2,38 (м, 2H), 2,19 (м, 1H), 1,75-1,51 (м, 10H), 1,42-1,19 (м, 5H) м.д.

¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 167,5, 159,8, 156,8, 155,5, 142,0, 129,5, 128,8, 127,2, 119,7, 118,1, 58,7, 54,4, 52,8, 48,2, 45,4, 39,5, 36,5, 31,3, 29,8, 26,9, 26,0, 24,3, 23,8 м.д.

Чистота по ЖХМС >96% (214 и 254 нм); время удерживания 1,19 мин; (M+H⁺) 465,2.

Пример 295.

(Хинуклидин-3-ил)-2-(3-(3-(метилкарбамоил)фенокси)фенил)пропан-2-илкарбамат.

Заменяя морфолин на гидрохлорид метиламина, используют последовательность реакций, описанную в примере 276, и получают 2-метил-2-(3-(3-(метилкарбамоил)фенокси)фенил)пропановую кислоту. Полученное промежуточное соединение и хинуклидин-3-ол вводят во взаимодействие согласно общей процедуре I, и получают названное в заголовке соединение.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,47 (с, 1H), 7,60-7,59 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,47-7,44 (м, 2H), 7,33 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,15-7,09 (м, 2H), 6,98-6,83 (м, 2H), 4,40 (м, 1H), 2,98-2,37 (м, 9H), 1,76-1,24 (м, 11H) м.д.

¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 167,9, 157,8, 156,2, 154,6, 149,1, 136,6, 129,9, 121,8, 121,2, 120,6, 117,7, 116,4, 115,7, 115,5, 71,0, 55,3, 47,2, 46,4, 29,7, 26,8, 25,3, 24,4, 19,4 м.д.

Чистота по ЖХМС >99% (214 и 254 нм); время удерживания 1,20 мин; (M+H⁺) 438,3.

Пример 296.

N-Метил-3-(3-(2-(3-(3-метилхинуклидин-3-ил)уреидо)пропан-2-ил)фенокси)бензамид.

С использованием общей процедуры I и введения во взаимодействие 2-метил-2-(3-(3-(метилкарбамоил)фенокси)фенил)пропановой кислоты (полученной так, как описано в примере 295) и промежуточного соединения I получают названное в заголовке соединение.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,60-7,59 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,42 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,36 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,26-7,13 (м, 5H), 6,90-6,88 (д, J=7,5 Гц, 1H), 4,78 (шир.с, 1H), 4,23 (шир.с, 1H), 2,95-2,94 (д, J=4,5 Гц, 3H), 2,69-2,32 (м, 6H), 1,95 (м, 2H), 1,64 (с, 3H), 1,60 (с, 3H), 1,45-1,41 (м, 2H), 1,33 (с, 3H), 1,24-1,18 (м, 1H) м.д.

¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 167,8, 157,2, 156,9, 156,9, 149,4, 136,7, 130,2, 130,0, 122,4, 121,8, 120,9, 117,4, 116,6, 116,2, 63,7, 54,8, 52,0, 46,7, 46,1, 30,8, 30,3, 29,8, 26,9, 24,7, 22,9, 22,2 м.д.

Чистота по ЖХМС >99% (214 и 254 нм); время удерживания 1,79 мин; (M+H⁺) 451,3.

Пример 297.

N-Метил-3-(3-(2-(3-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)уреидо)пропан-2-ил)фенокси)бензамид.

С использованием общей процедуры I и введения во взаимодействие 2-метил-2-(3-(3-(метилкарбамоил)фенокси)фенил)пропановой кислоты (полученной так, как описано в примере 295) и промежуточного соединения 5 получают названное в заголовке соединение.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,69-7,67 (м, 2H), 7,44 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,37-7,33 (м, 2H), 7,24-7,21 (м, 3H), 6,90-6,88 (дд, J=8,0 & 2,0 Гц, 1H), 4,82 (с, 1H), 4,31 (с, 1H), 2,91-2,81 (м, 7H), 2,48-2,18 (м, 2H), 1,76-1,49 (м, 9H), 1,37-1,22 (м, 7H) м.д.

¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 167,7, 157,2, 156,9, 156,6, 149,3, 136,5, 130,3, 130,2, 122,9, 122,0, 120,5, 117,0, 117,0, 115,7, 58,4, 54,8, 52,8, 49,0, 44,7, 39,3, 36,4, 32,1, 28,7, 27,0, 26,4, 24,5, 23,8 м.д.

Чистота по ЖХМС >98% (214 и 254 нм); время удерживания 1,74 мин; (M+H⁺) 465,4.

Пример 298.

1-Азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)-2-(3-(3-(метилкарбамоил)фенокси)фенил)пропан-2-илкарбамат.

С использованием общей процедуры I и введения во взаимодействие 2-метил-2-(3-(3-(метилкарбамоил)фенокси)фенил)пропановой кислоты (полученной так, как описано в примере 295) и промежуточного соединения 3 получают названное в заголовке соединение.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,55-7,54 (м, 1H), 7,41-7,35 (м, 2H), 7,19-6,78 (м, 6H), 5,10 (с, 1H), 4,65 (м, 1H), 3,04-2,70 (м, 9H), 1,96-1,43 (м, 13H) м.д.

¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 167,7, 158,0, 156,0, 154,3, 149,1, 136,4, 129,9, 121,7, 121,1, 120,7, 117,8, 116,8, 115,2, 78,2, 55,2, 51,5, 47,9, 44,9, 33,4, 30,4, 29,8, 29,7, 26,8, 24,6, 21,9 м.д.

Чистота по ЖХМС >97% (214 и 254 нм); время удерживания 1,77 мин; (M+H⁺) 452,3.

Пример 299.

1-Азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)-2-(4-(4-(пиперидин-1-карбонил)фенокси)фенил)пропан-2-илкарбамат.

Заменяя этил-2-(3-бромфенил)-2-метилпропаноат на этил-2-(4-бромфенил)-2-метилпропаноат, 3-гидроксибензойную кислоту на 4-гидроксибензойную кислоту и морфолин на пиперидин, используют последовательность реакций, описанную в примере 276, и получают 2-метил-2-(4-(4-(пиперидин-1-карбонил)фенокси)фенил)пропановую кислоту. Полученное промежуточное соединение и промежуточное соединение 3 вводят во взаимодействие согласно общей процедуре I, и получают названное в заголовке соединение.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,39-7,37 (м, 4H), 7,00-6,97 (м, 4H), 5,11 (с, 1H), 4,80-4,76 (м, 1H), 3,70-3,41 (м, 4H), 3,09-2,72 (м, 6H), 2,16 (м, 1H), 2,04-1,55 (м, 18H) м.д.

¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 169,9, 158,4, 154,9, 154,2, 142,7, 131,0, 128,8, 126,4, 119,0, 118,1, 78,4, 54,8, 51,7, 49,0, 48,1, 45,0, 43,3, 33,6, 30,6, 29,6, 26,3, 25,9, 24,8, 24,6, 22,1 м.д.

Чистота по ЖХМС >96% (214 и 254 нм); время удерживания 1,49 мин; (M+H⁺) 506,3.

Пример 300.

1-(4-Метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)-3-(2-(4-(4-(пиперидин-1-карбонил)фенокси)фенил)пропан-2-ил)мочевина.

С использованием общей процедуры I и введения во взаимодействие 2-метил-2-(4-(4-(пиперидин-1-карбонил)фенокси)фенил)пропановой кислоты (полученной так, как описано в примере 299) и промежуточного соединения 5 получают названное в заголовке соединение.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,48-7,47 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,39-7,37 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,02-6,99 (м, 4H), 4,94 (с, 1H), 4,29 (с, 1H), 3,69-3,39 (м, 4H), 2,93-2,43 (м, 6H), 2,17 (м, 1H), 1,70-1,35 (м, 21H) м.д.

¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 169,9, 158,2, 156,9, 155,6, 142,2, 131,2, 128,8, 127,0, 119,3, 118,3, 58,6, 54,4, 52,8, 48,9, 48,2, 45,4, 43,0, 39,4, 36,5, 31,0, 30,0, 26,2, 26,0, 24,5, 24,3, 23,8 м.д.

Чистота по ЖХМС >97% (214 и 254 нм); время удерживания 1,34 мин; (M+H⁺) 519,3.

Пример 301.

1-Азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)-2-(4-(4-(4,4-дифторпиперидин-1-карбонил)фенокси)фенил)пропан-2-илкарбамат.

Заменяя этил-2-(3-бромфенил)-2-метилпропаноат на этил-2-(4-бромфенил)-2-метилпропаноат, 3-гидроксибензойную кислоту на 4-гидроксибензойную кислоту и морфолин на 4,4-дифторпиперидин, используют последовательность реакций, описанную в примере 276, и получают 2-(4-(4-(4,4-дифторпиперидин-1-карбонил)фенокси)фенил)-2-метилпропановую кислоту. Полученное соединение и промежуточное соединение 3 вводят во взаимодействие согласно общей процедуре I, и получают названное в заголовке соединение.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,40-7,38 (м, 4H), 7,02-6,91 (м, 4H), 5,19 (с, 1H), 4,80-4,78 (м, 1H), 3,84-3,73 (м, 4H), 3,22-2,75 (м, 6H), 2,17-1,47 (м, 17H) м.д.

¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 170,2, 159,1, 154,6, 153,9, 142,8, 129,5, 129,0, 126,4, 121,5 (т, J=241 Гц), 119,2, 118,1, 78,0, 54,9, 51,2, 47,7, 45,1, 34,4, 33,0, 29,5, 23,7, 20,9 м.д.

Чистота по ЖХМС >98% (214 и 254 нм); время удерживания 1,92 мин; (M+H⁺) 542,4.

Пример 302.

1-(2-(4-(4-(4,4-Дифторпиперидин-1-карбонил)фенокси)фенил)пропан-2-ил)-3-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)мочевина.

С использованием общей процедуры I и введения во взаимодействие 2-(4-(4-(4,4-дифторпиперидин-1-карбонил)фенокси)фенил)-2-метилпропановой кислоты (полученной так, как описано в примере 301) и промежуточного соединения 5 получают названное в заголовке соединение.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,49-7,47 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,40-7,38 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,01-6,99 (м, 4H), 5,09 (с, 1H), 4,44 (с, 1H), 3,82-3,71 (м, 4H), 2,95-2,52 (м, 6H), 2,20-1,97 (м, 5H), 1,74-1,23 (м, 15H) м.д.

¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 170,2, 158,9, 156,9, 155,2, 142,6, 129,7, 129,0, 127,1, 121,4 (т, J=241 Гц), 119,5, 118,3, 58,5, 54,4, 52,8, 48,3, 45,2, 39,1, 36,4, 34,2, 31,0, 30,0, 26,1, 24,1, 23,6 м.д.

Чистота по ЖХМС >99% (214 и 254 нм); время удерживания 1,84 мин; (M+H⁺) 555,4.

Пример 303.

1-(2-(4-(4-(3,3-Дифторазетидин-1-карбонил)фенокси)фенил)пропан-2-ил)-3-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)мочевина.

Заменяя этил-2-(3-бромфенил)-2-метилпропаноат на этил-2-(4-бромфенил)-2-метилпропаноат, 3-гидроксибензойную кислоту на 4-гидроксибензойную кислоту и морфолин на гидрохлорид 3,3-дифторазетидина, используют последовательность реакций, описанную в примере 276, и получают 2-(4-(4-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)фенокси)фенил)-2-метилпропановую кислоту. Полученное соединение и промежуточное соединение 5 вводят во взаимодействие согласно общей процедуре I, и получают названное в заголовке соединение.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,66-7,63 (м, 2H), 7,55-7,53 (д, J=9,0 Гц, 2H), 7,06-7,01 (м, 4H), 4,56 (т, J=12,0 Гц, 4H), 3,08-2,76 (м, 5H), 2,31 (м, 1H), 1,79-1,61 (м, 11H), 1,44-1,27 (м, 6H) м.д.

^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 187,9, 170,2, 160,4, 156,7, 154,9, 130,1, 127,2, 126,6, 119,9, 117,9, 115,3, 71,6, 58,4, 54,4, 52,9, 48,6, 45,0, 36,2, 31,1, 30,0, 26,1, 23,0 м.д.

Чистота по ЖХМС >98% (214 и 254 нм); время удерживания 1,30 мин; $(\text{M}+\text{H}^+)$ 527,3.

Пример 304.

Хинуклидин-3-ил-2-(4-(4-фенилпиперазин-1-карбонил)фенил)пропан-2-илкарбамат.

К раствору 2-(4-бромфенил)пропан-2-амина (1,00 г, 4,67 ммоль) в метиленхлориде (10 мл) при перемешивании добавляют ди-трет-бутилдикарбонат (6,10 г, 27,9 ммоль) и триэтиламин (1,3 мл, 9,3 ммоль). Смесь перемешивают в течение ночи и затем концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией на диоксиде кремния с использованием градиента смесей гексан/этилацетат, и получают трет-бутил(2-(4-бромфенил)пропан-2-ил)карбамат в виде светло-желтого твердого вещества (1,25 г, 85%). К раствору полученного соединения (1,80 г, 5,75 ммоль) в тетрагидрофуране (320 мл) при перемешивании и охлаждении (-78°C) добавляют 1,6 М раствор н-бутиллития в гексане (5,4 мл, 8,6 ммоль). После перемешивания при -78°C в течение 1 ч через реакционную смесь медленно барботируют газ диоксид углерода в течение 1,5 ч. Затем смесь нагревают до -10°C , гасят, добавляя воду, и обрабатывают этилацетатом и водой. Водную фазу подкисляют, добавляя 1н. соляную кислоту, и экстрагируют этилацетатом. Объединенные экстракты сушат (Na_2SO_4) и концентрируют, и получают 4-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропан-2-ил)бензойную кислоту в виде белого твердого вещества (1,20 г, 75%). К раствору полученного промежуточного соединения (1,20 г, 4,30 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) при перемешивании добавляют карбонилдиимидазол (1,05 г, 6,44 ммоль) и, 1 часом позднее, 1-фенилпиперазин (1,05 г, 6,44 ммоль). Реакционную смесь перемешивают еще в течение 2 ч, затем разбавляют этилацетатом и промывают, в указанном порядке, водным раствором лимонной кислоты, водой и водным раствором карбоната натрия. Органический слой сушат (Na_2SO_4) и концентрируют. Сырой материал очищают флэш-хроматографией на диоксиде кремния с использованием градиента смесей гексан/этилацетат, и получают трет-бутил(2-(4-(4-фенилпиперазин-1-карбонил)фенил)пропан-2-ил)карбамат в виде белого твердого вещества (1,23 г, 68%). К раствору полученного соединения (1,20 г, 2,84 ммоль) в метиленхлориде (8 мл) при перемешивании добавляют трифторуксусную кислоту (5 мл). Через 5 ч реакционную смесь концентрируют и обрабатывают 4н. водным раствором гидроксида натрия и этилацетатом. Органический слой объединяют с другими этилацетатными экстрактами, промывают рассолом, сушат (Na_2SO_4) и концентрируют, и получают (4-(2-аминопропан-2-ил)фенил)(4-фенилпиперазин-1-ил)метанол в виде белого твердого вещества (0,850 г, 93%). К суспензии полученного промежуточного соединения (0,200 г, 0,618 ммоль) в воде (3 мл) и концентрированной соляной кислоте (0,3 мл) при перемешивании добавляют толуол (3 мл). Смесь охлаждают (0°C) и обрабатывают, одновременно в течение 1 ч, раствором трифосгена (0,275 г, 0,928 ммоль) в толуоле (3 мл) и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (5 мл). По окончании добавления реакционную смесь перемешивают еще в течение 30 мин, и затем верхний толуольный слой удаляют и сушат (Na_2SO_4). В то же время раствор хинуклидин-3-ола (0,200 г, 0,573 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл) при перемешивании обрабатывают гидридом натрия (60% дисперсия в минеральном масле; 0,046 г, 1,15 ммоль). Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч и затем добавляют к раствору сырого изоцианата в толуоле. Реакционную смесь перемешивают в течение ночи, реакцию гасят, добавляя водный раствор хлорида аммония (10 мл), и смесь экстрагируют смесью хлороформ/изопропанол, 4:1 (об./об.). Объединенные экстракты сушат (Na_2SO_4) и концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией с обращенной фазой на диоксиде кремния, и получают названное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (0,110 г, 37%).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,48-7,42 (м, 4H), 7,32-7,28 (м, 2H), 6,96-6,91 (м, 3H), 5,18 (с, 1H), 4,65-4,63 (м, 1H), 3,94-3,64 (м, 4H), 3,20-2,71 (м, 9H), 2,32-1,86 (м, 3H), 1,68-1,42 (м, 9H) м.д.

^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 170,3, 154,5, 150,9, 148,9, 133,8, 129,2, 127,3, 125,0, 120,6, 116,7, 71,1, 55,6, 55,2, 49,7, 47,3, 46,4, 42,2, 29,6, 25,4, 24,5, 19,5 м.д.

Чистота по ЖХМС >99% (214 и 254 нм); время удерживания 1,25 мин; $(\text{M}+\text{H}^+)$ 477,2.

Пример 305.

N-(2-(4-(4-(Метилкарбамоил)феноксифенил)пропан-2-ил)-1,4-дизабицикло[3.2.2]нонан-4-карбоксамид.

Заменяя хинуклидин-3-ол на промежуточное соединение 3, используют последовательность реакций, описанную в примере 304, и получают названное в заголовке соединение.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,47-7,46 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,43-7,41 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,32-7,29 (м, 2H), 6,96-6,91 (м, 3H), 5,11 (с, 1H), 4,80-4,77 (м, 1H), 3,94-3,65 (м, 4H), 3,25-2,76 (м, 10H), 2,07-1,55 (м, 13H) м.д.

^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 170,4, 154,1, 150,9, 149,0, 133,7, 129,3, 127,3, 125,0, 120,6, 116,7, 78,4, 55,1, 51,7, 50,0, 48,2, 45,0, 42,2, 33,6, 30,6, 29,7, 29,5, 24,8, 22,1 м.д.

Чистота по ЖХМС >98% (214 и 254 нм); время удерживания 1,25 мин; $(\text{M}+\text{H}^+)$ 491,2.

Пример 306.

1-(3-Этилхинуклидин-3-ил)-3-(2-(4-(4-фенилпиперазин-1-карбонил)фенил)пропан-2-ил)мочевина.

Заменяя хинуклидин-3-ол на промежуточное соединение 2, используют последовательность реак-

ций, описанную в примере 304, и получают названное в заголовке соединение.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,52-7,50 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,43-7,42 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,32-7,29 (м, 2H), 6,96-6,92 (м, 3H), 5,11 (с, 1H), 4,54 (шир.с, 1H), 3,94-3,63 (м, 4H), 3,27-3,13 (м, 4H), 2,77-2,69 (м, 6H), 2,03-1,80 (м, 3H), 1,69-1,30 (м, 10H), 0,73 (т, J=7,0 Гц, 3H) м.д.

¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 170,2, 156,6, 150,8, 149,4, 133,9, 129,3, 127,4, 125,6, 120,7, 116,8, 62,9, 54,7, 49,7, 47,7, 46,7, 46,6, 42,2, 30,5, 28,1, 22,6, 22,3, 8,0 м.д.

Чистота по ЖХМС >99% (214 и 254 нм); время удерживания 1,16 мин; (M+H⁺) 504,3.

Пример 307.

Хинуклидин-3-ил-2-(4-(6-(2-метоксиэтокси)пиридин-3-ил)фенил)пропан-2-илкарбамат.

К раствору 5-бромпиридин-2-ола (3,00 г, 17,2 ммоль) в N,N-диметилформамиде (30 мл) при перемешивании добавляют 1-хлор-2-метоксиэтан (2,45 г, 26,0 ммоль) и карбонат калия (4,80 г, 34,7 ммоль). Реакционную смесь греют ночью при 90°C в течение 8 ч, охлаждают до комнатной температуры и разбавляют водой. Смесь экстрагируют этилацетатом, и объединенные экстракты сушат (Na₂SO₄) и концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией на диоксиде кремния с использованием градиента смесей гексан/этилацетат, и получают 5-бром-2-(2-метоксиэтокси)пиридин в виде светло-желтого твердого вещества (1,70 г, 43%). Полученное соединение и этил-2-метил-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропаноат вводят во взаимодействие согласно общей процедуре F, и получают этил-2-(4-(6-(2-метоксиэтокси)пиридин-3-ил)фенил)-2-метилпропаноат. К раствору полученного промежуточного соединения (0,800 г, 2,43 ммоль) в смеси вода/метанол, 1:1 (об./об.; 10 мл) при перемешивании добавляют твердый гидроксид натрия (0,300 г, 7,50 ммоль). После нагревания при 88°C в течение 2 ч реакционную смесь концентрируют и растворяют в воде. Раствор подкисляют (pH ~6) 1н. соляной кислотой и экстрагируют этилацетатом. Объединенные экстракты промывают рассолом, сушат (Na₂SO₄) и концентрируют, и получают 2-(4-(6-(2-метоксиэтокси)пиридин-3-ил)фенил)-2-метилпропановую кислоту в виде желтого твердого вещества (0,600 г, 78%). Полученное соединение используют без очистки и вводят во взаимодействие с хинуклидин-3-олом согласно общей процедуре I, и получают названное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,63-7,61 (дд, J=9,0 Гц & 2,0 Гц, 1H), 7,57-7,57 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,47-7,45 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,39-7,37 (д, J=8,0 Гц, 2H), 6,66-6,64 (д, J=9,0 Гц, 1H), 5,20 (с, 1H), 4,64-4,63 (м, 1H), 4,19 (т, J=5,0 Гц, 1H), 3,71 (т, J=5,0 Гц, 1H), 3,34 (с, 1H), 3,17-2,62 (м, 6H), 2,18-1,40 (м, 10H) м.д.

¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 161,9, 154,4, 146,0, 139,4, 136,3, 134,9, 125,8, 125,5, 120,5, 119,2, 71,0, 70,4, 59,0, 55,6, 55,0, 50,0, 47,4, 46,4, 30,9, 29,6, 25,4, 24,6, 19,5 м.д.

Чистота по ЖХМС >96% (214 и 254 нм); время удерживания 1,66 мин; (M+H⁺) 440,3.

Пример 308.

Хинуклидин-3-ил-2-(4-(5-(2-метоксиэтокси)пиридин-2-ил)фенил)пропан-2-илкарбамат.

К раствору 6-хлорпиридин-3-ола (3,00 г, 23,0 ммоль) в N,N-диметилформамиде (30 мл) при перемешивании добавляют 1-хлор-2-метоксиэтан (3,30 г, 34,5 ммоль), карбонат калия (6,40 г, 46,0 ммоль) и иодид калия (0,200 г, 1,20 ммоль). Реакционную смесь греют в течение ночи при 100°C, охлаждают до комнатной температуры и разбавляют водой. Смесь экстрагируют этилацетатом, и объединенные экстракты промывают рассолом, сушат (Na₂SO₄) и концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией на диоксиде кремния с использованием градиента смесей гексан/этилацетат, и получают 2-хлор-5-(2-метоксиэтокси)пиридин в виде желтого масла (3,80 г, 88%). Полученное соединение (0,570 г, 3,00 ммоль), этил-2-метил-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропаноат (1,10 г, 3,60 ммоль), карбонат калия (1,20 г, 8,68 ммоль), [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (0,110 г, 0,150 ммоль) и смесь 1,4-диоксан/вода, 5:1 (об./об.; 3 мл) загружают в микроволновый реактор. Реакционную смесь перемешивают и греют (130°C) при облучении микроволнами в течение 2 ч. После охлаждения реакционную смесь разбавляют водой и экстрагируют этилацетатом. Объединенные экстракты промывают рассолом, сушат (Na₂SO₄) и концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией на диоксиде кремния с использованием элюента смеси гексан/этилацетат, и получают этил-2-(4-(5-(2-метоксиэтокси)пиридин-2-ил)фенил)-2-метилпропаноат в виде желтого твердого вещества (0,520 г, 52%). К раствору полученного промежуточного соединения (0,520 г, 1,58 ммоль) в смеси воды (3 мл), метанола (4 мл) и тетрагидрофурана (4 мл) при перемешивании добавляют твердый гидроксид натрия (0,253 г, 6,32 ммоль). После перемешивания в течение ночи реакционную смесь концентрируют и растворяют в воде. Раствор подкисляют (pH ~6) 1н. соляной кислотой и экстрагируют этилацетатом. Объединенные экстракты промывают рассолом, сушат (Na₂SO₄) и концентрируют, и получают 2-(4-(5-(2-метоксиэтокси)пиридин-2-ил)фенил)-2-метилпропановую кислоту в виде белого твердого вещества (0,500 г, 100%). Полученное соединение используют без очистки и вводят во взаимодействие с хинуклидин-3-олом согласно общей процедуре I, и получают названное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,33-8,32 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,82-7,80 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,57-7,55 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,41-7,40 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,22-7,20 (м, 1H), 5,24 (с, 1H), 4,55 (м, 1H), 4,13 (т, J=4,5 Гц, 2H), 3,71 (т, J=4,5 Гц, 2H), 3,39 (с, 3H), 3,09-1,97 (м, 7H), 1,90-0,99 (м, 10H) м.д.

^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 154,5, 154,0, 150,0, 147,1, 137,5, 137,4, 126,4, 125,1, 122,1, 120,6, 70,9, 67,8, 59,3, 55,6, 55,1, 47,4, 46,4, 29,7, 29,5, 29,2, 25,4, 19,5 м.д.

Чистота по ЖХМС >96% (214 и 254 нм); время удерживания 1,09 мин; ($\text{M}+\text{H}^+$) 440,2.

Пример 309.

Хинуклидин-3-ил-2-(3-(5-(2-метоксиэтокси)пиридин-2-ил)фенил)пропан-2-илкарбамат.

Заменяя этил-2-метил-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропаноат на этил-2-метил-2-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропаноат, используют последовательность реакций, описанную в примере 304, и получают 2-(3-(5-(2-метоксиэтокси)пиридин-2-ил)фенил)-2-метилпропановую кислоту. Полученное соединение вводят во взаимодействие с хинуклидин-3-олом согласно общей процедуре I, и получают названное в заголовке соединение.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,41-8,41 (д, $J=3,0$ Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,75-7,74 (д, $J=11,5$ Гц, 1H), 7,65-7,63 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,43-7,39 (м, 2H), 7,31-7,29 (дд, $J=9,0$ Гц & 3,0 Гц, 1H), 5,20 (с, 1H), 4,62 (с, 1H), 4,21 (т, $J=4,5$ Гц, 2H), 3,79 (т, $J=4,5$ Гц, 2H), 3,48 (с, 3H), 3,17-2,45 (м, 6H), 2,03-0,99 (м, 11H) м.д.

^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 154,1, 150,4, 148,3, 147,5, 139,2, 137,5, 128,7, 124,8, 123,0, 122,2, 121,0, 70,9, 67,8, 59,3, 55,6, 55,4, 47,4, 46,4, 46,3, 29,5, 29,3, 25,4, 24,6, 19,5 м.д.

Чистота по ЖХМС >99% (214 и 254 нм); время удерживания 1,89 мин; ($\text{M}+\text{H}^+$) 440,3.

Пример 310.

1-Азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил-2-(4-(5-(2-метоксиэтокси)пиридин-2-ил)фенил)пропан-2-илкарбамат.

С использованием общей процедуры I и введения во взаимодействие 2-(4-(5-(2-метоксиэтокси)пиридин-2-ил)фенил)-2-метилпропановой кислоты (полученной так, как описано в примере 308) и промежуточное соединение 3 получают названное в заголовке соединение.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,40-8,40 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,89-7,87 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,64-7,62 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,48-7,46 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,30-7,27 (м, 1H), 5,20 (с, 1H), 4,79-4,76 (м, 1H), 4,20 (т, $J=4,4$ Гц, 2H), 3,78 (т, $J=4,4$ Гц, 2H), 3,46 (с, 3H), 3,07-2,71 (м, 6H), 2,37 (м, 1H), 2,03-1,52 (м, 12H) м.д.

^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 154,3, 154,0, 150,1, 147,2, 137,5, 137,4, 126,3, 125,2, 122,2, 120,6, 78,2, 70,9, 67,8, 59,3, 55,0, 51,7, 48,2, 45,1, 30,6, 29,4, 24,8, 22,2 м.д.

Чистота по ЖХМС >99% (214 и 254 нм); время удерживания 1,10 мин; ($\text{M}+\text{H}^+$) 454,2.

Пример 311.

1-Азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил-2-(3-(5-(2-метоксиэтокси)пиридин-2-ил)фенил)пропан-2-илкарбамат.

С использованием общей процедуры I и введения во взаимодействие 2-(3-(5-(2-метоксиэтокси)пиридин-2-ил)фенил)-2-метилпропановой кислоты (полученной так, как описано в примере 309) и промежуточное соединение 3 получают названное в заголовке соединение.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,41-8,41 (д, $J=3,0$ Гц, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,75-7,74 (м, 1H), 7,65-7,63 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,41-7,40 (м, 2H), 7,31-7,29 (м, 1H), 5,16 (с, 1H), 4,77 (м, 1H), 4,22 (т, $J=4,5$ Гц, 2H), 3,80 (т, $J=4,5$ Гц, 2H), 3,48 (с, 3H), 3,10-2,62 (м, 6H), 2,16-1,53 (м, 13H) м.д.

^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 154,3, 154,1, 150,4, 147,6, 146,5, 139,1, 137,5, 128,7, 124,774, 123,056, 122,156, 120,914, 77,938, 70,896, 67,819, 59,309, 55,355, 51,605, 48,1, 45,1, 33,5, 30,4, 29,4, 24,6, 22,0 м.д.

Чистота по ЖХМС >96% (214 и 254 нм); время удерживания 0,94 мин; ($\text{M}+\text{H}^+$) 454,3.

Пример 312.

Хинуклидин-3-ил-2-(3-(6-(3-метоксипропокси)пиридазин-3-ил)фенил)пропан-2-илкарбамат.

К раствору 3-метокси-1-пропанола (5,00 мл, 52 ммоль) в N,N-диметилформамиде (300 мл) при перемешивании добавляют гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле; 3,14 г, 78,4 ммоль). Через 2 ч добавляют 3,6-дихлорпиридазин (7,79 г, 52,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи, концентрируют и обрабатывают хлороформом и водой. Органический слой промывают водным раствором бикарбоната натрия, сушат (Na_2SO_4) и концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией на диоксиде кремния с использованием градиента смесей гексан/этилацетат, и получают 3-хлор-6-(3-метоксипропокси)пиридазин в виде бледно-желтого масла (8,05 г, 76%). Суспензию полученного соединения (1,77 г, 5,88 ммоль), этил-2-метил-2-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропаноата (1,77 г, 5,58 ммоль) и карбоната калия (4,90 г, 35,5 ммоль) в смеси N,N-диметилформамид/вода, 4:1 (об./об.; 75 мл) дезоксигенируют, барботируя азот через смесь в течение нескольких минут. Добавляют дихлорид бис-(трифенилфосфин)палладия(II) (0,089 г, 0,127 ммоль), и реакционную смесь греют при 100°C в течение 6 ч. После этого реакционную смесь концентрируют и обрабатывают водой и этилацетатом. Органический слой промывают водным раствором бикарбоната натрия и рассолом, сушат (Na_2SO_4) и концентрируют. Сырой материал очищают флэш-хроматографией на диоксиде кремния с использованием градиента смесей гексан/этилацетат, и получают этил-2-(3-(6-(3-метоксипропокси)пиридазин-3-ил)фенил)-2-метилпропаноат в виде бесцветного масла (1,58 г, 87%). К раствору полученного соединения (1,58 г, 4,41 ммоль) в смеси тетрагидрофуран/этанол/вода, 1:1:1 (об./об./об.; 30 мл) при перемешивании добавляют моногидрат гидроксида лития (0,925 г, 22,0 ммоль). После кипячения с обратным холодильником в течение ночи реакционную смесь

охлаждают и концентрируют. Остаток растворяют в воде и промывают диэтиловым эфиром. Водный слой обрабатывают 1,0н. соляной кислотой (22 мл) и экстрагируют этилацетатом. Объединенные экстракты сушат (Na_2SO_4) и концентрируют, и получают 2-(3-(6-(3-метоксипропокси)пиридазин-3-ил)фенил)-2-метилпропановую кислоту в виде бесцветного твердого вещества (1,41 г, 97%). Полученное соединение вводят во взаимодействие с хинуклидин-3-олом согласно общей процедуре Н, и получают названное в заголовке соединение в виде желтовато-коричневого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,20-7,99 (м, 2H), 7,91-7,76 (м, 1H), 7,67-7,34 (м, 3H), 7,30 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 4,53 (т, $J=6,4$ Гц, 2H), 4,47-4,34 (м, 1H), 3,51 (т, $J=6,2$ Гц, 2H), 3,27 (с, 3H), 3,11-2,15 (м, 6H), 2,13-1,10 (м, 13H) м.д.

^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO-d_6) δ 163,9, 154,8, 154,6, 149,0, 135,6, 128,6, 127,8, 125,8, 124,0, 122,8, 117,6, 70,0, 68,5, 64,1, 57,9, 55,3, 54,5, 46,9, 45,9, 29,4, 28,6, 25,2, 24,2, 19,2 м.д.

Чистота по УР-ЖХМС 97,8%, 98,7% (210 и 254 нм); время удерживания 0,76 мин; ($\text{M}+\text{H}^+$) 455,3.

Пример 313.

1-Азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил(2-(3-(6-(3-метоксипропокси)пиридазин-3-ил)фенил)пропан-2-ил)карбамат.

С использованием общей процедуры Н и введения во взаимодействие 2-(3-(6-(3-метоксипропокси)пиридазин-3-ил)фенил)-2-метилпропановой кислоты (полученной так, как описано в примере 312) и промежуточного соединения 3 получают названное в заголовке соединение.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,10 (д, $J=9,3$ Гц, 1H), 8,06 (шир.с, 1H), 7,98-7,74 (м, 1H), 7,53 (шир.с, 1H), 7,46-7,35 (м, 2H), 7,30 (д, $J=9,3$ Гц, 1H), 4,64-4,48 (м, 3H), 3,51 (т, $J=6,3$ Гц, 2H), 3,27 (с, 3H), 3,01-2,36 (м, 6H), 2,04 (квин., $J=6,4$ Гц, 2H), 1,97-1,28 (м, 13H) м.д.

^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO-d_6) δ 163,9, 154,8, 154,3, 149,0, 135,6, 128,5, 127,7, 125,8, 124,0, 122,8, 117,6, 77,1, 68,5, 64,1, 57,9, 54,4, 51,4, 47,7, 44,6, 33,4, 30,6, 29,6, 28,6, 24,7, 22,2 м.д.

Чистота по УР-ЖХМС >99,9%, 99,5% (210 и 254 нм); время удерживания 0,76 мин; ($\text{M}+\text{H}^+$) 469,4.

Пример 314.

N-(2-(3-(6-(3-Метоксипропокси)пиридазин-3-ил)фенил)пропан-2-ил)-1,4-диазабцикло[3.2.2]нонан-4-карбоксамид.

С использованием общей процедуры Н и введения во взаимодействие 2-(3-(6-(3-метоксипропокси)пиридазин-3-ил)фенил)-2-метилпропановой кислоты (полученной так, как описано в примере 312) и промежуточного соединения 6 получают названное в заголовке соединение.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,09 (д, $J=9,3$ Гц, 1H), 8,07-8,03 (м, 1H), 7,82-7,71 (м, 1H), 7,48-7,34 (м, 2H), 7,29 (д, $J=9,3$ Гц, 1H), 6,21 (шир.с, 1H), 4,53 (т, $J=6,5$ Гц, 2H), 4,22-4,14 (м, 1H), 3,61-3,44 (м, 4H), 3,27 (с, 3H), 2,96-2,67 (м, 6H), 2,04 (квин., $J=6,4$ Гц, 2H), 1,95-1,81 (м, 2H), 1,66-1,49 (м, 8H) м.д.

^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO-d_6) δ 163,9, 155,4, 155,0, 150,4, 135,3, 128,3, 127,7, 125,9, 123,5, 122,8, 117,6, 68,5, 64,1, 57,9, 57,5, 54,8, 46,6, 45,9, 41,5, 30,2, 28,6, 27,0 м.д.

Чистота по УР-ЖХМС >99,9%, 99,1% (210 и 254 нм); время удерживания 0,70 мин; ($\text{M}+\text{H}^+$) 454,4.

Пример 315.

Хинуклидин-3-ил(2-(3-(5-(3-метоксипропокси)пиразин-2-ил)фенил)пропан-2-ил)карбамат.

К раствору 3-метокси-1-пропанола (3,2 мл, 34 ммоль) в N,N-диметилформамиде (200 мл) при перемешивании добавляют гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле; 2,02 г, 50,6 ммоль). Через 30 мин добавляют 2,5-дихлорпиразин (5,03 г, 33,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи, концентрируют и обрабатывают этилацетатом и водой. Органический слой промывают водным раствором бикарбоната натрия и рассолом, сушат (Na_2SO_4) и концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией на диоксиде кремния с использованием градиента смесей гексан/этилацетат, и получают 2-хлор-5-(3-метоксипропокси)пиразин в виде бесцветного масла (4,47 г, 65%). Суспензию полученного соединения (1,00 г, 4,94 ммоль), этил-2-метил-2-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропаноата (1,73 г, 5,43 ммоль) и карбоната калия (4,78 г, 34,6 ммоль) в смеси N,N-диметилформамид/вода, 4:1 (об./об.; 75 мл) дезоксигенируют, барботируя азот через смесь в течение нескольких минут. Добавляют дихлорид бис-(трифенилфосфин)палладия(II) (0,087 г, 0,124 ммоль), и реакционную смесь греют при 100°C в течение 6 ч. После этого реакционную смесь концентрируют и обрабатывают этилацетатом и водой. Органический слой промывают водным раствором бикарбоната натрия и рассолом, сушат (Na_2SO_4) и концентрируют. Сырой материал очищают флэш-хроматографией на диоксиде кремния с использованием градиента смесей гексан/этилацетат, и получают этил-2-(3-(5-(3-метоксипропокси)пиразин-2-ил)фенил)-2-метилпропаноат в виде бесцветного масла (1,37 г, 77%). К раствору полученного соединения (1,37 г, 3,81 ммоль) в смеси тетрагидрофуран/этанол/вода, 1:1:1 (об./об./об.; 25 мл) при перемешивании добавляют моногидрат гидроксида лития (0,800 г, 19,1 ммоль). После кипячения с обратным холодильником в течение ночи реакционную смесь охлаждают и концентрируют. Остаток растворяют в воде и промывают диэтиловым эфиром. Водный слой обрабатывают 1,0н. соляной кислотой (19 мл) и экстрагируют этилацетатом. Объединенные экстракты сушат (Na_2SO_4) и концентрируют, и получают 2-(3-(5-(3-метоксипропокси)пиразин-2-ил)фенил)-2-метилпропановую кислоту в виде бесцветного твердого вещества (1,20 г, 95%). Полученное соединение

и хинуклидин-3-ол вводят во взаимодействие согласно общей процедуре Н, и получают названное в заголовке соединение в виде твердого вещества бледно-янтарного цвета.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,74 (д, J=1,3 Гц, 1H), 8,36 (шир.с, 1H), 8,03 (шир.с, 1H), 7,86-7,77 (м, 1H), 7,57 (шир.с, 1H), 7,49-7,32 (м, 2H), 4,44-4,35 (м, 3H), 3,49 (т, J=6,3 Гц, 2H), 3,26 (с, 3H), 3,06-2,23 (м, 6H), 2,00 (квин., J=6,4 Гц, 2H), 1,95-1,19 (м, 10H) м.д.

¹³С ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 158,9, 154,6, 149,1, 144,4, 137,5, 135,5, 134,2, 128,5, 125,2, 123,3, 122,3, 70,1, 68,5, 63,5, 57,9, 55,4, 54,5, 46,9, 45,9, 29,5, 28,6, 25,2, 24,2, 19,2 м.д.

Чистота по УР-ЖХМС >99,9%, 98,7% (210 и 254 нм); время удерживания 0,84 мин; (M+H⁺) 455,4.

Пример 316.

1-Азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил(2-(3-(5-(3-метоксипропокси)пиразин-2-ил)фенил)пропан-2-ил)карбамат.

С использованием общей процедуры Н и введения во взаимодействие 2-(3-(5-(3-метоксипропокси)пиразин-2-ил)фенил)-2-метилпропановой кислоты (полученной так, как описано в примере 315) и промежуточного соединения 3 получают названное в заголовке соединение.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,73 (д, J=1,3 Гц, 1H), 8,40-8,33 (м, 1H), 8,00 (шир.с, 1H), 7,85-7,76 (м, 1H), 7,52 (шир.с, 1H), 7,46-7,33 (м, 2H), 4,64-4,53 (с, 1H), 4,40 (т, J=6,5 Гц, 2H), 3,49 (т, J=6,3 Гц, 2H), 3,26 (с, 3H), 3,00-2,33 (м, 6H), 2,00 (квин., J=6,5 Гц, 2H), 1,95-1,26 (м, 13H) м.д.

¹³С ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 158,8, 154,2, 149,0, 144,5, 137,5, 135,5, 134,2, 128,5, 125,2, 123,3, 122,4, 77,1, 68,5, 63,5, 57,9, 54,4, 51,4, 47,9, 44,7, 33,5, 30,6, 29,7, 29,5, 28,6, 24,7, 22,2 м.д.

Чистота по УР-ЖХМС >99,9%, >99,9% (210 и 254 нм); время удерживания 0,85 мин; (M+H⁺) 469,4.

Пример 317.

N-(2-(3-(5-(3-Метоксипропокси)пиразин-2-ил)фенил)пропан-2-ил)-1,4-дизабицикло[3.2.2]нонан-4-карбоксамид.

С использованием общей процедуры Н и введения во взаимодействие 2-(3-(5-(3-метоксипропокси)пиразин-2-ил)фенил)-2-метилпропановой кислоты (полученной так, как описано в примере 315) и промежуточного соединения 6 получают названное в заголовке соединение.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,72 (д, J=1,4 Гц, 1H), 8,35 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,80-7,74 (м, 1H), 7,37 (д, J=4,8 Гц, 2H), 6,19 (шир.с, 1H), 4,39 (т, J=6,5 Гц, 2H), 4,18 (с, 1H), 3,49 (т, J=6,2 Гц, 4H), 3,26 (с, 3H), 3,04-2,66 (м, 6H), 2,00 (квин., J=6,4 Гц, 2H), 1,95-1,82 (м, 2H), 1,66-1,49 (м, 8H) м.д.

¹³С ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 158,8, 155,4, 150,4, 144,7, 137,4, 135,3, 134,1, 128,3, 125,2, 122,9, 122,4, 68,5, 63,5, 57,9, 57,6, 54,8, 46,7, 45,9, 41,5, 30,2, 28,6, 27,0 м.д.

Чистота по УР-ЖХМС 95,4%, 97,7% (210 и 254 нм); время удерживания 0,78 мин; (M+H⁺) 454,4.

Пример 318.

Хинуклидин-3-ил(2-(3-(6-этоксипиридазин-3-ил)фенил)пропан-2-ил)карбамат.

Заменяя 3-метокси-1-пропанол на этанол, используют последовательность реакций, описанную в примере 312, и получают названное в заголовке соединение.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,17-8,02 (м, 2H), 7,87-7,80 (м, 1H), 7,65-7,34 (м, 3H), 7,28 (д, J=9,3 Гц, 1H), 4,54 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 4,45-4,33 (м, 1H), 3,12-2,18 (м, 6H), 2,05-1,10 (м, 14H) м.д.

¹³С ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 163,9, 154,7, 154,6, 149,0, 135,6, 128,6, 127,7, 125,8, 124,0, 122,7, 117,6, 70,1, 62,7, 55,3, 54,5, 46,9, 45,9, 29,4, 25,2, 24,2, 19,2, 14,4 м.д.

Чистота по УР-ЖХМС >99,9%, 99,5% (210 и 254 нм); время удерживания 0,78 мин; (M+H⁺) 411,3.

Пример 319.

1-Азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил(2-(3-(6-этоксипиридазин-3-ил)фенил)пропан-2-ил)карбамат.

Заменяя 3-метокси-1-пропанол на этанол и хинуклидин-3-ол на промежуточное соединение 3, используют последовательность реакций, описанную в примере 312, и получают названное в заголовке соединение.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,10 (д, J=9,3 Гц, 1H), 8,07 (шир.с, 1H), 7,86-7,79 (м, 1H), 7,60-7,37 (м, 3H), 7,28 (д, J=9,3 Гц, 1H), 4,64-4,55 (м, 1H), 4,54 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 3,01-2,34 (м, 6H), 1,98-1,21 (м, 3H) м.д.

¹³С ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 163,9, 154,7, 154,2, 149,1, 135,6, 128,5, 127,7, 125,8, 123,9, 122,8, 117,5, 77,1, 62,7, 54,4, 51,4, 47,6, 44,7, 33,4, 30,6, 29,6, 24,7, 22,1, 14,4 м.д.

Чистота по УР-ЖХМС >99,9%, 99,4% (210 и 254 нм); время удерживания 0,79 мин; (M+H⁺) 425,3.

Пример 320.

Хинуклидин-3-ил(2-(4-(5-(3-метоксипропокси)пиразин-2-ил)фенил)пропан-2-ил)карбамат.

Заменяя этил-2-метил-2-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропаноат на этил-2-метил-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропаноат, используют последовательность реакций, описанную в примере 315, и получают названное в заголовке соединение.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,74 (д, J=1,2 Гц, 1H), 8,35 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,93 (д, J=7,9 Гц, 2H), 7,56 (шир.с, 1H), 7,45 (д, J=7,5 Гц, 2H), 4,55-4,30 (м, 3H), 3,49 (т, J=6,3 Гц, 2H), 3,26 (с, 3H), 3,08-2,24 (м, 6H), 2,00 (квин., J=6,4 Гц, 2H), 1,92-1,19 (м, 11H) м.д.

¹³С ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 158,8, 154,5, 148,9, 144,2, 137,3, 134,2, 133,7, 125,5, 125,2, 70,0, 68,5,

63,4, 57,9, 55,4, 54,3, 46,9, 45,9, 29,3, 28,6, 25,2, 24,2, 19,2 м.д.

Чистота по УР-ЖХМС >99,9%, >99,9% (210 и 254 нм); время удерживания 0,86 мин; (M+H⁺) 455,4.

Пример 321.

1-Азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил(2-(4-(5-(3-метоксипропокси)пиразин-2-ил)фенил)пропан-2-ил)карбамат.

Заменяя этил-2-метил-2-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропаноат на этил-2-метил-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропаноат и хинуклидин-3-ол на промежуточное соединение 3, используют последовательность реакций, описанную в примере 315, и получают названное в заголовке соединение.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,74 (д, J=1,2 Гц, 1H), 8,35 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,92 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,51 (шир.с, 1H), 7,43 (д, J=8,2 Гц, 2H), 4,65-4,55 (м, 1H), 4,39 (т, J=6,5 Гц, 2H), 3,49 (т, J=6,3 Гц, 2H), 3,26 (с, 3H), 3,01-2,41 (м, 6H), 2,00 (квин., J=6,4 Гц, 2H), 1,95-1,30 (м, 13H) м.д.

¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 158,8, 154,2, 148,9, 144,2, 137,3, 134,2, 133,6, 125,4, 125,3, 77,1, 68,5, 63,4, 57,9, 54,2, 51,4, 47,7, 44,6, 33,4, 30,6, 29,5, 28,6, 24,7, 22,2 м.д.

Чистота по УР-ЖХМС 98,8%, >99,9% (210 и 254 нм); время удерживания 0,87 мин; (M+H⁺) 469,4.

Пример 322.

N-(2-(4-(5-(3-Метоксипропокси)пиразин-2-ил)фенил)пропан-2-ил)-1,4-диазабцикло[3.2.2]нонан-4-карбоксамид.

Заменяя этил-2-метил-2-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропаноат на этил-2-метил-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропаноат и хинуклидин-3-ол на промежуточное соединение 6, используют последовательность реакций, описанную в примере 315, и получают названное в заголовке соединение.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,73 (д, J=1,4 Гц, 1H), 8,35 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,89 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,42 (д, J=8,5 Гц, 2H), 6,17 (с, 1H), 4,39 (т, J=6,5 Гц, 2H), 4,22-4,16 (м, 1H), 3,49 (т, J=6,2 Гц, 4H), 3,26 (с, 3H), 3,09-2,70 (м, 6H), 2,00 (квин., J=6,4 Гц, 2H), 1,94-1,82 (м, 2H), 1,65-1,49 (м, 8H) м.д.

¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 158,7, 155,4, 150,3, 137,2, 134,2, 133,1, 125,3, 125,2, 68,5, 63,4, 57,9, 57,5, 54,6, 46,6, 46,0, 41,5, 30,1, 28,6, 27,0 м.д.

Чистота по УР-ЖХМС >99,9%, >99,9% (210 и 254 нм); время удерживания 0,80 мин; (M+H⁺) 454,4.

Пример 323.

Хинуклидин-3-ил(2-(3-(5-(3-метоксипропокси)пиримидин-2-ил)фенил)пропан-2-ил)карбамат.

К раствору 2-хлорпиримидин-5-ола (5,04 г, 38,6 ммоль) в N,N-диметилформамиде (25 мл) при перемешивании добавляют 1-бром-3-метоксипропан (10,8 мл, 96,5 ммоль) и карбонат калия (12,26 г, 88,74 ммоль). Смесь греют при 60°C в течение ночи, концентрируют и обрабатывают этилацетатом и водным раствором бикарбоната натрия. Органический слой промывают рассолом, сушат (Na₂SO₄) и концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией на диоксиде кремния с использованием градиента смесей гексан/этилацетат, и получают 2-хлор-5-(3-метоксипропокси)пиримидин в виде белого твердого вещества (4,90 г, 63%). Полученное соединение и этил-2-метил-2-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропаноат вводят во взаимодействие согласно общей процедуре F, и получают этил-2-(3-(5-(3-метоксипропокси)пиримидин-2-ил)фенил)-2-метилпропаноат. К раствору полученного промежуточного соединения (1,93 г, 5,38 ммоль) в смеси тетрагидрофуран/этанол/вода, 1:1:1 (об./об./об.; 36 мл) при перемешивании добавляют моногидрат гидроксида лития (1,13 г, 16,9 ммоль). После кипячения с обратным холодильником в течение ночи реакционную смесь охлаждают и концентрируют. Остаток растворяют в воде и промывают диэтиловым эфиром. Водный слой обрабатывают 1,0н. соляной кислотой (27 мл) и экстрагируют этилацетатом. Объединенные экстракты сушат (Na₂SO₄) и концентрируют, и получают 2-(3-(5-(3-метоксипропокси)пиримидин-2-ил)фенил)-2-метилпропановую кислоту в виде бесцветного твердого вещества (1,49 г, 84%). Полученное соединение и хинуклидин-3-ол вводят во взаимодействие согласно общей процедуре H, и получают названное в заголовке соединение в виде не совсем белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,63 (шир.с, 2H), 8,36 (шир.с, 1H), 8,15-8,09 (м, 1H), 7,61 (шир.с, 1H), 7,50-7,37 (м, 2H), 4,44-4,35 (м, 1H), 4,24 (т, J=6,4 Гц, 2H), 3,50 (т, J=6,3 Гц, 2H), 3,26 (с, 3H), 3,07-2,23 (м, 6H), 2,00 (квин., J=6,4 Гц, 2H), 1,93-1,21 (м, 11H) м.д.

¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 156,4, 154,6, 151,4, 148,7, 144,0, 136,7, 128,3, 126,3, 124,7, 70,0, 68,2, 65,8, 58,0, 55,4, 54,4, 47,0, 45,9, 29,5, 28,8, 25,2, 24,2, 19,2 м.д.

Чистота по УР-ЖХМС 96,8%, 97,9% (210 и 254 нм); время удерживания 0,79 мин; (M+H⁺) 455,4.

Пример 324.

1-Азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил(2-(3-(5-(3-метоксипропокси)пиримидин-2-ил)фенил)пропан-2-ил)карбамат.

С использованием общей процедуры H и введения во взаимодействие 2-(3-(5-(3-метоксипропокси)пиримидин-2-ил)фенил)-2-метилпропановой кислоты (полученной так, как описано в примере 323) и промежуточного соединения 3 получают названное в заголовке соединение.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,63 (с, 2H), 8,34 (шир.с, 1H), 8,15-8,09 (м, 1H), 7,50 (шир.с, 1H),

7,46-7,36 (м, 2Н), 4,63-4,53 (м, 1Н), 4,24 (т, J=6,4 Гц, 2Н), 3,50 (т, J=6,3 Гц, 2Н), 3,26 (с, 3Н), 2,99-2,32 (м, 6Н), 2,01 (квин., J=6,6 Гц, 2Н), 1,96-1,29 (м, 11Н) м.д.

¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 156,5, 154,2, 151,4, 148,7, 144,0, 136,7, 128,2, 126,3, 124,6, 123,6, 77,1, 68,2, 65,8, 58,0, 54,3, 51,5, 47,7, 44,6, 33,4, 30,6, 29,7, 29,4, 28,8, 24,7, 22,2 м.д.

Чистота по УР-ЖХМС 96,8%, 98,2% (210 и 254 нм); время удерживания 0,80 мин; (M+H⁺) 469,4.

Пример 325.

1-(3-Этилхиноклидин-3-ил)-3-(4-(4-(2-метоксиэтил)фенил)-2-метилбут-3-ин-2-ил)мочевина.

К раствору 1-бром-4-(2-метоксиэтил)бензола (2,09 г, 9,73 ммоль) в диизопропиламин (10 мл) при перемешивании добавляют иодид меди(I) (0,185 г, 0,973 ммоль) и трет-бутил(2-метилбут-3-ин-2-ил)карбамат (2,14 г, 11,7 ммоль). Через смесь барботируют азот в течение нескольких минут, и затем добавляют дихлорид бис-(трифенилфосфин)палладия(II) (0,342 г, 0,487 ммоль).

Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение ночи, разбавляют этилацетатом и водой и фильтруют через слой целита. Органический слой фильтрата промывают водным раствором бикарбоната натрия и рассолом, сушат (Na₂SO₄) и концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией на диоксиде кремния с использованием градиента смесей гексан/этилацетат, и получают трет-бутил(4-(4-(2-метоксиэтил)фенил)-2-метилбут-3-ин-2-ил)карбамат в виде оранжевого масла (2,22 г, 72%). К раствору полученного соединения (2,22 г, 6,99 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) при перемешивании добавляют 4 М раствор хлороводорода в 1,4-диоксане (20 мл). После перемешивания в течение ночи реакционную смесь концентрируют и обрабатывают 1н. соляной кислотой и диэтиловым эфиром. Водный слой подщелачивают (pH ~10), добавляя концентрированный гидроксид аммония, и экстрагируют этилацетатом. Объединенные экстракты сушат (Na₂SO₄) и концентрируют, и получают 4-(4-(2-метоксиэтил)фенил)-2-метилбут-3-ин-2-амин в виде желтого масла (1,07 г, 70%). Полученное соединение и промежуточное соединение 2 вводят во взаимодействие согласно общей процедуре J, и получают названное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,28-7,16 (м, 4Н), 5,99 (шир.с, 1Н), 5,75 (бр s, 1Н), 3,52 (т, J=6,7 Гц, 2Н), 3,23 (с, 3Н), 2,80 (т, J=6,7 Гц, 2Н), 2,77-2,50 (м, 6Н), 2,00-1,86 (м, 2Н), 1,86-1,66 (м, 2Н), 1,66-1,47 (м, 7Н), 1,44-1,20 (м, 2Н), 0,73 (т, J=7,3 Гц, 3Н) м.д.

¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 156,8, 139,3, 131,0, 129,0, 120,5, 94,8, 79,3, 72,4, 62,7, 57,8, 53,4, 46,6, 46,4, 46,3, 35,1, 29,8, 29,8, 27,8, 27,7, 22,5, 22,2, 8,0 м.д.

Чистота по УР-ЖХМС >99,9%, >99,9% (210 и 254 нм); время удерживания 0,86 мин; (M+H⁺) 398,5.

Пример 326.

1-(4-(4-(2-Метоксиэтил)фенил)-2-метилбут-3-ин-2-ил)-3-(3-пропилхиноклидин-3-ил)мочевина.

С использованием общей процедуры J и введения во взаимодействие 4-(4-(2-метоксиэтил)фенил)-2-метилбут-3-ин-2-амин (полученного так, как описано в примере 325) и промежуточного соединения 17 получают названное в заголовке соединение.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,27-7,16 (м, 4Н), 5,95 (шир.с, 1Н), 5,73 (шир.с, 1Н), 3,51 (т, J=6,8 Гц, 2Н), 3,22 (с, 3Н), 2,79 (т, J=6,8 Гц, 2Н), 2,76-2,50 (м, 6Н), 1,96-1,91 (м, 1Н), 1,91-1,66 (м, 2Н), 1,66-1,46 (м, 7Н), 1,43-1,09 (м, 2Н), 0,83 (т, J=7,3 Гц, 3Н) м.д.

¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 156,8, 139,3, 131,0, 128,9, 120,5, 94,8, 79,3, 72,4, 63,1, 57,8, 53,3, 46,6, 46,4, 46,3, 37,9, 35,1, 29,8, 29,7, 28,2, 22,6, 22,3, 16,7, 14,6 м.д.

Чистота по УР-ЖХМС >99,9%, >99,9% (210 и 254 нм); время удерживания 0,91 мин; (M+H⁺) 412,6.

Пример 327.

1-(3-Этилхиноклидин-3-ил)-3-(4-(4-(метоксиметил)фенил)-2-метилбут-3-ин-2-ил)мочевина.

Заменяя 1-бром-4-(2-метоксиэтил)бензол на 1-бром-4-(метоксиметил)бензол, используют последовательность реакций, описанную в примере 325, и получают названное в заголовке соединение.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,49-7,15 (м, 4Н), 5,99 (шир.с, 1Н), 5,74 (шир.с, 1Н), 4,40 (с, 2Н), 3,28 (с, 3Н), 2,84-2,55 (м, 6Н), 2,02-1,85 (м, 2Н), 1,85-1,63 (м, 2Н), 1,63-1,46 (м, 7Н), 1,45-1,19 (м, 2Н), 0,73 (т, J=7,3 Гц, 3Н) м.д.

¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 156,8, 138,3, 131,0, 127,5, 121,9, 95,2, 79,2, 73,1, 62,8, 57,6, 53,4, 46,6, 46,4, 46,3, 29,8, 29,7, 27,8, 27,7, 22,6, 22,2, 8,0 м.д.

Чистота по УР-ЖХМС 100%, 100% (210 и 254 нм); время удерживания 0,82 мин; (M+H⁺) 384,5.

Пример 328.

1-(4-(4-(Метоксиметил)фенил)-2-метилбут-3-ин-2-ил)-3-(3-пропилхиноклидин-3-ил)мочевина.

Заменяя 1-бром-4-(2-метоксиэтил)бензол на 1-бром-4-(метоксиметил)бензол и промежуточное соединение 2 на промежуточное соединение 17, используют последовательность реакций, описанную в примере 325, и получают названное в заголовке соединение.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,40-7,19 (м, 4Н), 5,96 (шир.с, 1Н), 5,72 (шир.с, 1Н), 4,40 (с, 2Н), 3,28 (с, 3Н), 2,80-2,52 (м, 6Н), 1,97-1,92 (м, 1Н), 1,92-1,79 (м, 1Н), 1,79-1,64 (м, 2Н), 1,64-1,44 (м, 7Н), 1,42-1,31 (м, 1Н), 1,31-1,09 (м, 3Н), 0,82 (т, J=7,3 Гц, 3Н) м.д.

¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 156,8, 138,3, 131,0, 127,5, 121,9, 95,2, 79,2, 73,1, 63,1, 57,5, 53,3, 46,6, 46,4, 46,3, 37,9, 29,8, 29,7, 28,2, 22,6, 22,3, 16,7, 14,6 м.д.

Чистота по УР-ЖХМС 100%, 100% (210 и 254 нм); время удерживания 0,88 мин; (M+H⁺) 398,5.

Пример 329.

Хинуклидин-3-ил(4-(4-(2-метоксиэтокси)фенил)-2-метилбут-3-ин-2-ил)карбамат.

Заменяя 1-бром-4-(2-метоксиэтил)бензол на 1-бром-4-(2-метоксиэтокси)бензол и промежуточное соединение 2 на хинуклидин-3-ол, используют последовательность реакций, описанную в примере 325, и получают названное в заголовке соединение.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,35 (шир.с, 1H), 7,26 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,91 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,63-4,51 (с, 1H), 4,13-4,05 (м, 2H), 3,68-3,60 (м, 2H), 3,30 (с, 3H), 3,13-3,03 (м, 1H), 2,77-2,41 (м, 5H), 1,92-1,71 (м, 2H), 1,64-1,40 (м, 8H), 1,36-1,24 (м, 1H) м.д.

¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 158,2, 148,8, 132,7, 129,9, 114,7, 114,6, 92,7, 79,4, 70,2, 67,0, 58,1, 55,5, 46,9, 46,8, 46,0, 29,4, 25,3, 24,2, 19,3 м.д.

Чистота по УР-ЖХМС 100%, 100% (210 и 254 нм); время удерживания 0,76 мин; (M+H⁺) 387,5.

Пример 330.

1-(4-(4-(2-Метоксиэтокси)фенил)-2-метилбут-3-ин-2-ил)-3-(3-пропилхинуклидин-3-ил)мочевина.

Заменяя 1-бром-4-(2-метоксиэтил)бензол на 1-бром-4-(2-метоксиэтокси)бензол и промежуточное соединение 2 на промежуточное соединение 17, используют последовательность реакций, описанную в примере 325, и получают названное в заголовке соединение.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,24 (д, J=8,6 Гц, 2H), 6,91 (д, J=8,6 Гц, 2H), 5,93 (шир.с, 1H), 5,71 (шир.с, 1H), 4,19-3,97 (м, 2H), 3,80-3,58 (м, 2H), 3,30 (с, 3H), 2,83-2,50 (м, 6H), 1,99-1,45 (м, 11H), 1,45-1,07 (м, 4H), 0,83 (т, J=7,2 Гц, 3H) м.д.

¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 158,2, 156,8, 132,6, 114,9, 114,6, 93,7, 79,2, 70,3, 67,0, 63,0, 58,1, 53,3, 46,6, 46,4, 46,3, 29,9, 29,8, 28,2, 22,6, 22,2, 16,7, 14,6 м.д.

Чистота по УР-ЖХМС 100%, 100% (210 и 254 нм); время удерживания 0,79 мин; (M+H⁺) 478,6.

Пример 331.

Хинуклидин-3-ил(4-(4-(3-метоксипропокси)фенил)-2-метилбут-3-ин-2-ил)карбамат.

Заменяя 1-бром-4-(2-метоксиэтил)бензол на 1-бром-4-(3-метоксипропокси)бензол и промежуточное соединение 2 на хинуклидин-3-ол, используют последовательность реакций, описанную в примере 325, и получают названное в заголовке соединение.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,35 (с, 1H), 7,29-7,18 (м, 2H), 6,95-6,76 (м, 2H), 4,57 (с, 1H), 4,01 (т, J=6,4 Гц, 2H), 3,45 (т, J=6,3 Гц, 2H), 3,24 (с, 3H), 3,1-2,99 (м, 1H), 2,76-2,43 (м, 5H), 1,97-1,72 (м, 4H), 1,63-1,40 (м, 8H), 1,35-1,25 (м, 1H) м.д.

¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 158,3, 158,3, 132,7, 132,6, 114,6, 114,6, 92,7, 79,4, 68,4, 64,7, 57,9, 55,5, 46,8, 45,9, 29,5, 28,8, 25,3, 24,2, 19,3 м.д.

Чистота по УР-ЖХМС 100%, 100% (210 и 254 нм); время удерживания 0,85 мин; (M+H⁺) 401,5.

Пример 332.

1-(3-Этилхинуклидин-3-ил)-3-(2-метил-4-(4-((пиридин-3-илметокси)метил)фенил)бут-3-ин-2-ил)мочевина.

Заменяя 1-бром-4-(2-метоксиэтил)бензол на 3-(((4-бромбензил)окси)метил)пиридин (полученный так, как описано в примере 215), используют последовательность реакций, описанную в примере 325, и получают названное в заголовке соединение.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,72-8,36 (м, 2H), 7,89-7,65 (м, 1H), 7,59-7,07 (м, 5H), 6,08 (шир.с, 1H), 5,89 (шир.с, 1H), 4,56 (шир.с, 4H), 2,94-2,37 (м, 6H), 2,15-1,12 (м, 13H), 0,74 (шир.с, 3H) м.д.

¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 156,8, 148,9, 148,8, 138,1, 135,4, 133,7, 131,1, 127,6, 123,5, 122,0, 95,3, 79,2, 71,2, 69,1, 62,1, 53,4, 46,6, 46,2, 46,0, 29,8, 29,7, 27,7, 27,5, 22,0, 21,7, 7,9 м.д.

Чистота по УР-ЖХМС 99,90%, 99,6% (210 и 254 нм); время удерживания 0,61 мин; ((M+H⁺)/2) 231,4.

Пример 333.

1-(2-Метил-4-(4-((пиридин-3-илметокси)метил)фенил)бут-3-ин-2-ил)-3-(3-пропилхинуклидин-3-ил)мочевина.

Заменяя 1-бром-4-(2-метоксиэтил)бензол на 3-(((4-бромбензил)окси)метил)пиридин (полученный так, как описано в примере 215) и промежуточное соединение 2 на промежуточное соединение 17, используют последовательность реакций, описанную в примере 325, и получают названное в заголовке соединение.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,79-8,38 (м, 2H), 7,77 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,53-7,10 (м, 5H), 6,04 (шир.с, 1H), 5,84 (шир.с, 1H), 4,56 (шир.с, 4H), 2,94-2,47 (м, 6H), 2,06-1,00 (м, 15H), 0,83 (т, J=7,1 Гц, 3H) м.д.

¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 156,9, 148,9, 148,8, 138,1, 135,4, 133,6, 131,1, 127,5, 123,5, 122,0, 95,3, 79,2, 71,2, 69,1, 62,7, 53,2, 46,6, 46,3, 46,2, 37,8, 29,8, 29,7, 28,1, 22,3, 22,0, 16,6, 14,5 м.д.

Чистота по УР-ЖХМС 99,9%, 99,9% (210 и 254 нм); время удерживания 0,67 мин; (M+H⁺) 475,5.

Пример 334.

Хинуклидин-3-ил(4-(4-((3,3-диметилбутил)сульфонил)фенил)-2-метилбут-3-ин-2-ил)карбамат.

Заменяя 1-бром-4-(2-метоксиэтил)бензол на 1-бром-4-((3,3-диметилбутил)сульфонил)бензол (полученный так, как описано в примере 245) и промежуточное соединение 2 на хинуклидин-3-ол, используют последовательность реакций, описанную в примере 325, и получают названное в заголовке соединение.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,88 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,60 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,51 (шир.с, 1H), 4,64-4,57 (м, 1H), 3,30-3,21 (м, 2H), 2,80-2,50 (м, 5H), 1,95-1,87 (м, 1H), 1,86-1,74 (м, 1H), 1,65-1,43 (м, 8H), 1,43-1,27 (м, 3H), 0,81 (с, 9H) м.д.

^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO- d_6) δ 154,5, 138,0, 132,0, 128,0, 128,0, 98,1, 78,4, 70,3, 55,3, 51,3, 46,8, 46,8, 45,9, 35,4, 29,8, 29,1, 28,6, 25,2, 24,0, 19,1 м.д.

Чистота по УР-ЖХМС 90,0%, 99,6% (210 и 254 нм); время удерживания 0,95 мин; (M+H⁺) 461.

Пример 335.

1-Азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил(4-(4-((3,3-диметилбутил)сульфонил)фенил)-2-метилбут-3-ин-2-ил)карбамат.

Заменяя 1-бром-4-(2-метоксиэтил)бензол на 1-бром-4-((3,3-диметилбутил)сульфонил)бензол (полученный так, как описано в примере 245) и промежуточное соединение 2 на промежуточное соединение 3, используют последовательность реакций, описанную в примере 325, и получают названное в заголовке соединение.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,88 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,60 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,44 (шир.с, 1H), 4,80-4,72 (м, 1H), 3,30-3,22 (м, 2H), 2,98-2,62 (м, 6H), 2,01-1,50 (м, 12H), 1,47-1,33 (м, 3H), 0,81 (с, 9H) м.д.

^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO- d_6) δ 154,2, 138,0, 132,0, 128,0, 128,0, 98,2, 78,4, 77,6, 51,4, 51,3, 47,7, 46,7, 44,6, 35,5, 33,4, 30,6, 29,8, 29,2, 28,6, 24,6, 22,1 м.д.

Чистота по УР-ЖХМС 100%, 100% (210 и 254 нм); время удерживания 0,96 мин; (M+H⁺) 475.

Пример 336.

1-(4-(4-((3,3-Диметилбутил)сульфонил)фенил)-2-метилбут-3-ин-2-ил)-3-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)мочевина.

Заменяя 1-бром-4-(2-метоксиэтил)бензол на 1-бром-4-((3,3-диметилбутил)сульфонил)бензол (полученный так, как описано в примере 245) и промежуточное соединение 2 на промежуточное соединение 5, используют последовательность реакций, описанную в примере 325, и получают названное в заголовке соединение.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,88 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,57 (д, J=8,5 Гц, 2H), 6,15 (с, 1H), 5,79 (с, 1H), 3,30-3,20 (м, 2H), 2,90-2,70 (м, 6H), 2,23-2,17 (м, 1H), 1,88-1,64 (м, 3H), 1,62-1,42 (м, 8H), 1,42-1,25 (м, 6H), 0,81 (с, 9H) м.д.

^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO- d_6) δ 156,7, 137,8, 131,9, 128,3, 128,0, 99,5, 78,1, 57,3, 52,7, 51,3, 48,0, 46,4, 44,9, 38,9, 36,2, 35,4, 29,8, 29,7, 29,5, 28,6, 26,1, 24,1, 23,7 м.д.

Чистота по УР-ЖХМС 100%, 100% (210 и 254 нм); время удерживания 0,94 мин; (M+H⁺) 488.

Пример 337.

1-(4-(4-((3,3-Диметилбутил)сульфонил)фенил)-2-метилбут-3-ин-2-ил)-3-(3-метилхинуклидин-3-ил)мочевина.

Заменяя 1-бром-4-(2-метоксиэтил)бензол на 1-бром-4-((3,3-диметилбутил)сульфонил)бензол (полученный так, как описано в примере 245) и промежуточное соединение 2 на промежуточное соединение 1, используют последовательность реакций, описанную в примере 325, и получают названное в заголовке соединение.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,88 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,58 (д, J=8,5 Гц, 2H), 6,04 (с, 1H), 5,77 (с, 1H), 3,29-3,21 (м, 2H), 2,75-2,56 (м, 6H), 1,96-1,91 (м, 1H), 1,81-1,51 (м, 8H), 1,45-1,33 (м, 7H), 0,81 (с, 9H) м.д.

^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO- d_6) δ 156,7, 137,9, 131,9, 128,3, 128,0, 99,4, 78,1, 63,4, 51,3, 50,9, 46,5, 46,2, 46,0, 35,4, 30,4, 29,6, 29,5, 28,6, 25,0, 22,9, 22,2 м.д.

Чистота по УР-ЖХМС 97,8%, 99,2% (210 и 254 нм); время удерживания 0,93 мин; (M+H⁺) 474.

Пример 338.

1-(4-(4-((3,3-Диметилбутил)сульфонил)фенил)-2-метилбут-3-ин-2-ил)-3-(3-этилхинуклидин-3-ил)мочевина.

Заменяя 1-бром-4-(2-метоксиэтил)бензол на 1-бром-4-((3,3-диметилбутил)сульфонил)бензол (полученный так, как описано в примере 245), используют последовательность реакций, описанную в примере 325, и получают названное в заголовке соединение.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,88 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,57 (д, J=8,5 Гц, 2H), 6,04 (с, 1H), 5,74 (с, 1H), 3,29-3,21 (м, 2H), 2,76-2,53 (м, 6H), 1,98-1,87 (м, 2H), 1,80-1,67 (м, 2H), 1,65-1,49 (м, 7H), 1,42-1,20 (м, 4H), 0,81 (с, 9H), 0,73 (т, J=7,3 Гц, 3H) м.д.

^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO- d_6) δ 156,7, 137,9, 131,9, 128,2, 128,0, 99,4, 78,1, 62,8, 53,5, 51,3, 46,5, 46,4, 46,3, 35,4, 29,8, 29,6, 29,5, 28,6, 27,8, 27,7, 22,6, 22,3, 8,0 м.д.

Чистота по УР-ЖХМС 97,5%, 98,3% (210 и 254 нм); время удерживания 0,96 мин; (M+H⁺) 488.

Пример 339.

1-(4-(4-(1-Метокси-2-метилпропан-2-ил)фенил)-2-метилбут-3-ин-2-ил)-3-(3-метилхинуклидин-3-ил)мочевина.

К суспензии алюмогидрида лития (1,81 г, 47,7 ммоль) в тетрагидрофуране (100 мл) при перемешивании и охлаждении (0°C) добавляют по каплям в течение 15 мин раствор 2-(4-бромфенил)-2-метилпропаноата (11,25 г, 41,47 ммоль) в тетрагидрофуране (40 мл). Реакционную смесь перемешивают при охлаждении в течение 1 ч, и затем реакцию гасят, добавляя постепенно этилацетат (~15 мл). Еще через 20 мин реакционную смесь разбавляют 1н. соляной кислотой и экстрагируют этилацетатом. Объединенные экстракты промывают 1н. соляной кислотой и рассолом, сушат (Na₂SO₄) и концентрируют, и получают 2-(4-бромфенил)-2-метилпропан-1-ол в виде белого твердого вещества (9,50 г, 100%). К раствору сырого спирта (1,92 г, 8,38 ммоль) в N, N-диметилформамиде (17 мл) при перемешивании добавляют гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле; 0,402 г, 10,1 ммоль). Через 20 мин добавляют по каплям через шприц иодметан (0,70 мл, 10,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение ночи, концентрируют и обрабатывают этилацетатом и водой. Органический слой промывают водным раствором бикарбоната натрия и рассолом, сушат (Na₂SO₄) и концентрируют. Сырой материал очищают флэш-хроматографией на диоксиде кремния с использованием градиента смесей гексан/этилацетат, и получают 1-бром-4-(1-метокси-2-метилпропан-2-ил)бензол в виде бесцветного масла (1,26 г, 62%). Замена 1-бром-4-(2-метоксиэтил)бензол на только что полученное промежуточное соединение и промежуточное соединение 2 на промежуточное соединение 1, используют последовательность реакций, описанную в примере 325, и получают названное в заголовке соединение.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,34 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,25 (д, J=8,5 Гц, 2H), 5,99 (с, 1H), 5,80 (с, 1H), 3,34 (с, 2H), 3,19 (с, 3H), 2,82-2,57 (м, 6H), 1,96-1,90 (м, 1H), 1,83-1,73 (м, 1H), 1,71-1,60 (м, 1H), 1,55 (д, J=5,0 Гц, 1H), 1,47-1,18 (м, 11H) м.д.

¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 156,7, 147,6, 130,7, 126,2, 120,2, 94,7, 81,6, 79,3, 63,2, 58,6, 50,8, 46,6, 46,1, 45,9, 38,8, 30,4, 29,8, 29,8, 25,8, 25,0, 22,7, 22,1 м.д.

Чистота по УР-ЖХМС 100%, 99,5% (210 и 254 нм); время удерживания 0,94 мин; (M+H⁺) 412,5.

Пример 340.

Хинуклидин-3-ил(2-(2-(4-(3-метоксипропокси)фенил)тиазол-4-ил)пропан-2-ил)карбамат.

К суспензии 4-метокситиобензамида (9,99 г, 59,7 ммоль) в этаноле (75 мл) при перемешивании добавляют 4-хлорацетоацетат (8,1 мл, 60 ммоль). Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 4 ч, затем добавляют еще 4-хлорацетоацетат (0,81 мл, 6,0 ммоль), и снова кипятят с обратным холодильником. После еще 4 ч нагревания реакционную смесь концентрируют и обрабатывают этилацетатом и водным раствором бикарбоната натрия. Органический слой объединяют с другими этилацетатными экстрактами, сушат (Na₂SO₄) и концентрируют. Сырой продукт очищают флэш-хроматографией на диоксиде кремния с использованием градиента смесей гексан/этилацетат, и получают этил-2-(2-(4-метоксифенил)тиазол-4-ил)ацетат в виде масла бледно-янтарного цвета (14,5 г, 87%). К раствору полученного соединения (14,48 г, 52,2 ммоль) в N,N-диметилформамиде (125 мл) при перемешивании по частям в течение 15 мин добавляют гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле; 6,27 г, 157 ммоль). Полученную красную суспензию охлаждают (0°C) и обрабатывают по каплям в течение 10 мин иодметаном (9,80 мл, 157 ммоль). Охлаждающую баню убирают, и реакционную смесь перемешивают в течение 4 ч, затем концентрируют и обрабатывают этилацетатом и водой. Органический слой промывают еще дважды водой, сушат (Na₂SO₄) и концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией на диоксиде кремния с использованием градиента смесей гексан/этилацетат, и получают этил-2-(2-(4-метоксифенил)тиазол-4-ил)-2-метилпропаноат в виде масла бледно-янтарного цвета (14,12 г, 89%). К раствору полученного промежуточного соединения (14,12 г, 46,24 ммоль) в метилхлориде (250 мл) при перемешивании по каплям в течение 5 мин добавляют трибромид бора (11,0 мл, 116 ммоль). После перемешивания в течение ночи реакцию гасят, постепенно добавляя метанол (~20 мл), и затем смесь концентрируют. Остаток растворяют в метаноле (250 мл) и концентрированной серной кислоте (7,0 мл). Раствор при перемешивании кипятят с обратным холодильником в течение 2 ч, концентрируют и обрабатывают этилацетатом и водным раствором бикарбоната натрия. Органический слой объединяют с другим этилацетатным экстрактом, сушат (Na₂SO₄) и концентрируют, и получают метил-2-(2-(4-гидроксифенил)тиазол-4-ил)-2-метилпропаноат в виде белого твердого вещества (12,56 г, 98%). К раствору 1-бром-3-метоксипропана (1,66 г, 10,8 ммоль) в ацетоне (30 мл) при перемешивании добавляют промежуточный фенол (2,00 г, 7,21 ммоль) и карбонат калия (1,25 г, 9,04 ммоль). Смесь кипятят с обратным холодильником в течение ночи, фильтруют и концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией на диоксиде кремния с использованием градиента смесей гексан/этилацетат, и получают метил-2-(2-(4-(3-метоксипропокси)фенил)тиазол-4-ил)-2-метилпропаноат в виде смолы бледно-янтарного цвета (2,47 г, 98%). К раствору полученного соединения (2,45 г, 7,01 ммоль) в смеси тетрагидрофуран/этанол/вода, 1:1:1 (об./об./об.; 45 мл) при перемешивании добавляют моногидрат гидроксида лития (1,47 г, 35,0 ммоль). После перемешивания в течение ночи реакционную смесь концентрируют и обрабатывают водой и диэтиловым эфиром. Водный слой обрабатывают 1,0н. соляной кислотой (40 мл) и экстрагируют этилацетатом. Объединенные экстракты сушат (Na₂SO₄) и концентрируют, и получают 2-(2-(4-(3-метоксипропокси)фенил)тиазол-4-ил)-2-метилпропановую кислоту в виде белого твердого вещества (2,19 г, 93%). Полученное соединение и хинуклидин-3-ол вводят во взаимодействие согласно общей

процедуре Н, и получают названное в заголовке соединение в виде мягкого плотного вещества бледно-янтарного цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,82 (д, J=8,9 Гц, 2H), 7,36 (шир.с, 1H), 7,24 (шир.с, 1H), 7,03 (д, J=8,9 Гц, 2H), 4,49-4,41 (м, 1H), 4,07 (т, J=6,4 Гц, 2H), 3,48 (т, J=6,4 Гц, 2H), 3,26 (с, 3H), 3,09-2,26 (м, 6H), 2,02-1,91 (м, 2H), 1,91-1,03 (м, 11H) м.д.

^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO- d_6) δ 165,8, 162,4, 160,0, 154,6, 127,5, 126,1, 114,9, 112,1, 70,1, 68,4, 64,8, 57,9, 55,4, 53,5, 46,9, 45,9, 28,9, 28,3, 25,2, 24,2, 19,2 м.д.

Чистота по УР-ЖХМС 100%, 100% (210 и 254 нм); время удерживания 0,87 мин; (M+H $^+$) 460.

Пример 341.

1-Азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил(2-(2-(4-(3-метоксипропокси)фенил)тиазол-4-ил)пропан-2-ил)карбамат.

С использованием общей процедуры Н и введения во взаимодействие 2-(2-(4-(3-метоксипропокси)фенил)тиазол-4-ил)-2-метилпропановой кислоты (полученной так, как описано в примере 340) и промежуточного соединения 3 получают названное в заголовке соединение.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,81 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,29 (шир.с, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,03 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,68-4,60 (м, 1H), 4,07 (т, J=6,4 Гц, 2H), 3,48 (т, J=6,3 Гц, 2H), 3,26 (с, 3H), 3,00-2,51 (м, 6H), 2,03-1,30 (м, 15H) м.д.

^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO- d_6) δ 165,7, 163,0, 160,0, 154,3, 127,5, 126,2, 114,9, 112,1, 77,1, 68,4, 64,8, 57,9, 53,4, 51,4, 47,7, 44,7, 33,4, 30,6, 28,9, 28,3, 24,7, 22,1 м.д.

Чистота по УР-ЖХМС 100%, 100% (210 и 254 нм); время удерживания 0,88 мин; (M+H $^+$) 474.

Пример 342.

N-(2-(2-(4-(3-Метоксипропокси)фенил)тиазол-4-ил)пропан-2-ил)-1,4-дизабицикло[3.2.2]нонан-4-карбоксамид.

С использованием общей процедуры Н и введения во взаимодействие 2-(2-(4-(3-метоксипропокси)фенил)тиазол-4-ил)-2-метилпропановой кислоты (полученной так, как описано в примере 340) и промежуточного соединения 6 получают названное в заголовке соединение.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,81 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,19 (с, 1H), 7,03 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,08 (с, 1H), 4,16-4,11 (м, 1H), 4,08 (т, J=6,5 Гц, 2H), 3,54-3,44 (м, 4H), 3,26 (с, 3H), 2,95-2,74 (м, 6H), 2,01-1,88 (м, 4H), 1,69-1,53 (м, 8H) м.д.

^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO- d_6) δ 165,4, 164,2, 160,0, 155,6, 127,4, 126,2, 114,9, 111,6, 68,4, 64,8, 57,9, 57,5, 54,0, 46,9, 45,9, 41,3, 28,9, 28,8, 26,9 м.д.

Чистота по УР-ЖХМС 100%, 100% (210 и 254 нм); время удерживания 0,82 мин; (M+H $^+$) 459.

Пример 343.

Хинуклидин-3-ил(2-(2-(4-(2-метоксиэтокси)фенил)тиазол-4-ил)пропан-2-ил)карбамат.

К раствору 2-бромэтилметилового эфира (1,88 г, 13,5 ммоль) в ацетоне при перемешивании добавляют метил-2-(2-(4-гидроксифенил)тиазол-4-ил)-2-метилпропаноат (полученный так, как описано в примере 185; 2,00 г, 7,21 ммоль) и карбонат калия (1,56 г, 11,3 ммоль). После кипячения с обратным холодильником в течение ночи смесь обрабатывают, добавляя еще 2-бромэтилметиловый эфир (1,88 г, 13,5 ммоль) и карбонат калия (1,56 г, 11,3 ммоль). Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником еще в течение ночи, фильтруют и концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией на диоксиде кремния с использованием градиента смесей гексан/этилацетат, и получают метил-2-(2-(4-(2-метоксиэтокси)фенил)тиазол-4-ил)-2-метилпропаноат в виде белого твердого вещества (2,71 г, 90%). К раствору полученного соединения (2,71 г, 8,08 ммоль) в смеси тетрагидрофуран/этанол/вода, 1:1:1 (об./об./об.; 50 мл) при перемешивании добавляют моногидрат гидроксида лития (1,70 г, 40,5 ммоль). После перемешивания в течение ночи реакционную смесь концентрируют и обрабатывают водой и диэтиловым эфиром. Водный слой обрабатывают 1,0н. соляной кислотой (41 мл) и экстрагируют этилацетатом. Объединенные экстракты сушат (Na_2SO_4) и концентрируют, и получают 2-(2-(4-(2-метоксиэтокси)фенил)тиазол-4-ил)-2-метилпропановую кислоту в виде белого твердого вещества (2,57 г, 99%). Полученное соединение и хинуклидин-3-ол вводят во взаимодействие согласно общей процедуре Н, и получают названное в заголовке соединение в виде твердого вещества бледно-янтарного цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,82 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,36 (шир.с, 1H), 7,24 (шир.с, 1H), 7,04 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,49-4,41 (м, 1H), 4,19-4,12 (м, 2H), 3,71-3,65 (м, 2H), 3,32 (с, 3H), 3,11-2,87 (м, 1H), 2,86-2,19 (м, 5H), 1,92-1,16 (м, 11H) м.д.

^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO- d_6) δ 165,7, 162,9, 159,9, 154,6, 127,5, 126,2, 114,9, 112,2, 70,3, 70,1, 67,1, 58,2, 55,4, 53,5, 46,9, 45,9, 28,3, 25,2, 24,3, 19,2 м.д.

Чистота по УР-ЖХМС 100%, 100% (210 и 254 нм); время удерживания 0,85 мин; (M+H $^+$) 446.

Пример 344.

1-Азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил(2-(2-(4-(2-метоксиэтокси)фенил)тиазол-4-ил)пропан-2-ил)карбамат.

С использованием общей процедуры Н и введения во взаимодействие 2-(2-(4-(2-метоксиэтокси)фенил)тиазол-4-ил)-2-метилпропановой кислоты (полученной так, как описано в примере 343) и промежуточного соединения 3 получают названное в заголовке соединение.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,81 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,29 (шир.с, 1H), 7,21 (шир.с, 1H), 7,04 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,67-4,60 (м, 1H), 4,18-4,12 (м, 2H), 3,71-3,65 (м, 2H), 3,32 (с, 3H), 3,00-2,50 (м, 6H), 1,99-1,25 (м, 13H) м.д.

¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 165,7, 163,0, 159,9, 154,3, 127,5, 126,2, 114,9, 112,1, 77,1, 70,3, 67,1, 58,2, 53,4, 51,4, 47,6, 44,7, 33,4, 30,6, 28,3, 24,7, 22,1 м.д.

Чистота по УР-ЖХМС 100%, 100% (210 и 254 нм); время удерживания 0,86 мин; (M+H⁺) 460.

Пример 345.

N-(2-(2-(4-(2-Метоксиэтокси)фенил)тиазол-4-ил)пропан-2-ил)-1,4-дизабицикло[3.2.2]нонан-4-карбоксамид.

С использованием общей процедуры Н и введения во взаимодействие 2-(2-(4-(2-метоксиэтокси)фенил)тиазол-4-ил)-2-метилпропановой кислоты (полученной так, как описано в примере 343) и промежуточного соединения 6 получают названное в заголовке соединение.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,82 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,20 (с, 1H), 7,05 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,09 (с, 1H), 4,20-4,10 (м, 3H), 3,71-3,65 (м, 2H), 3,54-3,47 (м, 2H), 3,32 (с, 3H), 2,96-2,73 (м, 6H), 2,00-1,88 (м, 2H), 1,70-1,53 (м, 8H) м.д.

¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 165,4, 164,2, 159,9, 155,6, 127,4, 126,3, 114,9, 111,7, 70,3, 67,1, 58,2, 57,5, 54,0, 46,9, 45,9, 41,2, 28,8, 26,8 м.д.

Чистота по УР-ЖХМС 100%, 100% (210 и 254 нм); время удерживания 0,79 мин; (M+H⁺) 445.

Пример 346.

Хинуклидин-3-ил-2-(5-(4-(2-метоксиэтокси)фенил)пиридин-2-ил)пропан-2-ил)карбамат.

С использованием общей процедуры F и введения во взаимодействие 5-бромпиколинонитрила и 2-(4-(2-метоксиэтокси)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана получают 5-(4-(2-метоксиэтокси)фенил)пиколинонитрил. Трихлорид церия (8,05 г, 21,6 ммоль) загружают в колбу и сушат при нагревании (170°C) в вакууме в течение 3 ч. Твердое вещество растворяют в тетрагидрофуране (20 мл) и энергично перемешивают в течение 30 мин. Суспензию охлаждают до -78°C и обрабатывают, добавляя по каплям 3,0 М раствор метиллития в диэтиловом эфире (7,2 мл, 21,6 ммоль). По окончании добавления реакционную смесь перемешивают при -78°C в течение 1 ч, и затем добавляют раствор полученного выше арилбората (1,83 г, 7,20 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл). Смесь выдерживают при -78°C в течение 2 ч и затем нагревают до комнатной температуры. В это время реакцию гасят, добавляя водный гидроксид аммония (10 мл), и смесь фильтруют через слой целита. Фильтрат экстрагируют этилацетатом, и объединенные экстракты промывают рассолом, сушат (Na₂SO₄) и концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией на диоксиде кремния с использованием элюента этилацетата, и получают 2-(5-(4-(2-метоксиэтокси)фенил)пиридин-2-ил)пропан-2-амин в виде желтого твердого вещества (0,800 г, 39%). К суспензии полученного промежуточного соединения (0,500 г, 1,75 ммоль) в воде (10 мл) и концентрированной соляной кислоте (0,44 мл) при перемешивании добавляют толуол (10 мл). Смесь охлаждают (0°C) и обрабатывают, одновременно в течение 1 ч, раствором трифосгена (0,776 г, 2,62 ммоль) в толуоле (10 мл) и раствором бикарбоната натрия (2,2 г, 26 ммоль) в воде (20 мл). По окончании добавления реакционную смесь перемешивают еще 30 мин, и затем верхний толуольный слой удаляют и сушат (Na₂SO₄). В то же время раствор хинуклидина-3-ола (0,445 г, 3,64 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) при перемешивании обрабатывают гидридом натрия (60% дисперсия в минеральном масле; 0,154 г, 3,85 ммоль). Полученную смесь перемешивают в течение 5 мин, гасят, добавляя рассол (5 мл), и экстрагируют этилацетатом. Объединенные экстракты сушат (Na₂SO₄) и концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией с обращенной фазой на диоксиде кремния, и получают названное в заголовке соединение в виде светло-желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,70-8,70 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,83-7,81 (м, 1H), 7,49-7,47 (д, J=9,0 Гц, 2H), 7,45-7,43 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,03-7,01 (д, J=8,5 Гц, 2H), 6,63 (шир.с, 1H), 4,68-4,66 (м, 1H), 4,16 (т, J=5,0 Гц, 2H), 3,77 (т, J=5,0 Гц, 2H), 3,45 (с, 3H), 3,19-2,70 (м, 6H), 2,15-1,89 (м, 2H), 1,76 (с, 6H), 1,73-1,36 (м, 3H) м.д.

¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 162,7, 158,9, 154,9, 145,9, 134,8, 134,3, 130,1, 128,1, 119,2, 115,2, 71,0, 70,8, 67,4, 59,2, 55,9, 55,7, 47,4, 46,5, 46,4, 27,9, 25,4, 24,6, 19,5 м.д.

Чистота по ЖХМС >99% (214 и 254 нм); время удерживания 1,32 мин; (M+H⁺) 440,2.

Пример 347.

1-Азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил-2-(5-(4-(2-метоксиэтокси)фенил)пиридин-2-ил)пропан-2-илкарбамат.

Заменяя хинуклидин-3-ол на промежуточное соединение 3, используют последовательность реакций, описанную в примере 346, и получают названное в заголовке соединение.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,71 (с, 1H), 7,85-7,83 (м, 1H), 7,50 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,45 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,04 (д, J=8,5 Гц, 2H), 6,54 (с, 1H), 4,85-4,82 (м, 1H), 4,18 (т, J=4,5 Гц, 2H), 3,79 (т, J=4,5 Гц, 2H), 3,46 (с, 3H), 3,12-2,76 (м, 6H), 2,35-1,43 (м, 13H) м.д.

¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 162,7, 158,9, 154,6, 145,9, 134,9, 134,3, 130,1, 128,1, 119,2, 115,2, 77,9, 71,0, 67,4, 59,2, 56,0, 51,6, 48,1, 45,0, 33,5, 30,4, 29,7, 28,0, 24,7, 22,0 м.д.

Чистота по ЖХМС >97% (214 и 254 нм); время удерживания 1,02 мин; (M+H⁺) 454,2.

Пример 348.

1-Азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил-2-(5-(4-(2-метоксиэтокси)фенил)пиридин-2-ил)пропан-2-илкарбамат (отдельный энантиомер А).

С использованием общей процедуры F и введения во взаимодействие метил-2-(5-бромпиридин-2-ил)-2-метилпропаноата (Org. Lett., 2005, 7(21), 4585-4588) и 4-(2-метоксиэтокси)фенил)бороновой кислоты получают метил-2-(5-(4-(2-метоксиэтокси)фенил)пиридин-2-ил)-2-метилпропаноат. К раствору полученного соединения (7,00 г, 21,3 ммоль) в смеси тетрагидрофуран/этанол/вода, 1:1:1 (об./об./об.; 135 мл) при перемешивании добавляют моногидрат гидроксида лития (2,68 г, 63,9 ммоль). После перемешивания в течение ночи реакционную смесь концентрируют и обрабатывают водой и диэтиловым эфиром. Водный слой обрабатывают 1,0н. соляной кислотой (61,4 мл) и экстрагируют этилацетатом. Объединенные экстракты сушат (Na₂SO₄) и концентрируют, и получают 2-(5-(4-(2-метоксиэтокси)фенил)пиридин-2-ил)-2-метилпропановую кислоту в виде не совсем белого твердого вещества (5,90 г, 88%). Полученное соединение и промежуточное соединение 15 вводят во взаимодействие согласно общей процедуре H, и получают названное в заголовке соединение в виде не совсем белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,74 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,96 (дд, J=8,3, 2,4 Гц, 1H), 7,63 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,51 (шир.с, 1H), 7,44 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,06 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,69-4,57 (м, 1H), 4,17-4,11 (м, 2H), 3,71-3,65 (м, 2H), 3,32 (с, 3H), 3,00-2,42 (м, 6H), 1,98-1,33 (м, 13H) м.д.

¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 163,9, 158,5, 154,2, 145,4, 134,0, 132,8, 129,4, 127,8, 119,0, 115,1, 77,2, 70,4, 67,0, 58,2, 56,1, 51,4, 47,8, 44,6, 33,5, 30,6, 28,2, 24,7, 22,2 м.д.

Чистота по УР-ЖХМС 100%, 100% (210 и 254 нм); время удерживания 0,65 мин; (M+H⁺) 454,4.

Пример 349.

1-Азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил-2-(5-(4-(2-метоксиэтокси)фенил)пиридин-2-ил)пропан-2-ил)карбамат (отдельный энантиомер В).

Заменяя промежуточное соединение 15 на промежуточное соединение 16, используют последовательность реакций, описанную в примере 348, и получают названное в заголовке соединение. Данные ЯМР соответствуют данным примера 348. Чистота по УР-ЖХМС 100%, 99,4% (210 и 254 нм); время удерживания 0,65 мин; (M+H⁺) 454,4.

Пример 350.

Ингибирование активности глюкозилцерамид-синтазы некоторыми соединениями по изобретению измеряют 1) микросомным анализом, в котором ВЭЖХ измеряют непосредственно конверсию церамида в глюкозилцерамид, и 2) другим клеточным фенотипическим анализом, которым контролируют экспрессию на поверхности клеток липида GM3 даун-регуляции с помощью антителоопосредуемой иммунофлуоресценции. Клеточный анализ выполняют на двух различных типах клеток В16 и С32. В другом клеточном анализе также оценивают жизнеспособность клеток.

Результаты таких анализов представлены ниже в табл. 2. "Номер соединения" в таблице соответствует соединению, раскрытому в примере под таким же номером. Результаты микросомного анализа выражены как "GCS IC50", что означает концентрацию соединения, вызывающую 50% ингибирование активности глюкозилцерамид-синтазы. Результаты клеточных анализов (выполненных в двух различных клеточных системах, т.е. на клетках меланомы мыши В16 и меланомы человека С32) выражены как "GM3 В16 IC50" или "GM3 С32 IC50" для анализа на В16 и анализа на С32 соответственно. Такие величины представляют концентрацию соединения, вызывающую 50% ингибирование экспрессии GM3 на поверхности клеток. Результаты анализов на жизнеспособность выражены в виде "Жизнеспособность, В16 IC50" или "Жизнеспособность, С32 IC50" соответственно. Такие величины представляют концентрацию соединения, вызывающую гибель 50% клеток. Величины свыше 10 представляют отсутствие гибели клеток.

Таблица 2

Номер соед.	Название соединения	Номер пр-ра	GC8 IC50 (мкМ)	GM3 B16 (мкМ)	GM3 C32 (мкМ)	Жизне способ ность IC50 B16 (мкМ)	Жизне способ ность IC32 IC50 (мкМ)
1	4-([1,1'-Бифенил]-4-ил)-N-(3-метилхиноклидин-3-ил)пиперазин-1-карбоксамид	1	0,719	1,26	0,109	7,16	10.
2	4-([1,1'-Бифенил]-4-ил)-N-(хиноклидин-3-ил)пиперазин-1-карбоксамид	2	6,93	1,6	0,667	5,28	7,58
3	4-([1,1'-Бифенил]-4-ил)-N-(1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперазин-1-карбоксамид	3	10,9	6,84	1,0	4,18	2,51
4	4-([1,1'-Бифенил]-4-ил)-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперазин-1-карбоксамид	4	1,0	1,38	0,0625	6,16	6,31
5	4-([1,1'-Бифенил]-4-ил)пиперазин-1-ил(1,4-диазабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)метанон	5	30,	2,0	2,0	2,0	2,0
6	Хиноклидин-3-ил-4-([1,1'-бифенил]-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат	6	5,6	3,52	1,0	5,21	4,12
7	4-Фенил-N-(хиноклидин-3-ил)пиперазин-1-карбоксамид	7	12,2	>10	7,08	10.	10.
8	N-(1-Азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)-4-фенилпиперазин-1-карбоксамид	8	3,31	>10	0,518	10.	10.
9	N-(3-Метилхиноклидин-3-ил)-4-фенилпиперазин-1-карбоксамид	9	12,2	>10	7,59	10.	10.
10	N-(4-Метил-1-	10	14,7	>10	4,24	10.	10.

	азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)-4-фенилпиперазин-1-карбоксамид						
11	1,4-Диазабицикло[3.2.2]нонан-4-ил(4-фенилпиперазин-1-ил)метанон	11	20,8	>10	>10	10.	10.
12	Хинуклидин-3-ил-4-фенилпиперазин-1-карбоксилат	12	12,2	>10	>10	10.	10.
13	4-([1,1'-Бифенил]-3-ил)-N-(хинуклидин-3-ил)пиперазин-1-карбоксамид	13	2,47	6,8	0,697	8,59	10.
14	4-([1,1'-Бифенил]-3-ил)-N-(1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперазин-1-карбоксамид	14	0,705	3,39	0,108	6,79	10.
15	4-([1,1'-Бифенил]-3-ил)-N-(3-метилхинуклидин-3-ил)пиперазин-1-карбоксамид	15	0,839	0,368	0,172	10.	10.
16	4-([1,1'-Бифенил]-3-ил)-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперазин-1-карбоксамид	16	0,0495	0,181	0,0124	6,76	1,0
17	4-([1,1'-Бифенил]-3-ил)пиперазин-1-ил(1,4-диазабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)метанон	17	12,2	6,31	6,36	10.	10.
18	Хинуклидин-3-ил-4-([1,1'-бифенил]-3-ил)пиперазин-1-карбоксилат	18	0,551	2,04	0,563	8,36	10.
19	1-Азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил-4-([1,1'-бифенил]-3-ил)пиперазин-1-карбоксилат	19	2,67	1,48	0,456	7,09	9,09
20	1-Азабицикло[3.2.2]нонан-3-ил-4-([1,1'-бифенил]-3-ил)пиперазин-1-карбоксилат	20	16,6	4,47	10,7	7,71	15,1
21	4-([1,1'-Бифенил]-3-ил)-N-(3-этилхинуклидин-3-ил)пиперазин-1-карбоксамид	21	0,288	0,168	0,0252	7,23	3,16
22	4-(4'-Фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-N-(4-метил-1-	22	0,613	0,629	0,0411	7,06	1,0

	азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперазин-1-карбоксамид						
23	N-(3-Этилхиноклидин-3-ил)-4-(4'-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)пиперазин-1-карбоксамид	23	1,58	0,351	0,0909	7,07	3,16
24	1-Азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил-4-(4'-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)пиперазин-1-карбоксилат	24	9,52	1,68	1,08	3,61	3,98
25	1-Азабицикло[3.2.2]нонан-3-ил-4-(4'-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)пиперазин-1-карбоксилат	25	3,48	4,86	9,38	5,39	5,41
26	N-(4-Метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)-4-(3-(пиримидин-2-ил)фенил)пиперазин-1-карбоксамид	26	6,9	>10	0,36	10.	10.
27	N-(4-Метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)-4-(3-(пиримидин-5-ил)фенил)пиперазин-1-карбоксамид	27	16,5	>10	0,798	10.	10.
28	4-(3-Изопропилфенил)-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперазин-1-карбоксамид	28	1,59	1,44	0,0866	10.	3,16
29	4-(3-Циклогексилфенил)-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперазин-1-карбоксамид	29	0,309	2,66	0,0382	7,81	1,0
30	4-([1,1'-Бифенил]-3-ил)-2-метил-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперазин-1-карбоксамид	30	0,376	0,864	0,0639	7,64	1,0
31	4-([1,1'-Бифенил]-3-ил)-3-метил-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперазин-1-карбоксамид	31	0,00406	0,0707	0,0015 1	7,62	1,0
32	4-([1,1'-Бифенил]-3-ил)-3-метил-N-(4-метил-1-	32	0,544	0,462	0,0465	7,29	3,16

	азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперазин-1-карбоксамид						
33	1-(4'-Фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-N-(3-метилхиноклидин-3-ил)пиперидин-4-карбоксамид	33	0,0221	0,237	0,0050 2	6,91	1,0
34	1-(4'-Фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперидин-4-карбоксамид	34	0,00478	0,079	0,0008 72	4,72	0,316
35	1-([1,1'-Бифенил]-3-ил)-N-(3-метилхиноклидин-3-ил)пиперидин-4-карбоксамид	35	0,0496	0,149	0,0071 1	7,31	1,0
36	1-([1,1'-Бифенил]-3-ил)-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперидин-4-карбоксамид	36	0,0103	0,136	0,0025	7,57	1,0
37	1-([1,1'-Бифенил]-4-ил)-N-(3-метилхиноклидин-3-ил)пиперидин-4-карбоксамид	37	1,55	1,8	0,131	7,05	6,9
38	1-([1,1'-Бифенил]-4-ил)-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперидин-4-карбоксамид	38	1,05	2,6	0,0894	6,62	6,74
39	N-(4-Метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)-1-(3-(пиримидин-2-ил)фенил)пиперидин-4-карбоксамид	39	1,8	7,24	0,126	10,	3,16
40	N-(4-Метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)-1-(3-(пиримидин-5-ил)фенил)пиперидин-4-карбоксамид	40	0,291	5,5	0,0152	0,0713	1,0
41	1-(4-(4-Фторфенил)пиримидин-2-ил)-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперидин-4-карбоксамид	41	0,00114	0,0097	0,0001 24	6,44	0,020
42	1-(4-(4-Фторфенил)пиримидин-2-ил)-N-(4-метил-1-	42	0,0941	0,918	0,0098 2	7,66	4,64

	азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперидин-4-карбоксамид (отдельный энантиомер А)						
43	1-(4-(4-Фторфенил)пиримидин-2-ил)-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперидин-4-карбоксамид (отдельный энантиомер В)	43	0,00125	0,00654	0,0000655	7,14	8,92
44	1-(4-(4-Фторфенил)пиримидин-2-ил)-N-(3-метилхиноклидин-3-ил)пиперидин-4-карбоксамид	44	0,00124	0,0499	0,000205	9,27	0,316
45	1-(4-(4-Фторфенил)пиримидин-2-ил)-N-(хиноклидин-3-ил)пиперидин-4-карбоксамид	45	0,00267	0,125	0,000457	10.	1,0
46	1-(6-(4-Фторфенил)пиразин-2-ил)-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперидин-4-карбоксамид	46	0,00279	0,0766	0,000425	7,31	0,316
47	1-(6-(4-Фторфенил)пиразин-2-ил)-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперидин-4-карбоксамид (отдельный энантиомер А)	47	0,258	2,19	0,050	7,83	3,16
48	1-(6-(4-Фторфенил)пиразин-2-ил)-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперидин-4-карбоксамид (отдельный энантиомер В)	48	0,00161	0,0477	0,000096	7,76	0,00517
49	1-(6-(4-Фторфенил)пиразин-2-ил)-N-(3-метилхиноклидин-3-ил)пиперидин-4-карбоксамид	49	0,0041	0,145	0,000822	8,16	1,0
50	1-(4-(4-Фторфенил)-1,3,5-триазин-2-ил)-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперидин-4-карбоксамид	50	0,0325	0,162	0,000708	10.	3,16
51	1-(2-(4-Фторфенил)пиримидин-4-ил)-N-(4-метил-1-	51	0,0466	0,335	0,00388	8,26	3,16

	азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперидин-4-карбоксамид						
52	4-([1,1'-Бифенил]-3-ил)-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперидин-1-карбоксамид	52	0,503	1,06	0,337	7,36	8,64
53	4-([1,1'-Бифенил]-4-ил)-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперидин-1-карбоксамид	53	2,21	1,24	0,175	6,74	6,29
54	1-(5-Фтор-4-(4-фторфенил)пиримидин-2-ил)-N-(3-метилхиноклидин-3-ил)пиперидин-4-карбоксамид	54	0,00073 4	0,106	0,0000 90 2	5,13	8,04
55	1-(5-Фтор-4-(4-фторфенил)пиримидин-2-ил)-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперидин-4-карбоксамид	55	0,00073 6	0,0475	0,0000 47 9	3,74	0,10
56	1-(5-Фтор-4-(4-(2-метоксиэтокси)фенил)пиримидин-2-ил)-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперидин-4-карбоксамид	56	0,00463	0,0209	0,0001 73	6,76	7,42
57	1-(5-Фтор-4-(4-(2-метоксиэтокси)фенил)пиримидин-2-ил)-N-(3-метилхиноклидин-3-ил)пиперидин-4-карбоксамид	57	0,00241	0,0693	0,0001 69	10.	1,0
58	1-(5-Фтор-4-(4-(2-метоксиэтокси)метил)фенил)пиримидин-2-ил)-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперидин-4-карбоксамид	58	0,00339	0,0405	0,0001 7	10.	1,0
59	1-(5-Фтор-4-(4-(2-метоксиэтокси)метил)фенил)пиримидин-2-ил)-N-(3-метилхиноклидин-3-ил)пиперидин-4-карбоксамид	59	0,00918	0,152	0,0003 39	10.	0,464
60	1-(5-Фтор-4-(4-(метоксиметил)фенил)пирими	60	0,00168	0,0155	0,0001	3,5	0,0464

	дин-2-ил)-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперидин-4-карбоксамид						
61	1-(5-Фтор-4-(4-(метоксиметил)фенил)пиримидин-2-ил)-N-(3-метилхиноклидин-3-ил)пиперидин-4-карбоксамид	61	0,00141	0,0524	0,00013	8,54	0,0464
62	1-(5-Фтор-4-(4-(3-метоксипропокси)фенил)пиримидин-2-ил)-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперидин-4-карбоксамид	62	0,000931	0,0105	0,000109	2,39	0,10
63	1-(5-Фтор-4-(4-(3-метоксипропокси)фенил)пиримидин-2-ил)-N-(3-метилхиноклидин-3-ил)пиперидин-4-карбоксамид	63	0,000586	0,0408	0,0000988	3,52	0,10
64	1-(4-(3,4-Дифторфенил)пиримидин-2-ил)-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперидин-4-карбоксамид	64	0,0017	0,0329	0,000062	3,42	5,53
65	1-(4-(3,5-Дифторфенил)пиримидин-2-ил)-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперидин-4-карбоксамид	65	0,00131	0,0561	0,0000934	4,14	0,215
66	1-(4-(4-(2-Метоксиэтокси)фенил)пиримидин-2-ил)-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперидин-4-карбоксамид	66	0,00317	0,0693	0,000329	8,2	0,215
67	1-(4-(4-(3-Метоксипропокси)фенил)пиримидин-2-ил)-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперидин-4-карбоксамид	67	0,00188	0,00724	0,000114	4,95	1,0
68	1-(4'-(2-Метоксиэтокси)[1,1'-бифенил]-3-ил)-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-	68	0,0213	0,132	0,00353	7,12	3,16

	ил)пиперидин-4-карбоксамид						
69	1-(4'-(2-Метоксизтоксиметил)[1,1'-бифенил]-3-ил)-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперидин-4-карбоксамид	69	0,0362	0,303	0,0046 4	4,64	1,0
70	1-(4-(4-(Метоксиметил)фенил)пиримидин-2-ил)-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперидин-4-карбоксамид	70	0,00396	0,0156	0,0000 90 5	1,0	1,0
71	1-(4-(4-(2-Фторэтоксиметил)фенил)пиримидин-2-ил)-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперидин-4-карбоксамид	71	0,00248	0,00429	0,0001 26	2,15	0,010
72	1-(4-(4-(3-Метоксипропоксиметил)фенил)пиримидин-2-ил)-N-(хинуклидин-3-ил)пиперидин-4-карбоксамид	72	0,00116	0,0795	0,0002 6	8,63	0,464
73	1-(4-(4-(Метоксиметил)фенил)пиримидин-2-ил)-N-(3-метилхинуклидин-3-ил)пиперидин-4-карбоксамид	73	0,00346	0,0474	0,0002 5	4,64	0,631
74	1-(4-(4-(2-Метоксизтоксиметил)фенил)пиримидин-2-ил)-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперидин-4-карбоксамид	74	0,0128	0,0325	0,0007 1	10.	0,215
75	4-Фтор-1-(4-(4-(метоксиметил)фенил)пиримидин-2-ил)-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперидин-4-карбоксамид	75	0,00283	0,0489	0,0003 83	5,27	0,316
76	4-Фтор-1-(4-(4-(3-метоксипропоксиметил)фенил)пиримидин-2-ил)-N-(3-метилхинуклидин-3-ил)пиперидин-4-карбоксамид	76	0,00134	0,0587	0,0001 41	3,87	1,0

77	4-Фтор-1-(5-фтор-4-(4-((2-метоксиэтокси)метил)фенил)пиримидин-2-ил)-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперидин-4-карбоксамид	77	0,00167	0,0863	0,0003 16	3,76	0,316
78	4-Фтор-1-(5-фтор-4-(4-((2-метоксиэтокси)метил)фенил)пиримидин-2-ил)-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперидин-4-карбоксамид (отдельный энантиомер А)	78	0,0647	3,12	0,0048 7	3,54	1,0
79	4-Фтор-1-(5-фтор-4-(4-((2-метоксиэтокси)метил)фенил)пиримидин-2-ил)-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперидин-4-карбоксамид (отдельный энантиомер В)	79	0,0018	0,109	0,0001 91	4,28	0,215
80	4-Фтор-1-(4-(4-(метоксиметил)фенил)пиримидин-2-ил)-N-(3-метилхиноклидин-3-ил)пиперидин-4-карбоксамид	80	0,0040	0,0685	0,0005 25	10.	0,215
81	(S)-4-Фтор-1-(4-(4-(метоксиметил)фенил)пиримидин-2-ил)-N-(3-метилхиноклидин-3-ил)пиперидин-4-карбоксамид	81	0,0023	0,0481	0,0002 22	10.	0,316
82	4-Фтор-1-(4-(4-(3-метоксипропокси)фенил)пиримидин-2-ил)-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперидин-4-карбоксамид	82	0,00126	0,0421	0,0001 28	2,79	1,0
83	4-Фтор-1-(4-(4-((2-метоксиэтокси)метил)фенил)пиримидин-2-ил)-N-(3-метилхиноклидин-3-ил)пиперидин-4-карбоксамид	83	0,0134	0,119	0,0011 3	10.	1,0
84	(S)-4-Фтор-1-(4-(4-((2-метоксиэтокси)метил)фенил)пиримидин-2-ил)-N-(3-метилхиноклидин-3-	84	0,00535	0,0903	0,0006 21	10.	1,0

	ил)пиперидин-4-карбоксамид						
85	4-Фтор-1-(4-(4-(2-метоксиэтокси)фенил)пиримидин-2-ил)-N-(3-метилхиноклидин-3-ил)пиперидин-4-карбоксамид	85	0,0105	0,0799	0,0003 89	10.	0,316
86	(S)-4-Фтор-1-(4-(4-(2-метоксиэтокси)фенил)пиримидин-2-ил)-N-(3-метилхиноклидин-3-ил)пиперидин-4-карбоксамид	86	0,00346	0,048	0,0002 41	10.	1,0
87	4-Фтор-1-(4-(4-(2-фторэтокси)фенил)пиримидин-2-ил)-N-(хиноклидин-3-ил)пиперидин-4-карбоксамид	87	0,00191	0,0643	0,0001 77	8,91	0,215
88	(S)-4-Фтор-1-(4-(4-(2-фторэтокси)фенил)пиримидин-2-ил)-N-(хиноклидин-3-ил)пиперидин-4-карбоксамид	88	0,00168	0,0568	0,0002 52	10.	1,0
89	4-Фтор-1-(4-(4-(2-метоксиэтокси)метил)фенил)пиримидин-2-ил)-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперидин-4-карбоксамид	89	0,00823	0,109	0,0011 7	9,47	0,316
90	4-Фтор-1-(4-(4-(2-фторэтокси)фенил)пиримидин-2-ил)-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперидин-4-карбоксамид	90	0,00226	0,0134	0,0000 95 3	3,06	0,215
91	4-Фтор-1-(5-фтор-4-(4-(2-метоксиэтокси)фенил)пиримидин-2-ил)-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперидин-4-карбоксамид	91	0,00204	0,0714	0,0001 17	2,66	0,10
92	4-Фтор-1-(4-(4-(2-фторэтокси)фенил)пиримидин-2-ил)-N-(3-метилхиноклидин-3-ил)пиперидин-4-карбоксамид	92	0,00146	0,029	0,0001 06	6,83	0,10
93	4-Фтор-1-(4-(4-(2-метоксиэтокси)фенил)пирими	93	0,00396	0,0439	0,0002 61	3,96	0,316

	дин-2-ил)-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперидин-4-карбоксамид						
94	4-Фтор-1-(4-(4-фторфенил)пиримидин-2-ил)-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперидин-4-карбоксамид	94	0,00073 6	0,0144	0,0000 96 4	2,1	0,0464
95	4-Фтор-1-(4-(4-фторфенил)пиримидин-2-ил)-N-(3-метилхиноклидин-3-ил)пиперидин-4-карбоксамид	95	0,00058 5	0,020	0,0000 83 6	4,69	0,0316
96	1-(4-(4-(Метоксиметил)фенил)пиримидин-2-ил)-4-метил-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперидин-4-карбоксамид	96	0,0070	0,145	0,0008 04	3,39	1,0
97	1-(4-(4-((2-Метоксиэтокси)метил)фенил)пиримидин-2-ил)-4-метил-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперидин-4-карбоксамид	97	0,0134	0,285	0,0013 6	10,	1,0
98	1-(4-(4-((2-Метоксиэтокси)метил)фенил)пиримидин-2-ил)-4-метил-N-(3-метилхиноклидин-3-ил)пиперидин-4-карбоксамид	98	0,0769	1,91	0,0081 3	8,19	1,0
99	1-(4-(4-Фторфенил)пиримидин-2-ил)-4-гидрокси-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперидин-4-карбоксамид	99	0,00223	0,012	0,0000 55 2	3,78	0,0464
100	1-(4-(4-Фторфенил)пиримидин-2-ил)-4-метокси-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперидин-4-карбоксамид	100	0,00368	0,0265	0,0001 09	1,9	1,0
101	4-Метокси-1-(4-(4-(3-метоксипропокси)фенил)пиперидин-4-карбоксамид	101	0,00338	0,0785	0,0004 36	2,03	1,0

	мидин-2-ил)-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперидин-4-карбоксамид						
102	1-(5-Фтор-(4-(4-(2-фторэтоксифенил)пиримидин-2-ил)-4-метокси-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперидин-4-карбоксамид	102	0,00103	0,0929	0,000258	2,85	0,10
103	1-(4-(4-(2-Фторэтоксифенил)пиримидин-2-ил)-4-метокси-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперидин-4-карбоксамид	103	0,00365	0,0738	0,00029	3,11	0,316
104	1-(4-(4-Фторфенил)-5-(2-метоксиэтоксипиримидин-2-ил)-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперидин-4-карбоксамид	104	0,0251	0,0513	0,0030	10.	1,0
105	1-(4-(4-Фторфенил)-6-(2-метоксиэтоксипиримидин-2-ил)-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперидин-4-карбоксамид	105	0,0105	0,272	0,0020	3,66	1,0
106	1-(4-(4-Фторфенил)пиридин-2-ил)-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперидин-4-карбоксамид	106	0,000858	0,0153	0,000095	6,97	9,02
107	1-(5-(4-Фторфенил)пиридин-3-ил)-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперидин-4-карбоксамид	107	0,00476	0,299	0,000935	10.	0,0785
108	1-(2-(4-Фторфенил)пиридин-4-ил)-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперидин-4-карбоксамид	108	0,0808	1,08	0,0541	5,65	3,16
109	1-(4-(4-Фторфенил)пиримидин-2-ил)-N-метил-N-(хинуклидин-3-ил)пиперидин-4-карбоксамид	109	0,0401	2,23	0,00899	9,53	3,16

110	1-Азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил-1-(4-(4-фторфенил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат	ПО	0,00122	0,528	0,00239	3,81	1,0
111	1-(5-Фтор-4-(4-(3-метоксипропокси)фенил)пиримидин-2-ил)-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)азетидин-4-карбоксамид	111	0,0020	0,119	0,00019	3,65	1,0
112	1-(5-Фтор-4-(4-(фторфенил)пиримидин-2-ил)-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)азетидин-3-карбоксамид	112	0,00737	0,122	0,000238	7,24	0,316
113	1-(4-(4-Фторфенил)пиримидин-2-ил)-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)азетидин-3-карбоксамид	113	0,00831	0,546	0,000884	10.	0,316
114	1-(4'-Фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)азетидин-3-карбоксамид	114	0,051	0,272	0,0111	3,46	1,0
115	1-(4-(4-Фторфенокси)пиримидин-2-ил)-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперидин-4-карбоксамид	115	0,00245	0,00894	0,00014	9,3	0,0464
116	4-Фтор-1-(4-(4-фторфенокси)пиримидин-2-ил)-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперидин-4-карбоксамид	116	0,00143	0,0159	0,000155	5,72	0,10
117	4-Фтор-1-(4-(4-фторфенокси)-1,3,5-триазин-2-ил)-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперидин-4-карбоксамид	117	0,168	0,0884	0,00905	10.	1,0
118	4-Фтор-1-(4-(4-фторфенокси)-1,3,5-триазин-2-ил)-N-(4-метил-1-	118	0,00254	0,0634	0,00116	4,64	1,0

	азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперидин-4-карбоксамид						
119	1-(4-(4- Цианофенокси)пиримидин-2-ил)-4-фтор-N-(3-метилхиноклидин-3-ил)пиперидин-4-карбоксамид	119	0,00671	0,0544	0,0004 76	10.	0,316
120	1-(4-(4- Цианофенокси)пиримидин-2-ил)-4-фтор-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперидин-4-карбоксамид	120	0,00412	0,0188	0,0003 32	10.	0,316
121	1-(4-(4- Фторфенокси)пиримидин-2-ил)-N-(3-метилхиноклидин-3-ил)пиперидин-4-карбоксамид	121	0,00133	0,0263	0,0000 93	7,65	0,10
122	1-(5-Циано-4-(4- фторфенокси)пиримидин-2-ил)-4-фтор-N-(3-метилхиноклидин-3-ил)пиперидин-4-карбоксамид	122	0,00441	0,112	0,0006 39	10.	0,316
123	4-Фтор-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)-1-(4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-карбоксамид	123	0,0423	0,226	0,0022 6	10.	1,0
124	4-Фтор-1-(4-(4- фторбензил)окси)пиримидин-2-ил)-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперидин-4-карбоксамид	124	0,000553	0,0178	0,0000 849	3,42	0,10
125	4-Фтор-1-(4-(4- фторбензил)окси)пиримидин-2-ил)-N-(3-метилхиноклидин-3-ил)пиперидин-4-карбоксамид	125	0,000643	0,0177	0,0000 509	4,29	0,158
126	4-Фтор-1-(6-(4- фторфенокси)пиразин-2-ил)-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперидин-4-карбоксамид	126	0,00157	0,036	0,0007 26	6,26	1,0

127	4-Фтор-1-(5-(4-фторфенокси)пиридин-3-ил)-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперидин-4-карбоксамид	127	0,00227	0,106	0,000569	6,98	0,316
128	4-Фтор-1-(4-((4-фторбензил)окси)-1,3,5-триазин-2-ил)-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперидин-4-карбоксамид	128	0,0198	0,654	0,0034	10.	1,0
129	4-Фтор-1-(5-(4-фторфенокси)пиримидин-2-ил)-N-(3-метилхиноклидин-3-ил)пиперидин-4-карбоксамид	129	0,00427	0,0978	0,00038	8,26	0,316
130	1-(5-(4-Фторфенокси)пиримидин-2-ил)-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперидин-4-карбоксамид	130	0,000889	0,0169	0,000156	5,67	0,316
131	4-Фтор-1-(5-(4-(2-метоксиэтокси)фенокси)пиримидин-2-ил)-N-(3-метилхиноклидин-3-ил)пиперидин-4-карбоксамид	131	0,00681	0,0527	0,000858	10.	1,0
132	4-Фтор-1-(5-((4-фторбензил)окси)пиримидин-2-ил)-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперидин-4-карбоксамид	132	0,0107	0,115	0,00265	4,59	1,0
133	4-Фтор-1-(5-(4-фторфенокси)пиразин-2-ил)-N-(3-метилхиноклидин-3-ил)пиперидин-4-карбоксамид	133	0,0459	0,467	0,00483	10.	1,0
134	4-Фтор-1-(6-(4-фторфенокси)пиридазин-3-ил)-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперидин-4-карбоксамид	134	0,0145	0,343	0,00283	10.	1,0
135	4-Фтор-1-(4-((4-фторфенокси)метил)пиримидин-2-ил)-N-(3-	135	0,00138	0,0317	0,000132	8,25	0,0464

	метилхинуклидин-3-ил)пиперидин-4-карбоксамид						
136	4-Фтор-1-(5-(4-фторбензил)пиримидин-2-ил)-N-(3-метилхинуклидин-3-ил)пиперидин-4-карбоксамид	136	0,0079	0,0249	0,0007 16	10.	1,0
137	(3R)-3-Метил-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)-4-(4-фенилпиримидин-2-ил)пиперазин-1-карбоксамид (отдельный энантиомер B)	137	0,0032	0,0501	0,0001 98	5,72	1,0
138	(3R)-3-Метил-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)-4-(4-фенилпиримидин-2-ил)пиперазин-1-карбоксамид (отдельный энантиомер A)	138	0,902	>10	0,0636	9,31	3,16
139	(3S)-3-Метил-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)-4-(4-фенилпиримидин-2-ил)пиперазин-1-карбоксамид (отдельный энантиомер B)	139	0,0173	0,067	0,0013 7	5,25	3,16
140	(3S)-3-Метил-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)-4-(4-фенилпиримидин-2-ил)пиперазин-1-карбоксамид (отдельный энантиомер A)	140	0,0469	9,08	0,574	6,49	3,16
141	3-Метил-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)-4-(4-фенилпиримидин-2-ил)пиперазин-1-карбоксамид	141	0,00596	0,209	0,0008 88	4,67	0,316
142	3-Этил-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)-4-(4-фенилпиримидин-2-ил)пиперазин-1-карбоксамид	142	0,00769	0,10	0,0008 61	5,34	9,21
143	3-Этил-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)-4-(4-фенилпиримидин-2-ил)пиперазин-1-карбоксамид	143	0,00179	0,0523	0,0003 04	3,11	3,16
144	3-(Метоксиметил)-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)-	144	0,0673	0,529	0,0063 3	10.	1,0

	4-(4-фенилпиримидин-2-ил)пиперазин-1-карбоксамид						
145	4-(4-(4-Фторфенил)пиримидин-2-ил)-3-метил-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперазин-1-карбоксамид	145	0,00801	0,0763	0,000507	6,98	0,316
146	4-(4-(4-Фторфенил)пиримидин-2-ил)-3-метил-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперазин-1-карбоксамид	146	0,0166	0,11	0,000559	6,37	1,0
147	цис-3,5-Диметил-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)-4-(4-фенилпиримидин-2-ил)пиперазин-1-карбоксамид	147	0,00545	0,096	0,0010	3,51	1,0
148	4-(5-Фтор-4-(4-(метоксиметил)фенил)пиримидин-2-ил)-3-изопропил-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперазин-1-карбоксамид	148	0,0174	0,39	0,00859	3,46	1,0
149	4-(4-(4-(Метоксиметил)фенил)пиримидин-2-ил)-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)-3-(трифторметил)пиперазин-1-карбоксамид	149	0,0109	0,279	0,0015	4,31	1,0
150	3-(Дифторметил)-4-(4-(4-(метоксиметил)фенил)пиримидин-2-ил)-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперазин-1-карбоксамид	150	0,023	0,195	0,00106	5,44	1,0
151	3-Изопропил-4-(4-(4-(метоксиметил)фенил)-1,3,5-триазин-2-ил)-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперазин-1-карбоксамид	151	0,324	1,82	0,0956	9,84	1,0
152	(3R)-4-(5-(4-Фторфенокси)пиримидин-2-ил)-3-метил-N-(4-метил-1-	152	0,00288	0,0763	0,000439	6,77	0,316

	азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперазин-1-карбоксамид						
153	3-Этинил-4-(4-(4-(Метоксиметил)фенил)пиримидин-2-ил)-N-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиперазин-1-карбоксамид	153	0,0534	2,64	0,0117	10.	1,0
154	1-Азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил-3-метил-4-(4-фенилпиримидин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат	154	0,057	1,93	0,0165	2,84	1,0
155	Хинуклидин-3-ил(2-(4'-(2-метоксиэтокси)[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ил)карбамат	155	0,00348	0,0386	0,0006 57	1,0	0,215
156	(S)-Хинуклидин-3-ил(2-(4'-(2-метоксиэтокси)[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ил)карбамат	156	0,00414	0,0437	0,0013 1	4,74	0,763
157	(R)-1-(2-(4'-(2-Метоксиэтокси)[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ил)-3-(3-метилхинуклидин-3-ил)мочевина	157	0,228	0,538	0,042	3,16	3,16
158	(S)-1-(2-(4'-(2-Метоксиэтокси)[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ил)-3-(3-метилхинуклидин-3-ил)мочевина	158	0,00285	0,00762	0,0005 29	0,631	0,631
159	1-(3-Этилхинуклидин-3-ил)-3-(2-(4'-(2-метоксиэтокси)[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ил)мочевина	159	0,0056	0,00446	0,0006 36	1,0	1,0
160	1-(2-(4'-(2-Метоксиэтокси)[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ил)-3-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)мочевина	160	0,00391	0,0019	0,0005 44	1,0	1,0
161	N-(2-(4'-(2-Метоксиэтокси)[1,1'-	161	0,25	0,311	0,0327	3,16	3,16

	бифенил]-4-ил)пропан-2-ил)- 1,4-дизабицикло[3.2.2]нонан- 4-карбоксамид						
162	1-(1-(4'-(-2- Метоксиэтоксид)[1,1'- бифенил]-4-ил)циклопропил)- 3-(хинуклидин-3-ил)мочевина	162	0,0281	0,0727	0,0022 1	3,54	1,0
163	1-(1-(4'-(-2- Метоксиэтоксид)[1,1'- бифенил]-4-ил)циклопропил)- 3-(3-метилхинуклидин-3- ил)мочевина	163	0,00849	0,00657	0,0005 39	1,0	0,173
164	1-(3-Этилхинуклидин-3-ил)-3- (1-(4'-(-2-метоксиэтоксид)[1,1'- бифенил]-4- ил)циклопропил)мочевина	164	0,00616	0,00251	0,0002 05	1,0	0,173
165	1-(1-(4'-(-2- Метоксиэтоксид)[1,1'- бифенил]-4-ил)циклопропил)- 3-(4-метил-1- азабицикло[3.2.2]нонан-4- ил)мочевина	165	0,00415	0,00051 6	0,0002 4	0,316	0,0316
166	Хинуклидин-3-ил(1-(4'-(-2- метоксиэтоксид)[1,1'- бифенил]-4- ил)циклопропил)карбамат	166	0,00569	0,0219	0,0018 1	0,316	0,215
167	Хинуклидин-3-ил(2-(3'-(-2- метоксиэтоксид)[1,1'- бифенил]-4-ил)пропан-2- ил)карбамат	167	0,0104	0,109	0,0053 1	10.	1,0
168	1-Азабицикло[3.2.2]нонан-4- ил(2-(3'-(-2- метоксиэтоксид)[1,1'- бифенил]-4-ил)пропан-2- ил)карбамат	168	0,00556	0,0793	0,0033 4	10.	1,0
169	N-(2-(3'-(-2- Метоксиэтоксид)[1,1'- бифенил]-4-ил)пропан-2-ил)- 1,4-дизабицикло[3.2.2]нонан- 4-карбоксамид	169	0,257	0,283	0,018	10.	1,0
170	Хинуклидин-3-ил(2-(4'-(-2-	170	0,0267	0,0295	0,0049	10.	10.

	метоксиэтокси][1,1'- бифенил]-3-ил)пропан-2- ил)карбамат				4		
171	1-Азабицикло[3.2.2]нонан-4- ил(2-(4'-(2- метоксиэтокси)[1,1'- бифенил]-3-ил)пропан-2- ил)карбамат	171	0,0325	0,0119	0,0014 5	0,0746	3,98
172	Хинуклидин-3-ил(2-(4'-(3- метоксипропокси)[1,1'- бифенил]-4-ил)пропан-2- ил)карбамат	172	0,00241	0,0666	0,0015 6	8,29	10.
173	1-(2-(4'-(3- Метоксипропокси)[1,1'- бифенил]-4-ил)пропан-2-ил)- 3-(3-метилхинуклидин-3- ил)мочевина	173	0,00198	0,0203	0,0007 66	10.	10.
174	N-(2-(4'-(3- Метоксипропокси)[1,1'- бифенил]-4-ил)пропан-2-ил)- 1,4-диазабцикло[3.2.2]нонан- 4-карбоксамид	174	0,134	0,386	0,0225	10.	1,0
175	Хинуклидин-3-ил(2-(4'-(2- метоксиэтокси)[1,1'- бифенил]-3-ил)пропан-2- ил)карбамат	175	0,0025	0,0713	0,0018 7	10.	9,0
176	1-(1-(4'-(3- Метоксипропокси)[1,1'- бифенил]-4-ил)циклопропил)- 3-(3-метилхинуклидин-3- ил)мочевина	176	0,0041	0,022	0,0014 7	10.	10.
177	1-(1-(4'-(3- Метоксипропокси)[1,1'- бифенил]-4-ил)циклопропил)- 3-(4-метил-1- азабицикло[3.2.2]нонан-4- ил)мочевина	177	0,00159	0,00175	0,0004 97	10.	10.
178	1-Азабицикло[3.2.2]нонан-4- ил(1-(4'-(3- метоксипропокси)[1,1'- бифенил]-4-	178	0,00354	0,0679	0,0026 1	10.	7,1

	ил)циклопропил)карбамат						
179	Хинуклидин-3-ил(2-(4'-(2-(1Н-пиразол-1-ил)этоксид)пропан-2-ил)карбамат	179	0,00673	0,0952	0,00499	8,73	3,16
180	1-(2-(4'-(2-(1Н-Пиразол-1-ил)этоксид)пропан-2-ил)-3-(3-метилхинуклидин-3-ил)мочевина	180	0,0053	0,0463	0,00181	3,16	3,16
181	1-(2-(4'-(2-(1Н-Пиразол-1-ил)этоксид)пропан-2-ил)-3-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)мочевина	181	0,00233	0,00515	0,000587	1,0	1,0
182	Хинуклидин-3-ил(2-(4'-(2-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)этоксид)пропан-2-ил)карбамат	182	0,0431	0,388	0,0131	3,16	1,0
183	1-(2-(4'-(2-(1Н-1,2,3-Триазол-1-ил)этоксид)пропан-2-ил)-3-(3-метилхинуклидин-3-ил)мочевина	183	0,0316	0,969	0,0102	5,62	2,51
184	1-(2-(4'-(2-(1Н-1,2,3-Триазол-1-ил)этоксид)пропан-2-ил)-3-(3-этилхинуклидин-3-ил)мочевина	184	0,0211	0,188	0,00346	3,16	1,0
185	1-(2-(4'-(2-(1Н-1,2,3-Триазол-1-ил)этоксид)пропан-2-ил)-3-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)мочевина	185	0,0129	0,0999	0,00387	3,16	1,0
186	Хинуклидин-3-ил(2-(4'-(2-метоксиэтоксид)пропан-2-ил)карбамат	186	0,045	0,157	0,0107	10.	1,0
187	1-Азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил(2-(4'-(3-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)пропоксид)пропан-2-ил)карбамат	187	0,0202	0,106	0,00774	10.	1,0

	бифенил]-4-ил)пропан-2-ил)карбамат						
188	N-(2-(4'-(3-(1H-1,2,3-Триазол-1-ил)пропокси)[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ил)-1,4-дизабицикло[3.2.2]нонан-4-карбоксамид	188	0,597	0,365	0,0774	10.	1,0
189	Хинуклидин-3-ил(2-(4'-(3-цианопропокси)[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ил)карбамат	189	0,00957	0,0865	0,0032 2	10.	8,47
190	Хинуклидин-3-ил(2-(4'-(цианометокси)[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ил)карбамат	190	0,00259	0,0477	0,0007 75	10.	1,0
191	Хинуклидин-3-ил(2-(4'-(3-метилоксетан-3-ил)метокси)[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ил)карбамат	191	0,0072	0,0718	0,0032 4	5,25	1,0
192	1-Азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил(2-(4'-(3-метилоксетан-3-ил)метокси)[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ил)карбамат	192	0,00569	0,0816	0,0018 6	5,84	1,0
193	1-Азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил(2-(4'-(3-метилоксетан-3-ил)метокси)[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ил)карбамат	193	0,297	0,318	0,0447	10.	10.
194	Хинуклидин-3-ил(2-(4'-(2-(оксетан-3-ил)этокси)[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ил)карбамат	194	0,0105	0,115	0,0040 6	9,93	1,0
195	1-Азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил(2-(4'-(2-(оксетан-3-ил)этокси)[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ил)карбамат	195	0,00567	0,0948	0,0010 1	8,03	0,10
196	N-(2-(4'-(2-(Оксетан-3-ил)этокси)[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ил)-1,4-дизабицикло[3.2.2]нонан-4-карбоксамид	196	0,538	0,274	0,0283	10.	1,0
197	Хинуклидин-3-ил(2-(4'-(2-	197	0,0322	0,309	0,0096	10.	10.

	метоксиэтокси)метил][1,1'- бифенил]-4-ил)пропан-2- ил)карбамат				7		
198	1-(2-(4'-((2- Метоксиэтокси)метил)[1,1'- бифенил]-4-ил)пропан-2-ил)- 3-(3-метилхиноклидин-3- ил)мочевина	198	0,0252	0,118	0,0032 4	10.	10.
199	1-(3-Этилхиноклидин-3-ил)-3- (2-(4'-((2- метоксиэтокси)метил)[1,1'- бифенил]-4-ил)пропан-2- ил)мочевина	199	0,0147	0,0317	0,0018	1,0	1,0
200	1-Азабицикло[3.2.2]нонан-4- ил(2-(4'-((2- метоксиэтокси)метил)[1,1'- бифенил]-4-ил)пропан-2- ил)карбамат	200	0,024	0,22	0,0061 6	10.	1,0
201	1-(2-(4'-((2- Метоксиэтокси)метил)[1,1'- бифенил]-4-ил)пропан-2-ил)- 3-(4-метил-1- азабицикло[3.2.2]нонан-4- ил)мочевина	201	0,0139	0,023	0,0007 6	10.	0,316
202	N-(2-(4'-((2- Метоксиэтокси)метил)[1,1'- бифенил]-4-ил)пропан-2-ил)- 1,4-диазабцикло[3.2.2]нонан- 4-карбоксамид	202	2,35	0,933	0,154	10.	10.
203	Хиноклидин-3-ил(2-(4'-((2- метоксиэтокси)метил)[1,1'- бифенил]-3-ил)пропан-2- ил)карбамат	203	0,0296	0,0963	0,0065 3	10.	1,78
204	1-Азабицикло[3.2.2]нонан-4- ил(1-(4'-((2- метоксиэтокси)метил)[1,1'- бифенил]-4- ил)циклопропил)карбамат	204	0,0433	0,0993	0,0082 6	10.	1,47
205	1-(1-(4'-((2- Метоксиэтокси)метил)[1,1'- бифенил]-4-ил)циклопропил)-	205	0,0515	0,156	0,0053 1	10.	1,78

	3-(3-метилхиноклидин-3-ил)мочевина						
206	1-(3-Этилхиноклидин-3-ил)-3-(1-(4'-((2-метоксиэтокси)метил)[1,1'-бифенил]-4-ил)циклопропил)мочевина	206	0,0278	0,0596	0,00266	10.	1,78
207	1-(1-(4'-((2-Метоксиэтокси)метил)[1,1'-бифенил]-4-ил)циклопропил)-3-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)мочевина	207	0,0123	0,0313	0,00139	10.	1,78
208	1-(3-Этилхиноклидин-3-ил)-3-(1-(4'-((2-метоксиэтокси)метил)[1,1'-бифенил]-4-ил)циклопропил)мочевина (отдельный энантиомер А)	208	2,71	0,988	0,0739	10.	10.
209	1-(3-Этилхиноклидин-3-ил)-3-(1-(4'-((2-метоксиэтокси)метил)[1,1'-бифенил]-4-ил)циклопропил)мочевина (отдельный энантиомер В)	209	0,0174	0,0392	0,00105	10.	1,78
210	(S)-1-(1-(4'-((2-Метоксиэтокси)метил)[1,1'-бифенил]-4-ил)циклопропил)-3-(3-метилхиноклидин-3-ил)мочевина	210	0,0502	0,087	0,00334	10.	10.
211	(R)-1-(1-(4'-((2-Метоксиэтокси)метил)[1,1'-бифенил]-4-ил)циклопропил)-3-(3-метилхиноклидин-3-ил)мочевина	211	0,938	0,683	0,072	10.	3,16
212	1-Азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил(1-(4'-((3-метоксипропил)[1,1'-бифенил]-4-ил)циклопропил)карбамат	212	0,00385	0,0479	0,00253	6,36	10.
213	1-(1-(4'-((3-	213	0,00112	0,0059	0,0003	9,22	10.

	Метоксипропил][1,1'- бифенил]-4-ил)циклопропил)- 3-(4-метил-1- азабицикло[3.2.2]нонан-4- ил)мочевина				5		
214	1-(1-(4'-(3- Метоксипропил][1,1'- бифенил]-4-ил)циклопропил)- 3-(3-метилхиноклидин-3- ил)мочевина	214	0,00329	0,0329	0,0012 6	10.	10.
215	1-(3-Этилхиноклидин-3-ил)-3- (1-(4'-(3-метоксипропил][1,1'- бифенил]-4- ил)циклопропил)мочевина	215	0,00248	0,0162	0,0005 42	7,55	10.
216	Хиноклидин-3-ил(1-(4'- ((пиридин-3- илметокси)метил][1,1'- бифенил]-4- ил)циклопропил)карбамат	216	0,00933	0,201	0,0111	7,94	10.
217	1-(3-Этилхиноклидин-3-ил)-3- (1-(4'-((пиридин-3- илметокси)метил][1,1'- бифенил]-4- ил)циклопропил)мочевина	217	0,0133	0,168	0,0040 2	10.	10.
218	1-(3-Пропилхиноклидин-3- ил)-3-(1-(4'-((пиридин-3- илметокси)метил][1,1'- бифенил]-4- ил)циклопропил)мочевина	218	0,011	0,0809	0,0029 7	7,95	10.
219	Хиноклидин-3-ил(1-(4'- ((пиримидин-5- илметокси)метил][1,1'- бифенил]-4- ил)циклопропил)карбамат	219	0,0466	0,118	0,0209	10.	10.
220	1-(3-Этилхиноклидин-3-ил)-3- (1-(4'-((пиримидин-5- илметокси)метил][1,1'- бифенил]-4- ил)циклопропил)мочевина	220	0,0516	0,114	0,0060 6	10.	3,16
221	1-Азабицикло[3.2.2]нонан-4- ил(1-(4'-((пиримидин-5-	221	0,0521	0,0992	0,0211	10.	10.

	илметокси)метил][1,1'- бифенил]-4- ил)циклопропил)карбамат						
222	1-(2-(4'-(3- Метоксипропил)[1,1'- бифенил]-4-ил)пропан-2-ил)- 3-(3-метилхиноклидин-3- ил)мочевина	222	0,0017	0,0307	0,0007 58	10.	10.
223	Хинуклидин-3-ил(2-(4'- (гидрокси)метил)[1,1'- бифенил]-4-ил)пропан-2- ил)карбамат	223	0,454	0,881	0,0216	10.	10.
224	1-(2-(4'-(2- Гидроксиэтил)[1,1'-бифенил]- 4-ил)пропан-2-ил)-3-(3- пропилхиноклидин-3- ил)мочевина	224	0,0202	0,0643	0,0016	10.	10.
225	1-(3-Этилхиноклидин-3-ил)-3- (2-(4'-(2-гидроксиэтил)[1,1'- бифенил]-4-ил)пропан-2- ил)мочевина	225	0,0294	0,229	0,0019 2	10.	10.
226	Хинуклидин-3-ил(2-(4'-(2- гидроксиэтил)[1,1'-бифенил]- 4-ил)пропан-2-ил)карбамат	226	0,148	0,656	0,0223	10.	10.
227	Хинуклидин-3-ил(2-(4'-(2- (1H-1,2,3-триазол-4- ил)этил)[1,1'-бифенил]-4- ил)пропан-2-ил)карбамат	227	0,027	0,122	0,0104	10.	1,0
228	1-Азабицикло[3.2.2]нонан-4- ил(2-(4'-(2-(1H-1,2,3-триазол- 4-ил)этил)[1,1'-бифенил]-4- ил)пропан-2-ил)карбамат	228	0,0182	0,0808	0,0060 8	7,65	3,16
229	Хинуклидин-3-ил(2-(4'- (морфолинометил)[1,1'- бифенил]-4-ил)пропан-2- ил)карбамат	229	0,158	0,524	0,0532	10.	10.
230	N-(2-(4'- (Морфолинометил)[1,1'- бифенил]-4-ил)пропан-2-ил)- 1,4-диазабцикло[3.2.2]нонан- 4-карбоксамид	230	2,28	1,79	0,417	10.	10.

231	Хинуклидин-3-ил(2-(4'-морфолино[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ил)карбамат	231	0,071	0,23	0,015	2,0	2,0
232	1-(3-Метилхинуклидин-3-ил)-3-(2-(4'-морфолино[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ил)мочевина	232	0,0309	0,0642	0,0071 7	1,0	1,0
233	1-(4-Метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)-3-(2-(4'-морфолино[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ил)мочевина	233	0,00568	0,00551	0,0007 26	1,0	1,0
234	1-(3-Этилхинуклидин-3-ил)-3-(2-(4'-морфолино[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ил)мочевина	234	0,0146	0,0326	0,0018 1	1,0	1,0
235	Хинуклидин-3-ил(2-(4'-(метилсульфонил)[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ил)карбамат	235	0,111	0,118	0,0199	10.	10.
236	1-(3-Этилхинуклидин-3-ил)-3-(2-(4'-(метилсульфонил)[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ил)мочевина	236	0,0538	0,0744	0,0094 6	10.	10.
237	1-(2-(4'-(Метилсульфонил)[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ил)-3-(3-пропилхинуклидин-3-ил)мочевина	237	0,0354	0,0329	0,0067 1	10.	10.
238	Хинуклидин-3-ил(2-(4'-(циклопропилметил)сульфонил)[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ил)карбамат	238	0,0154	0,0501	0,0044 5	10.	1,0
239	1-(2-(4'-(циклопропилметил)сульфонил)[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ил)-3-(3-этилхинуклидин-3-ил)мочевина	239	0,00987	0,0285	0,0032 1	10.	1,0
240	1-(2-(4'-(циклопропилметил)сульфонил)[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ил)карбамат	240	0,0133	0,0865	0,0059 7	10.	1,0

	ил)[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ил)-3-(3-метилхиноклидин-3-ил)мочевина						
241	1-Азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил(2-(4'-((циклопропилметил)сульфонил)[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ил)карбамат	241	0,00423	0,0122	0,00144	10.	3,16
242	Хиноклидин-3-ил(2-(4'-((3-метоксипропил)сульфонил)[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ил)карбамат	242	0,0325	0,0825	0,0102	10.	3,16
243	1-(3-Этилхиноклидин-3-ил)-3-(2-(4'-((3-метоксипропил)сульфонил)[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ил)мочевина	243	0,0328	0,0573	0,00749	10.	3,16
244	1-(2-(4'-((3-Метоксипропил)сульфонил)[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ил)-3-(3-пропилхиноклидин-3-ил)мочевина	244	0,0371	0,0341	0,00699	10.	3,16
245	Хиноклидин-3-ил(2-(4'-((3,3-диметилбутил)сульфонил)[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ил)карбамат	245	0,00185	0,0663	0,000716	6,74	0,316
246	1-(2-(4'-((3,3-Диметилбутил)сульфонил)[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ил)-3-(3-метилхиноклидин-3-ил)мочевина	246	0,0017	0,0114	0,000624	10.	1,0
247	1-(2-(4'-((3,3-Диметилбутил)сульфонил)[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ил)-3-(3-этилхиноклидин-3-ил)мочевина	247	0,00166	0,00428	0,000396	6,64	1,0
248	1-(2-(4'-((3,3-Диметилбутил)сульфонил)[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ил)-3-(4-метил-1-	248	0,000804	0,00684	0,000315	7,73	1,0

	азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)мочевина						
249	Хинуклидин-3-ил(2-(4'-(((1-(метоксиметил)циклопропил)метил)сульфонил)[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ил)карбамат	249	0,0535	0,247	0,0058 2	10.	2,15
250	1-(3-Этилхинуклидин-3-ил)-3-(2-(4'-(((1-(метоксиметил)циклопропил)метил)сульфонил)[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ил)мочевина	250	0,0201	0,0845	0,0044 1	10.	1,0
251	1-(2-(4'-(((1-(Метоксиметил)циклопропил)метил)сульфонил)[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ил)-3-(3-пропилхинуклидин-3-ил)мочевина	251	0,021	0,0475	0,0050 1	10.	1,0
252	Хинуклидин-3-ил(2-(4'-(метилкарбамоил)[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ил)карбамат	252	1,84	1,5	0,22	10.	10.
253	N-Метил-(4'-(2-(3-(3-метилхинуклидин-3-ил)уреидо)пропан-2-ил)[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид	253	0,751	2,0	0,201	2,0	2,0
254	1-Азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил(2-(4'-(метилкарбамоил)[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ил)карбамат	254	0,60	0,65	0,0638	10.	10.
255	N-Метил-4'-(2-(3-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)уреидо)пропан-2-ил)бифенил-4-карбоксамид	255	0,0469	3,42	0,0201	6,79	1,0
256	N-(2-(4'-(Метилкарбамоил)бифенил-4-ил)пропан-2-ил)-1,4-диазабицикло[3.2.2]нонан-4-карбоксамид	256	12,3	4,44	0,729	10.	10.

257	Хинуклидин-3-ил-2-(4'- диметилкарбамоил)бифенил- 4-ил)пропан-2-илкарбамат	257	0,365	0,786	0,0772	10.	10.
258	N,N-Диметил-4'-(2-(3-(3- метилхинуклидин-3- ил)уреидо)пропан-2- ил)бифенил-4-карбоксамид	258	0,281	2,34	0,049	10.	10.
259	1-Азабицикло[3.2.2]нонан-4- ил-2-(4'- (диметилкарбамоил)бифенил- 4-ил)пропан-2-илкарбамат	259	0,134	0,179	0,0205	10.	10.
260	N-(2-(4'- (Диметилкарбамоил)бифенил- 4-ил)пропан-2-ил)-1,4- диазабицикло[3.2.2]нонан-4- карбоксамид	260	8,55	1,64	0,302	10.	10.
261	N,N-Диметил-4'-(2-(3-(4- метил-1- азабицикло[3.2.2]нонан-4- ил)уреидо)пропан-2- ил)бифенил-4-карбоксамид	261	0,0608	0,354	0,0141	10.	3,16
262	Хинуклидин-3-ил-2-(4'- (пиперидин-1- карбонил)бифенил-4- ил)пропан-2-ил)карбамат	262	0,0196	0,112	0,0035	10.	1,0
263	1-Азабицикло[3.2.2]нонан-4- ил-2-(4'-(пиперидин-1- карбонил)бифенил-4- ил)пропан-2-илкарбамат	263	0,0145	0,075	0,0030 1	10.	1,0
264	1-(3-Этилхинуклидин-3-ил)-3- (2-(4'-(пиперидин-1- карбонил)бифенил-4- ил)пропан-2-ил)мочевина	264	0,0137	0,0674	0,0021 3	10.	1,0
265	Хинуклидин-3-ил-2-(4'- (морфолин-4- карбонил)бифенил-4- ил)пропан-2-илкарбамат	265	0,48	0,454	0,0399	10.	2,15
266	1-Азабицикло[3.2.2]нонан-4- ил-2-(4'-(морфолин-4- карбонил)бифенил-4- ил)пропан-2-илкарбамат	266	0,399	0,284	0,0227	10.	1,0

267	1-(3-Метилхинуклидин-3-ил)-3-(2-(4'-(морфолин-4-карбонил)бифенил-4-ил)пропан-2-ил)мочевина	267	0,363	2,77	0,119	0,565	10.
268	1-(4-Метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)-3-(2-(4'-(морфолин-4-карбонил)бифенил-4-ил)пропан-2-ил)мочевина	268	0,166	0,648	0,0315	10.	1,0
269	N-(2-(4'-(Морфолин-4-карбонил)бифенил-4-ил)пропан-2-ил)-1,4-диазабицикло[3.2.2]нонан-4-карбоксамид	269	23,	2,16	0,518	10.	10.
270	Хинуклидин-3-ил-2-(4'-(4,4-дифторпиперидин-1-карбонил)бифенил-4-ил)пропан-2-ил)карбамат	270	0,025	0,067	0,00356	10.	1,0
271	1-Азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил-2-(4'-(4,4-дифторпиперидин-1-карбонил)бифенил-4-ил)пропан-2-ил)карбамат	271	0,00942	0,0607	0,00264	10.	0,316
272	1-(2-(4'-(4,4-Дифторпиперидин-1-карбонил)бифенил-4-ил)пропан-2-ил)-3-(3-этилхинуклидин-3-ил)мочевина	272	0,0164	0,0249	0,00215	10.	1,0
273	Хинуклидин-3-ил-2-(4'-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)бифенил-4-ил)пропан-2-ил)карбамат	273	0,108	0,074	0,0106	10.	3,16
274	1-Азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил-2-(4'-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)бифенил-4-ил)пропан-2-ил)карбамат	274	0,0304	0,0673	0,00478	10.	1,0
275	1-(2-(4'-(3,3-Дифторазетидин-1-карбонил)бифенил-4-ил)пропан-2-ил)-3-(3-этилхинуклидин-3-	275	0,0756	0,0554	0,00292	10.	1,0

	ил)мочевина						
276	1-(4-Метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)-3-(2-(3-(3-(морфолин-4-карбонил)феноксифенил)пропан-2-ил)мочевина	276	0,020	1,53	0,0296	10.	3,16
277	1-(3-Метилхинуклидин-3-ил)-3-(2-(3-(3-(морфолин-4-карбонил)феноксифенил)пропан-2-ил)мочевина	277	0,0917	2,03	0,0801	10.	10.
278	1-Азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил-2-(3-(3-(морфолин-4-карбонил)феноксифенил)пропан-2-ил)карбамат	278	0,593	1,44	0,053	10.	10.
279	Хинуклидин-3-ил-2-(3-(3-(морфолин-4-карбонил)феноксифенил)пропан-2-ил)карбамат	279	4,33	3,92	0,217	10.	3,16
280	1-(3-Метилхинуклидин-3-ил)-3-(2-(4-(4-(морфолин-4-карбонил)феноксифенил)пропан-2-ил)мочевина	280	0,164	1,94	0,0491	10.	1,0
281	1-(4-Метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)-3-(2-(4-(4-(морфолин-4-карбонил)феноксифенил)пропан-2-ил)мочевина	281	0,0316	0,44	0,0077 9	10.	1,0
282	1-Азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил-2-(4-(4-(морфолин-4-карбонил)феноксифенил)пропан-2-ил)карбамат	282	0,479	0,66	0,0404	10.	3,16
283	Хинуклидин-3-ил-2-(4-(4-(диметилкарбамонил)феноксифенил)пропан-2-ил)карбамат	283	0,606	1,03	0,114	10.	10.
284	N,N-Диметил-4-(4-(2-(3-(3-метилхинуклидин-3-ил)уреидо)пропан-2-ил)феноксифенил)бензамид	284	0,201	3,78	0,0607	10.	10.
285	N,N-Диметил-4-(4-(2-(3-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-	285	0,0163	0,725	0,0064 8	10.	1,0

	ил)уреидо)пропан-2-ил)фенокси)бензамид						
286	1-Азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)-2-(4-(4-(диметилкарбамоил)фенокси)фенил)пропан-2-илкарбамат	286	0,437	0,793	0,0316	10.	10.
287	Хинуклидин-3-ил-2-(4-(4-(диметилкарбамоил)фенокси)фенил)пропан-2-илкарбамат	287	1,33	2,2	0,229	10.	3,16
288	1-Азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил-2-(3-(3-(диметилкарбамоил)фенокси)фенил)пропан-2-илкарбамат	288	0,203	1,18	0,0502	10.	10.
289	N,N-Диметил-3-(3-(2-(3-(3-метилхинуклидин-3-ил)уреидо)пропан-2-ил)фенокси)бензамид	289	0,104	1,41	0,0917	9,26	10.
290	N,N-Диметил-4-(4-(2-(3-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)уреидо)пропан-2-ил)фенокси)бензамид	290	0,0191	2,58	0,0268	10.	3,16
291	Хинуклидин-3-ил-2-(4-(4-(метилкарбамоил)фенокси)фенил)пропан-2-илкарбамат	291	1,91	2,31	0,0902	10.	3,16
292	1-Азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил-2-(4-(4-(метилкарбамоил)фенокси)фенил)пропан-2-илкарбамат	292	0,207	1,22	0,0412	10.	10.
293	N-Метил-4-(4-(2-(3-(3-метилхинуклидин-3-ил)уреидо)пропан-2-ил)фенокси)бензамид	293	0,186	5,37	0,046	10.	1,0
294	N-Метил-4-(4-(2-(3-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)уреидо)пропан-2-ил)фенокси)бензамид	294	0,0124	0,843	0,00706	10.	1,0
295	(Хинуклидин-3-ил)-2-(3-(3-(метилкарбамоил)фенокси)фенил)пропан-2-илкарбамат	295	1,02	1,75	0,147	10.	10.
296	N-Метил-3-(3-(2-(3-(3-	296	0,20	5,47	0,155	10.	10.

	метилхинуклидин-3-ил)уреидо)пропан-2-ил)фенокси)бензамид						
297	N-Метил-3-(3-(2-(3-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)уреидо)пропан-2-ил)фенокси)бензамид	297	0,0102	1,37	0,0132	10.	1,0
298	1-Азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)-2-(3-(3-(метилкарбамонил)фенокси)фенил)пропан-2-илкарбамат	298	0,138	1,1	0,0308	10.	3,16
299	1-Азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)-2-(4-(4-(пиперидин-1-карбонил)фенокси)фенил)пропан-2-илкарбамат	299	0,0154	0,192	0,0036 7	10.	1,0
300	1-(4-Метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)-3-(2-(4-(4-(пиперидин-1-карбонил)фенокси)фенил)пропан-2-ил)мочевина	300	0,00685	0,0876	0,0015 4	10.	0,316
301	1-Азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)-2-(4-(4-(4,4-дифторпиперидин-1-карбонил)фенокси)фенил)пропан-2-илкарбамат	301	0,0172	0,0494	0,0033 9	10.	1,0
302	1-(2-(4-(4-(4,4-Дифторпиперидин-1-карбонил)фенокси)фенил)пропан-2-ил)-3-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)мочевина	302	0,00422	0,0317	0,0014 7	10.	1,0
303	1-(2-(4-(4-(3,3-Дифторазетидин-1-карбонил)фенокси)фенил)пропан-2-ил)-3-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)мочевина	303	0,00763	0,0389	0,0012 4	10.	0,316
304	Хинуклидин-3-ил-2-(4-(4-фенилпиперазин-1-карбонил)фенил)пропан-2-илкарбамат	304	1,73	0,355	0,0959	10.	10.

305	N-(2-(4-(4-(Метилкарбамоил)феноксифенил)пропан-2-ил)-1,4-диазабицикло[3.2.2]нонан-4-карбоксамид	305	0,399	0,299	0,0195	10.	1,0
306	1-(3-Этилхиноклидин-3-ил)-3-(2-(4-(4-фенилпиперазин-1-карбонил)фенил)пропан-2-ил)мочевина	306	0,0951	0,257	0,032	10.	3,16
307	Хиноклидин-3-ил-2-(4-(6-(2-метоксиэтокси)пиридин-3-ил)фенил)пропан-2-илкарбамат	307	0,735	4,34	0,0972	10.	10.
309	Хиноклидин-3-ил-2-(4-(6-(2-метоксиэтокси)пиридин-2-ил)фенил)пропан-2-илкарбамат	309	0,106	0,188	0,014	10.	3,16
308	Хиноклидин-3-ил-2-(3-(5-(2-метоксиэтокси)пиридин-2-ил)фенил)пропан-2-илкарбамат	308	0,254	0,314	0,0358	7,77	1,0
312	Хиноклидин-3-ил-2-(3-(6-(2-метоксипропокси)пиридазин-3-ил)фенил)пропан-2-илкарбамат	312	1,66	1,34	0,103	10.	1,0
313	1-Азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил-2-(3-(6-(2-метоксипропокси)пиридазин-2-ил)фенил)пропан-2-илкарбамат	313	0,0889	0,47	0,0107	10.	10.
314	N-(2-(3-(6-(3-метоксипропокси)пиридазин-3-ил)фенил)пропан-2-ил)-1,4-дизобицикло[3.2.2]нонан-4-карбоксамат	314	2,63	4,91	0,118	10.	10.
315	Хиноклидин-3-ил(2-(3-(5-(3-метоксипропокси)пиразин-2-ил)фенил)пропан-2-ил)карбамат	315	0,197	0,435	0,0259	10.	1,0
316	1-Азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил(2-(3-(5-(3-	316	0,028	0,152	0,0043 9	10.	10.

	метоксипропоксипиразин-2-ил)фенил)пропан-2-ил)карбамат						
317	N-(2-(3-(5-(3-Метоксипропоксипиразин-2-ил)фенил)пропан-2-ил)-1,4-диазабицикло[3.2.2]нонан-4-карбоксамид	317	0,295	0,656	0,0291	10.	1,0
318	Хинуклидин-3-ил(2-(3-(6-этоксипиридазин-3-ил)фенил)пропан-2-ил)карбамат	318	1,46	0,635	0,0699	#NUM!	1,0
319	1-Азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил(2-(3-(6-(3-этоксипиридазин-3-ил)фенил)пропан-2-ил)карбамат	319	0,075	0,121	0,0080 4	10.	10.
310	1-Азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил-2-(4-(5-(2-метоксизтокси)пиридин-2-ил)фенил)пропан-2-илкарбамат	310	0,123	0,145	0,0121	10.	3,16
320	Хинуклидин-3-ил(2-(4-(5-(3-метоксипропоксипиразин-2-ил)фенил)пропан-2-ил)карбамат	320	0,131	0,201	0,0112	10.	1,0
321	1-Азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил(2-(4-(5-(3-метоксипропоксипиразин-2-ил)фенил)пропан-2-ил)карбамат	321	0,0461	0,108	0,0063 9	10.	1,0
322	N-(2-(4-(5-(3-Метоксипропоксипиразин-2-ил)фенил)пропан-2-ил)-1,4-диазабицикло[3.2.2]нонан-4-карбоксамид	322	1,07	1,44	0,0999	10.	1,0
311	1-Азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил-2-(4-(5-(2-метоксизтокси)пиридин-2-ил)фенил)пропан-2-илкарбамат	311	0,076	0,103	0,0085	10.	3,16

323	Хинуклидин-3-ил(2-(3-(5-(3-метоксипропокси)пиримидин-2-ил)фенил)пропан-2-ил)карбамат	323	1,16	0,508	0,0488	10.	1,0
324	1-Азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил(2-(3-(5-(3-метоксипропокси)пиримидин-2-ил)фенил)пропан-2-ил)карбамат	324	0,0969	0,157	0,0084 9	10.	1,0
325	1-(3-Этилхинуклидин-3-ил)-3-(4-(4-(2-метоксизтил)фенил)-2-метилбут-3-ин-2-ил)мочевина	325	0,092	0,399	0,0079 4	10.	10.
326	1-(4-(4-(2-Метоксизтил)фенил)-2-метилбут-3-ин-2-ил)-3-(3-пропилхинуклидин-3-ил)мочевина	326	0,0266	0,123	0,0042 9	3,16	3,16
327	1-(3-Этилхинуклидин-3-ил)-3-(4-(4-(метоксиметил)фенил)-2-метилбут-3-ин-2-ил)мочевина	327	0,0962	0,343	0,0147	10.	10.
328	1-(4-(4-(Метоксиметил)фенил)-2-метилбут-3-ин-2-ил)-3-(3-пропилхинуклидин-3-ил)мочевина	328	0,0251	0,115	0,0033 2	3,16	3,16
329	Хинуклидин-3-ил(4-(4-(2-метоксизтокси)фенил)-2-метилбут-3-ин-2-ил)карбамат	329	3,14	2,7	0,284	10.	10.
330	1-(4-(4-(2-Метоксизтокси)фенил)-2-метилбут-3-ин-2-ил)-3-(3-пропилхинуклидин-3-ил)мочевина	330	0,104	0,203	0,0064 1	10.	3,16
331	Хинуклидин-3-ил(4-(4-(3-метоксипропокси)фенил)-2-метилбут-3-ин-2-ил)карбамат	331	1,33	1,76	0,118	10.	10.
332	1-(3-Этилхинуклидин-3-ил)-3-(2-метил-4-(4-((пиридин-3-илметокси)метил)фенил)бут-	332	0,0494	0,945	0,0155	10.	10.

	3-ин-2-ил)мочевина						
333	1-(2-Метил-4-(4-((пиридин-3-илметокси)метил)фенил)бут-3-ин-2-ил)-3-(3-пропилхиноклидин-3-ил)мочевина	333	0,0161	0,413	0,00618	10.	3,16
334	Хинуклидин-3-ил(4-(4-((3,3-диметилбутил)сульфонил)фенил)-2-метилбут-3-ин-2-ил)карбамат	334	0,0802	0,317	0,0118	3,28	10.
335	1-Азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил(4-(4-((3,3-диметилбутил)сульфонил)фенил)-2-метилбут-3-ин-2-ил)карбамат	335	0,0146	0,193	0,00432	2,15	1,0
336	1-(4-(4-((3,3-Диметилбутил)сульфонил)фенил)-2-метилбут-3-ин-2-ил)-3-(4-метил-1-азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)мочевина	336	0,0012	0,0388	0,000902	10.	10.
337	1-(4-(4-((3,3-Диметилбутил)сульфонил)фенил)-2-метилбут-3-ин-2-ил)-3-(3-метилхиноклидин-3-ил)мочевина	337	0,0145	0,0941	0,00254	2,15	1,0
338	1-(4-(4-((3,3-Диметилбутил)сульфонил)фенил)-2-метилбут-3-ин-2-ил)-3-(3-этилхиноклидин-3-ил)мочевина	338	0,00445	0,0721	0,000984	2,15	1,0
339	1-(4-(4-(1-Метокси-2-метилпропан-2-ил)фенил)-2-метилбут-3-ин-2-ил)-3-(3-метилхиноклидин-3-ил)мочевина	339	0,136	0,72	0,0257	10.	10.
340	Хинуклидин-3-ил(2-(2-(4-(3-метоксипропокси)фенил)тиазол-4-ил)пропан-2-ил)карбамат	340	0,17	0,197	0,0426	10.	10.
341	1-Азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил(2-(2-(4-(3-	341	0,0193	0,0904	0,00719	10.	10.

	метоксипропоксифенил)тиазол-4-ил)пропан-2-ил)карбамат						
342	N-(2-(2-(4-(3-метоксипропоксифенил)тиазол-4-ил)пропан-2-ил)-1,4-дизабицикло[3.2.2]нонан-4-карбоксамид	342	0,666	0,393	0,0851	10.	10.
343	Хинуклидин-3-ил(2-(2-(4-(2-метоксиэтокси)фенил)тиазол-4-ил)пропан-2-ил)карбамат	343	0,36	0,106	0,0198	10.	1,0
344	1-Азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил(2-(2-(4-(2-метоксиэтокси)фенил)тиазол-4-ил)пропан-2-ил)карбамат	344	0,0658	0,0564	0,00876	10.	1,0
345	N-(2-(2-(4-(2-метоксиэтокси)фенил)тиазол-4-ил)пропан-2-ил)-1,4-дизабицикло[3.2.2]нонан-4-карбоксамид	345	2,54	0,369	0,091	10.	3,16
346	Хинуклидин-3-ил-2-(5-(4-(2-метоксиэтокси)фенил)пиридин-2-ил)пропан-2-ил)карбамат	346	0,0507	0,266	0,0111	10.	3,16
347	1-Азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил-2-(5-(4-(2-метоксиэтокси)фенил)пиридин-2-ил)пропан-2-ил)карбамат	347	0,0368	0,15	0,00582	10.	1,41
348	1-Азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил-2-(5-(4-(2-метоксиэтокси)фенил)пиридин-2-ил)пропан-2-ил)карбамат (отдельный энантиомер А)	348	0,0278	0,0872	0,00352	10.	1,0
349	1-Азабицикло[3.2.2]нонан-4-ил-2-(5-(4-(2-метоксиэтокси)фенил)пиридин-2-ил)пропан-2-ил)карбамат (отдельный энантиомер В)	349	0,25	0,233	0,0144	10.	1,0

Пример 351.

Ингибирование глюкозилцерамид-синтазы на модели поликистоза почек.

У мышей, гомозиготных для мутации *Nek8^{jck}*, вызывают поликистоз почек ("мышь *jck*"). Гистология показывает, что почки у некоторых 3-дневных мышат от гетерозиготных родителей имеют небольшие отдельные кисты, очерченные кубовидными эпителиальными клетками, и 15-дневные имеют кисты, очерченные уплощенным эпителием. Болезнь прогрессирует, но не очевидна при пальпации почек до, по меньшей мере, 4-5-недельного возраста. Гомозиготы обычно остаются активными почти до самой смерти и обычно погибают в возрасте 20-25 недель. Гомозиготные самки фертильны, но впоследствии не заботятся о своем помете; гомозиготные самцы фертильны, но сообщается, что фертильность снижается в возрасте свыше 15 недель. В печени, селезенке или поджелудочной железе гистологические аномальности не обнаружены (Atala et al., 1993).

Для того чтобы оценить действие ингибитора GCS на поликистоз почек, соединение 156 (S)-хинуклидин-3-ил(2-(4'-(2-метоксиэтокси)[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ил)карбамат вводят в корм мышей *jck* в дозах 15, 30 и 50 мг/кг. Второе соединение хинуклидин-3-ил(2-(4'-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)пропан-2-ил)карбамат (далее в данном описании "GZ 161") вводят в корм мышей *jck* в дозе 60 мг/кг.

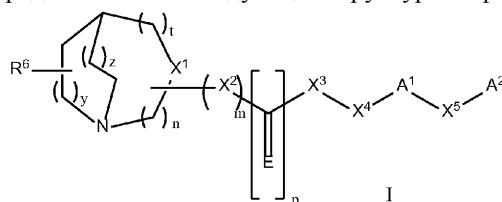
Введение соединения начинают в возрасте от 3 до 4 недель, и продолжают до тех пор, пока мышей не умерщвляют в возрасте 9 недель. Действие соединений на фенотип заболевания оценивают, измеряя

массу тела, азот мочевины крови ("BUN") и сывороточный GL1. Дополнительное действие на отношение масса почек/масса тела (K/BW), объем кист, BUN, почечный GL1 и сывороточный GL1 также измеряют в конце жизни при окончании исследования.

Как показано на фиг. 3, соединение 156 вызывает дозозависимое ингибирование GL1, что ассоциируется с уменьшенным ростом кист и сохранением функции почек. Дозозависимое уменьшение представлено графически, а также в числах, при этом выраженные проценты представляют собой процентное уменьшение уровней GL1 по сравнению в контрольных группах с носителем. Фиг. 3 показывает измерения массы тела в контрольной группе с носителем, подопытных группах с тремя дозами соединения 156 и группе с GZ 161, при этом при дозах 30 мг/кг и 50 мг/кг соединения 156 имеются статистические различия с контрольной группой с носителем. Фиг. 3 также показывает измерения отношения массы почек к массе тела между контрольной группой с носителем, подопытными группами с тремя дозами соединения 156 и группой с GZ 161, при этом все группы с соединением 156 и GZ 161 статистически отличаются от контрольной группы с носителем. Фиг. 3 также показывает измерения объема кист и BUN в контрольной группе с носителем, подопытных группах с тремя дозами соединения 156 и группе с GZ 161, при этом все группы с GZ 161 и соединением 156 статистически отличаются от контрольной группы с носителем.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения заболевания или расстройства, опосредуемого глюкозилцерамид-синтазой (GCS), или заболевания или расстройства, в которое вовлекается GCS, у субъекта, где указанное заболевание и расстройство представляет собой поликистоз почек, включающий введение субъекту эффективного количества соединения, представленного следующей структурной формулой:



или его фармацевтически приемлемой соли,

где n равен 1, 2;

m равен 0 или 1;

p равен 1;

t равен 0 или 1;

y равен 1;

z равен 1;

E представляет собой O;

X¹ представляет собой CR¹, когда m равен 1, или N, когда m равен 0;

X² представляет собой O или -NH;

X³ представляет собой -NH;

X⁴ представляет собой CR⁴R⁵;

X⁵ представляет собой прямую связь, O, -R⁷-(C₆-C₁₂)арил, (C₆-C₁₂)арил-R⁷-, -R⁷-(C₂-C₉)гетероарил или (C₂-C₉)гетероарил-R⁷-, где R⁷ представляет собой прямую связь, O, (C₁-C₆)алкил или -O-(C₁-C₆)алкил; где, когда X⁵ определяется как -R⁷-(C₆-C₁₂)арил, (C₆-C₁₂)арил-R⁷-, -R⁷-(C₂-C₉)гетероарил или (C₂-C₉)гетероарил-R⁷-, (C₆-C₁₂)арильные или (C₂-C₉)гетероарильные группы необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, CN; и (C₁-C₆)алкилокси, замещенный (C₁-C₆)алкокси;

R¹ представляет собой H или (C₁-C₆)алкил;

R⁴ и R⁵ выбирают независимо из (C₁-C₆)алкила или взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют спиро(C₃-C₁₀)циклоалкильный цикл;

R⁶ представляет собой -H или (C₁-C₆)алкил;

A¹ представляет собой (C₆-C₁₂)арил или (C₂-C₉)гетероарил, где A¹ необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, (C₁-C₆)алкила, необязательно замещенного одним-тремя атомами галогена; (C₁-C₆)алкокси и -ОН;

A² представляет собой (C₆-C₁₂)арил или (C₂-C₉)гетероарил, где A² замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из (C₂-C₉)гетероциклоалкила, R⁸R⁹N-CO-, где каждый из R⁸ и R⁹ выбирают независимо из группы, состоящей из водорода и (C₁-C₆)алкила, или R⁸ и R⁹ могут быть взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием (C₂-C₉)гетероциклоалкила или (C₂-C₉)гетероциклоалкильной группы, необязательно замещенной одной-тремя галогеногруппами, (C₁-C₆)алкилсульфонилом, необязательно замещенным одной или двумя группами, выбранными из (C₁-C₆)алкокси и (C₃-C₁₀)циклоалкила; (C₁-C₆)алкил, замещенный одним-четырьмя заместителями, выбранными из группы, состоящей из гидрокси, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)алкокси(C₁-

C_6)алкокси, (C_2-C_9)гетероциклоалкила и (C_2-C_9)гетероарила; и (C_1-C_6)алкилокси, замещенный одним-четырьмя заместителями, выбранными из группы, состоящей из циано, (C_1-C_6)алкокси, (C_2-C_9)гетероциклоалкила и (C_2-C_9)гетероарила,

при условии, что соединение не представляет собой 1-{2-[4'-(2-метоксиэтокси)бифенил-4-ил]пропан-2-ил}-3-(3-метил-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)мочевину,

где в каждом случае (C_2-C_9)гетероциклоалкил содержит от 3 до 10 кольцевых атома, где от 2 до 9 атомов кольца являются атомами углерода и оставшиеся кольцевые атомы выбирают из группы, состоящей из азота, серы и кислорода; и

где в каждом случае (C_2-C_9)гетероарил содержит 5-10 атомов цикла, где 2-9 атомов цикла являются атомами углерода, а оставшиеся атомы цикла выбирают из группы, состоящей из азота, серы и кислорода.

2. Способ по п.1, где n равен 1; t равен 0; у равен 1 и z равен 1.

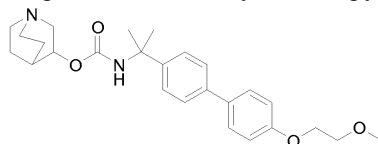
3. Способ по п.1 или 2, где m равен 1; E представляет собой O; X^2 представляет собой O и X^3 представляет собой NH.

4. Способ по любому из пп.1-3, где X^4 представляет собой CR^4R^5 , где каждый из R^4 и R^5 независимо представляет собой метил.

5. Способ по любому из пп.1-4, где R^6 представляет собой H.

6. Способ по любому из пп.1-5, где R^1 представляет собой водород или метил.

7. Способ по п.1, где соединение представлено следующей структурной формулой:



или является его фармацевтически приемлемой солью.

8. Применение соединения формулы (I), определенного в любом из пп.1-7, или его фармацевтически приемлемой соли для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения заболевания или расстройства, опосредуемого глюкозилцерамид-синтазой (GCS), или заболевания или расстройства, в которое вовлекается GCS, где заболевание или расстройство представляет собой поликистоз почек.

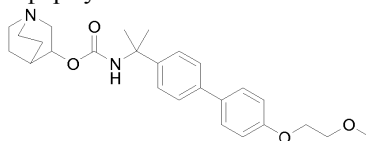
9. Применение соединения формулы (I), определенного в любом из пп.1-7, или его фармацевтически приемлемой соли для лечения заболевания или расстройства, опосредуемого глюкозилцерамид-синтазой (GCS), или заболевания или расстройства, в которое вовлекается GCS, где заболевание или расстройство представляет собой поликистоз почек.

10. Способ лечения, облегчения или предупреждения поликистоза почек у пациента, где поликистоз почек выбран из аутомнодоминантного поликистоза почек (ADPKD) и аутомно-рецессивного поликистоза почек (ARPKD), включающий введение субъекту эффективного количества (S)-хинуклидин-3-ил(2-(2-(4-фторфенил)тиазол-4-ил)пропан-2-ил)карбамата или хинуклидин-3-ил(2-(4'-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)пропан-2-ил)карбамата, или соединения структурной формулы (I), определенного в любом из пп.1-7, или его фармацевтически приемлемой соли.

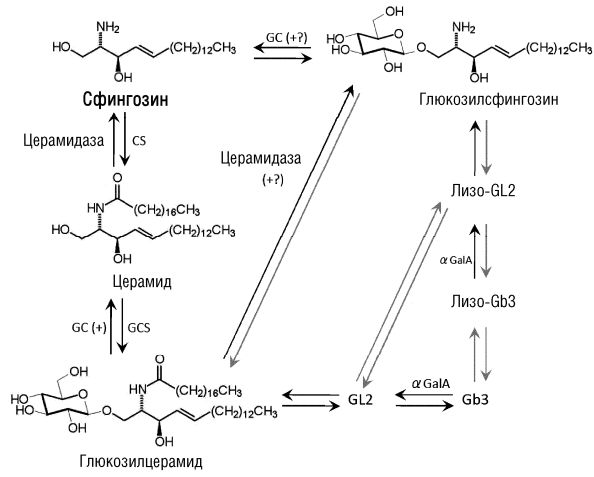
11. Применение соединения для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения облегчения или предупреждения поликистоза почек, выбранного из аутомнодоминантного поликистоза почек (ADPKD) и аутомно-рецессивного поликистоза почек (ARPKD), где указанное соединение представляет собой (S)-хинуклидин-3-ил(2-(2-(4-фторфенил)тиазол-4-ил)пропан-2-ил)карбамат или хинуклидин-3-ил(2-(4'-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)пропан-2-ил)карбамат или соединение структурной формулы (I), определенное в любом из пп.1-7, или его фармацевтически приемлемую соль.

12. Применение соединения для лечения, облегчения или предупреждения поликистоза почек, выбранного из аутомнодоминантного поликистоза почек (ADPKD) и аутомно-рецессивного поликистоза почек (ARPKD), где указанное соединение представляет собой (S)-хинуклидин-3-ил(2-(2-(4-фторфенил)тиазол-4-ил)пропан-2-ил)карбамат или хинуклидин-3-ил(2-(4'-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)пропан-2-ил)карбамат или соединение структурной формулы (I), определенного в любом из пп.1-7, или его фармацевтически приемлемую соль.

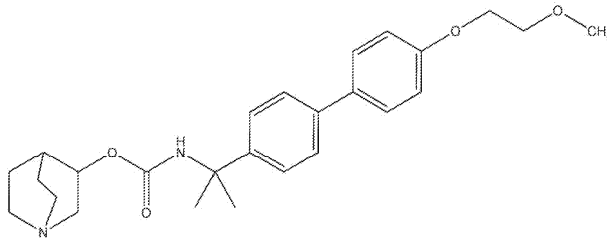
13. Соединение, представленное формулой



или его фармацевтически приемлемая соль.

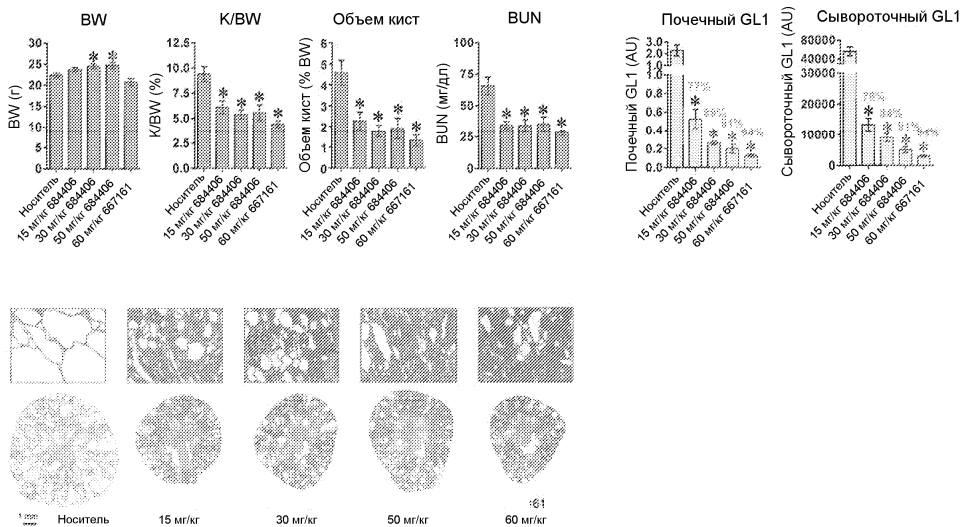


Фиг. 1



(S)-Хинуклидин-3-ил(2-(4'-(2-метоксиэтокси)[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ил)карбамат

Фиг. 2



Фиг. 3

