

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202000018 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.02.09(22) Дата подачи заявки
2018.06.29

(51) Int. Cl. C07D 401/14 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01)
C07D 401/10 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01)
C07D 405/06 (2006.01)
C07D 407/10 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 207/20 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)
C07D 211/70 (2006.01)
C07D 295/195 (2006.01)
A61P 13/02 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)

(54) ГЕТЕРОЦИКЛИЛМЕТИЛИДЕНОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В КАЧЕСТВЕ МОДУЛЯТОРОВ РЕЦЕПТОРОВ mGluR5

(31) 62/526,762

(32) 2017.06.29

(33) US

(86) PCT/EP2018/067628

(87) WO 2019/002571 2019.01.03

(71) Заявитель:

РЕКОРДАТИ ИНДУСТРИА
КИМИКА Е ФАРМАЦЕУТИКА СПА
(IT)

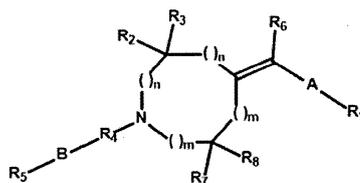
(72) Изобретатель:

Рива Карло, Гразиани Давид, Лонги
Маттео, Каллегари Елиза, Фригерни
Фабио, Ангелико Патриция (IT)

(74) Представитель:

Леонов А.В. (RU)

(57) Изобретение относится к соединениям формулы I



формула I,

и к их применению в качестве аллостерических модуляторов активности рецептора mGluR5, к фармацевтическим композициям, содержащим их, и к способам их применения в качестве агентов для лечения и/или предупреждения неврологических и психиатрических расстройств, связанных с глутаматной дисфункцией, таких как шизофрения или снижение когнитивных функций, деменция или нарушение когнитивных функций, или других патологий, которые могут быть прямо или косвенно связаны с глутаматной дисфункцией.

A1

202000018

202000018

A1

ГЕТЕРОЦИКЛИЛМЕТИЛИДЕНОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В КАЧЕСТВЕ МОДУЛЯТОРОВ РЕЦЕПТОРОВ mGluR5

Область техники.

Настоящее изобретение относится к гетероциклилметиленовым производным и их применению в качестве аллостерических модуляторов активности рецептора mGluR5, к фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения, и к способам лечения с их применением.

Уровень техники.

Глутамат является главной возбуждающей аминокислотой в центральной нервной системе млекопитающих, которая проявляет свое действие через ионотропные и метаботропные рецепторы глутамата.

Показано, что нейротрансмиссия, опосредованная глутаматом, является критической во многих физиологических процессах, таких как синаптическая пластичность, долговременная потенция, участвующая в обучении и запоминании, а также сенсорное восприятие (Riedel *et al.*, *Behav. Brain Res.* (2003), том 140, сс. 1-47, Rose *et al. J. Neurosci.*, (2006), том 26(45), сс. 11582–11587). Кроме того, было показано, что дисбаланс глутаматной нейротрансмиссии играет критическую роль в патофизиологии различных неврологических и психиатрических заболеваний.

Возбуждающая нейротрансмиссия глутамата опосредована по меньшей мере двумя различными классами рецепторов: ионотропные рецепторы глутамата, такие как рецептор N-метил-D-аспартата (NMDA), рецептор α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты (AMPA) или каинат; и метаботропные рецепторы глутамата (mGluR) и метаботропные

рецепторы глутамата. Ионотропные рецепторы являются лиганд-управляемыми ионными каналами и предположительно отвечают за регуляцию быстрой передачи нервных импульсов между двумя нейронами. Метаботропные рецепторы глутамата являются сопряженными с G-белком рецепторы (GPCR), которые, по-видимому, опосредуют не только синаптическую передачу, но и регулируют степень высвобождения нейротрансмиттера, а также активацию постсинаптического рецептора. Метаботропные рецепторы глутамата (mGluR) принадлежат к семейству C (также известному как семейство 3) сопряженных с g-белком рецепторов (GPCR). Они характеризуются трансмембранным доменом из семи аспиралей (7TM), связанным через богатую цистеином область с большим двудольным внеклеточным аминоконцевым доменом, где происходит связывание глутаматного лиганда. Семейство mGluR включает восемь известных типов рецепторов mGluR (обозначаемых mGluR1 – mGluR8). Некоторые из указанных типов рецепторов экспрессируются как специфические сплайс-варианты, например, mGluR5a и mGluR5b или mGluR8a, mGluR8b и mGluR8c. Указанное суперсемейство дополнительно подразделяют на три группы (группы I, II и III) на основании аминокислотной гомологии, а также внутриклеточных сигнальных каскадов, которые они регулируют (Schoepp *et al.*, *Neuropharma*, (1999), том 38, сс. 1431-1476), и фармакологических профилей. Рецепторы группы I (mGluR1 и mGluR5) связываются с $G_{\alpha q}$, и этот процесс приводит к стимуляции фосфолипазы C и увеличению внутриклеточного содержания кальция и инозитфосфата. Рецепторы группы II (mGluR2 и mGluR3) и рецепторы группы III (mGluR4, mGluR6, mGluR7 и mGluR8) связываются с $G_{\alpha i}$, что приводит к снижению уровня циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). В то время как рецепторы группы I расположены преимущественно

постсинаптически и обычно усиливают постсинаптическую передачу сигналов, рецепторы группы II и III расположены пресинаптически и обычно оказывают ингибирующее действие на высвобождение нейротрансмиттера.

Дисрегуляция глутаматергической нейротрансмиссии, например, в результате измененного высвобождения глутамата или активации постсинаптического рецептора, продемонстрирована при различных неврологических, а также психиатрических расстройствах. Гипофункция NMDA-рецептора продемонстрирована не только у пациентов с болезнью Альцгеймера, но и все чаще признается в качестве предположительной причины шизофрении (Farber *et al.*, *Prog. Brain Res.*, (1998), том 116, сс. 421-437, Coyle *et al.*, *Cell. and Mol. Neurobiol.*, (2006), том 26, сс. 365-384). Это подтверждено клиническими исследованиями, свидетельствующими о том, что антагонисты NMDA-рецептора вызывают симптомы, неотличимые от тех, которыми страдают пациенты с шизофренией (Javitt *et al.*, *Am J. Psychiatry*, (1991), том 148, сс. 1301-1308; Meltzer NY, *Biol. Psychiatry*, (1999), том 46(10), сс. 1321-1327). Таким образом, подходы, которые могут усиливать или нормализовать передачу сигналов NMDA-рецептора, имеют потенциал применения для лечения неврологических и психиатрических расстройств.

Показано, что mGluR5, кодируемый геном GRM5, экспрессируется в центральной нервной системе (ЦНС), главным образом, в коре головного мозга, гиппокампе, прилежащем ядре и дорсальном стриатуме. Известно, что указанные области головного мозга участвуют в формировании памяти и когнитивной функции, а также эмоциональной реакции. Показано, что mGluR5 локализуется постсинаптически, вблизи постсинаптического уплотнения (Lujan *et al.*, *Eur. J. Neurosci.* (1996), том 8, сс. 1488-1500). Продemonстрировано также функциональное взаимодействие между mGluR5 и NMDA-рецептором, причем активация mGluR5 усиливает состояние

активации NMDA-рецептора (Mannaioni *et al.*, *NeuroSci.*, (2001), том 21, сс. 5925-5924, Rosenbrock *et al.*, *Eur. J. Pharma.*, (2010), том 639, сс. 40-46). Кроме того, активация mGluR5 продемонстрирована в доклинических *in vivo* моделях для восстановления когнитивного нарушения, а также психотического расстройства, вызванного антагонистами NMDA-рецептора (Chan *et al.*, *Psychopharma.* (2008), том 198, сс. 141-148). Таким образом, активация mGluR5 и, следовательно, усиление или нормализация передачи сигналов NMDA-рецептора является потенциальным механизмом для лечения психиатрических и неврологических расстройств.

Большинство агонистов mGluR5 связываются с ортостерическим сайтом связывания глутамата. Поскольку сайт связывания глутамата среди членов семейства mGluR является высококонсервативным, трудно разработать селективные агонисты mGluR5, обладающие приемлемым проникновением в ЦНС и демонстрирующие активность *in vivo*.

Альтернативный подход к достижению селективности между членами семейства mGluR заключается в разработке соединений, которые связываются с аллостерическим сайтом, который не является высококонсервативным среди членов данного семейства. Такие аллостерические связывающие соединения не будут мешать естественному связыванию и передаче сигналов глутамата, а будут модулировать состояние активации рецептора. Аллостерические лиганды, которые обладают агонистической или обратной агонистической активностью в отсутствие ортостерических лигандов, называют аллостерическими агонистами или антагонистами, соответственно. Аллостерические лиганды, не обладающие действием в отсутствие ортостерических лигандов, называют модуляторами (отрицательными или положительными).

Недавно идентифицированы положительные аллостерические модуляторы mGluR5 (O'Brien *et al.*, *Mol. Pharma.* (2003), том 64, сс. 731-740, Lindsley *et*

al., *J. Med. Chem.* (2004), том 47, сс. 5825-5828), где установлено, что указанные соединения усиливают активность mGluR5 в присутствии связанного глутамата. В отсутствие связанного глутамата положительные модуляторы mGluR5 не проявляют никакой собственной активности.

Таким образом, указанные соединения усиливают естественную передачу сигналов mGluR5 в отличие от агонистов, которые активируют рецептор преждевременным, неестественным образом. Таким образом, положительные аллостерические модуляторы mGluR5 демонстрируют подход к усилению передачи сигналов mGluR5, что, в свою очередь, усиливает и нормализует гиподифункцию NMDA-рецептора, обнаруженную при неврологических и психиатрических расстройствах. Отрицательные аллостерические модуляторы mGluR5 пригодны для подавления передачи сигналов mGluR5, что, в свою очередь, снижает и нормализует гиперфункцию NMDA-рецептора, обнаруженную при некоторых неврологических, психиатрических расстройствах и расстройствах ЦНС более общего характера. Не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, метаботропные рецепторы глутамата, включая mglur5, участвуют в широком ряде биологических функций, указывая на потенциальную роль рецептора mGluR5 в различных болезненных процессах у млекопитающих. Лиганды метаботропных рецепторов глутамата можно использовать для лечения или предупреждения острых и/или хронических неврологических и/или психиатрических расстройств, связанных с глутаматной дисфункцией, таких как психоз, шизофрения, возрастное снижение когнитивных функций и т.п. Кроме того, не ограничиваясь теорией, растущее количество данных свидетельствует о том, что рецепторы mGlu играют важную роль в устойчивых изменениях синаптической трансмиссии, а исследования синаптической пластичности у FMR1-нокаутных мышей выявили взаимосвязь между фенотипом ломкой X-хромосомы и передачей сигналов mGluR. Оба типа аллостерических

модуляторов также могут быть связаны с некоторыми редкими заболеваниями, например, без какого-либо ограничения, с синдромом ломкой X-хромосомы, синдромом Ретта, синдромом Фелана-МакДермида или туберозным склерозом.

Идентификация низкомолекулярных агонистов mGluR, которые связываются на ортостерическом сайте, существенно улучшила понимание ролей, которые играют указанные рецепторы, а также их соответствующих связей с заболеванием. Поскольку большинство из указанных агонистов разработаны в качестве аналогов глутамата, они обычно не имеют характеристик, требуемых для лекарств, направленно воздействующих на mGluR, таких как пероральная биодоступность и/или распределение в центральной нервной системе (ЦНС). Кроме того, вследствие высококонсервативной природы сайта связывания глутамата, большинство ортостерических агонистов не имеют селективности среди различных mGluR.

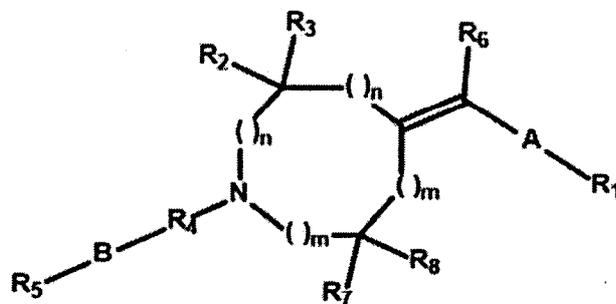
Алlostерические сайты связывания топографически отличны от сайта связывания эндогенного лиганда (ортостерического сайта). Одновременное проникновение в рецептор эндогенного лиганда и алlostерического модулятора на обоих сайтах может приводить к различным результатам. Алlostерические лиганды, усиливающие действие эндогенного лиганда (положительная кооперативность), называют «положительными алlostерическими модуляторами» (PAM), а алlostерические лиганды, уменьшающие или блокирующие действие эндогенного лиганда (отрицательная кооперативность), называют отрицательными алlostерическими модуляторами (NAM) (*Christopoulos A, Advances in G protein-coupled receptor allostery: from function to structure, Mol Pharmacol. (2014), том 86 (5), сс. 463-78.*).

Таким образом, и PAM, и NAM являются перспективными механизмами для модулирования соответствующих физиологических рецепторных реакций.

К сожалению, существует нехватка селективных положительных аллостерических модуляторов для рецептора mGluR5. Кроме того, обычные модуляторы рецептора mGluR5 обычно не обладают удовлетворительной растворимостью в воде и демонстрируют недостаточную пероральную биодоступность. Таким образом, сохраняется потребность в способах и композициях, которые преодолевают указанные недостатки и эффективно обеспечивают селективные положительные, а также отрицательные аллостерические модуляторы рецептора mGluR5.

Изложение сущности изобретения.

В настоящем изобретении предложено соединение, имеющее общую формулу I:



Формула I,

или его энантиомер, диастереомер, N-оксид или фармацевтически приемлемая соль, или их комбинация, где:

R₁ является необязательно замещенной моно-, би- или трициклической C₆-C₁₄ арильной группой, необязательно замещенной моно-, бис- или трициклической C₁-C₁₃ гетероциклической группой, содержащей от 1 до 5 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенной C₃-C₆

циклоалкильной группой, необязательно замещенной C_3-C_6 циклоалкенильной группой или необязательно замещенной C_1-C_6 алкильной группой;

A является тройной углерод-углеродной связью, двойной углерод-углеродной связью, или A является пяти- или шестичленной гетероциклической группой, содержащей от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из N, S и O;

R_2 и R_3 , каждый независимо, являются водородом, алкильной группой или атомом фтора, или R_2 и R_3 связаны друг с другом с образованием C_3-C_6 циклоалкильного или C_3-C_6 гетероциклического кольца (например, циклопропила или циклобутила, или оксетанила), и в то же время R_7 и R_8 , каждый независимо, являются алкильной группой или атомом фтора, или альтернативно R_2 или R_3 связаны с R_7 или R_8 с образованием конденсированного циклоалкильного кольца (например, 8-азабицикло[3.2.1]октана или 6-азабицикло[3.1.1]гептана, или 9-азабицикло[3.3.1]нонана);

n и m, каждый независимо, являются целым числом, выбранным из 0-2;

R_4 является карбонильной, тиокарбонильной или сульфонильной группой, или связью;

B является атомом кислорода или серы, атомом азота, необязательно замещенным C_1-C_5 алкильной группой или метокси-группой, или B отсутствует;

R_5 является необязательно замещенной моно-, би- или трициклической C_6-C_{14} арильной группой, необязательно замещенной моно-, бис- или трициклической C_1-C_{13} гетероциклической группой, содержащей от 1 до 5 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенной C_3-C_6 циклоалкильной группой, необязательно замещенной C_3-C_6

циклоалкенильной группой или необязательно замещенной C₁-C₆ алкильной группой; и

R₆ является атомом водорода, необязательно замещенной C₁-C₄ алкильной группой или атомом фтора.

Соединения, согласно настоящему изобретению, можно использовать для лечения и/или предупреждения неврологических и психиатрических расстройств, связанных с глутаматной дисфункцией, таких как шизофрения или снижение когнитивных функций, деменция или когнитивное нарушение, или других патологий, которые прямо или косвенно могут быть связаны с глутаматной дисфункцией, т.е. расстройств, которые можно лечить положительной аллостерической модуляцией (PAM) или отрицательной аллостерической модуляцией (NAM) mGluR5.

Необязательные заместители независимо выбраны из группы, состоящей из атомов галогена и C₁-C₆ алкильных, C₁-C₆ алкокси, гидроксид, меркапто, нитро, циано, оксо, галоген(C₁-C₆)алкильных, галоген(C₁-C₆)алкокси, C₁-C₆ алкилтио, C₁-C₆ алкилсульфонильных, C₁-C₆ алкилкарбонильных, сульфоамидных, C₁-C₆ алкилсульфоамидных, ди(C₁-C₆)алкилсульфоамидных, (C₁-C₆)алкоксикарбонильных и (C₁-C₆)алкилкарбонил(C₁-C₆)алкильных групп, а также из групп формул -NR^{*}R^{*}, -C(=O)-NR^{*}R^{*}, -A, -O-A, -C(=O)-A, -(CH₂)_q-A, -NR^{**}-A, -C(=O)-NR^{**}-A, -NR^{**}C(=O)-A и -O-C(=O)-A, где каждый R^{*} независимо является атомом водорода или C₁-C₆ алкильной, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ алкилкарбонильной, фенильной или бензильной группой, R^{**} является атомом водорода или C₁-C₆ алкильной группой, q является целым числом от 1 до 6, и A является фенильной группой или C₁-C₈ гетероциклической группой, содержащей от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S; C₁-C₆ циклоалкильной группой; каждая группа A необязательно замещена 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, гидроксид, циано, нитро и C₁-C₆ алкила, где

необязательные заместители предпочтительно выбраны из групп, состоящих из атомов галогена и C_1 - C_6 алкильных групп.

Предпочтительными соединениями, согласно настоящему изобретению, являются соединения, в которых R_1 выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного фенильного, пиридинильного или пиримидинильного фрагмента или их производных. Особенно предпочтительными соединениями, согласно настоящему изобретению, являются соединения, в которых R_1 выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного пиридин-2-ильного, пиридин-3-ильного, пиридин-4-ильного или пиримидин-2-ильного фрагмента или их производных.

Предпочтительными соединениями, согласно настоящему изобретению, являются соединения, в которых А является тройной углерод-углеродной связью, или А выбран из группы, состоящей из 1,3-оксазолильного, изоксазолильного, 1,2,4-оксадиазолильного, 1,3,4-оксадиазолильного или пиразолильного фрагмента или их производных. Особенно предпочтительными соединениями, согласно настоящему изобретению, являются соединения, в которых А является тройной углерод-углеродной связью, или А выбран из группы, состоящей из 1,3-оксазол-2-ильного, изоксазол-3-ильного, 1,2,4-оксадиазол-3-ильного, 1,3,4-оксадиазол-2-ильного, 1Н-пиразол-3-ильного или 1Н-пиразол-5-ильного фрагмента или их производных.

Предпочтительными соединениями, согласно настоящему изобретению, являются соединения, в которых R_5 выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного метильного, этильного, пропильного, изопропильного, трет-бутильного, метоксиэтильного, N,N-диметильного, N-метокси-N-метильного, N,N-диэтильного, N-этил-N-изопропильного, циклогексильного, бензотриазолильного, фуранильного, изоксазолильного,

морфолинильного, оксазолильного, фенильного, пиперидинильного, пиранилильного, пиразолильного, пиридилильного, пиримидинилильного, пирролидинилильного, триазинилильного или триазолильного фрагмента или их производных. Особенно предпочтительными соединениями, согласно настоящему изобретению, являются соединения, в которых R_5 выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного метильного, этильного, пропильного, изопропильного, трет-бутильного, метоксиэтильного, N,N-диметильного, N-метокси-N-метильного, N,N-диэтильного, N-этил-N-изопропильного, циклогексильного, бензотриазол-4-ильного, фуран-2-ильного, фуран-3-ильного, изоксазол-5-ильного, изоксазол[5,4-b]пиридин-5-ильного, морфолин-4-ильного, оксазол-4-ильного, фенильного, пиперидин-4-ильного, пиран-2-ильного, пиран-3-ильного, пиран-4-ильного, пиразол-4-ильного, пиразол-5-ильного, пиразоло[2,1-с][1,4]оксазин-3-ильного, пиразоло[5,1-b][1,3]оксазин-3-ильного, пиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ильного, пиридин-2-ильного, пиридин-3-ильного, пиридин-4-ильного, пиримидин-2-ильного, пиримидин-4-ильного, пирролидинилильного, триазин-4-ильного, триазол-4-ильного или триазоло[1,5-a]пиридин-2-ильного фрагмента или их производных.

Предпочтительными соединениями, согласно настоящему изобретению, являются соединения, в которых R_4 является карбонильной или сульфонильной группой, В отсутствует, и R_5 является необязательно замещенной бициклической C_1-C_{13} гетероциклической группой, содержащей от 1 до 5 гетероатомов, выбранных из N, O и S. Особенно предпочтительными соединениями, согласно настоящему изобретению, являются соединения, в которых R_4 является карбонильной или сульфонильной группой, В отсутствует, и R_5 выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного изоксазол[5,4-b]пиридин-5-ильного, пиразоло[2,1-с][1,4]оксазин-3-ильного, пиразоло[5,1-b][1,3]оксазин-3-

ильного, пиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ильного или триазоло[1,5-а]пиридин-2-ильного фрагмента или их производных.

Предпочтительными соединениями, согласно настоящему изобретению, являются соединения, в которых В является атомом кислорода или атом азота, необязательно замещенным C_1-C_5 алкильной группой или метокси-группой, и R_5 выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного метильного, этильного, пропильного, изопропильного, трет-бутильного или метоксиэтильного фрагмента или их производных.

Особенно предпочтительными соединениями, согласно настоящему изобретению, являются соединения, в которых R_1 является необязательно замещенной моно-, би- или трициклической C_6-C_{14} арильной группой, необязательно замещенной моно-, би- или трициклической C_1-C_{13} гетероциклической группой, содержащей от 1 до 5 гетероатомов, выбранных из N, O и S, А является тройной углерод-углеродной связью, R_4 является группой CO, n равен 1, оба R_2 и R_3 являются метильными группами или оба являются атомами фтора, и В отсутствует.

Предпочтительными соединениями, согласно настоящему изобретению, являются соединения, в которых R_1 и R_5 являются необязательно замещенными моно-, би- или трициклическими C_6-C_{14} арильными группами или необязательно замещенными моно-, би- или трициклическими C_1-C_{13} гетероциклическими группами, содержащими от 1 до 5 гетероатомов, выбранных из N, O и S, А является тройной углерод-углеродной связью, оба R_2 и R_3 являются метильными группами, и В отсутствует.

Предпочтительными соединениями, согласно настоящему изобретению, являются соединения, в которых R_1 и R_5 являются необязательно замещенными моно-, би- или трициклическими C_6-C_{14} арильными группами, необязательно замещенными моно-, би- или трициклическими C_1-C_{13} гетероциклическими группами, содержащими от 1 до 5 гетероатомов,

выбранных из N, O и S, необязательно замещенными C₁-C₆ алкильными, C₃-C₆ циклоалкильными или C₃-C₆ циклоалкенильными группами, оба R₂ и R₃ являются метильными группами, А является тройной углерод-углеродной связью или 5-членной гетероциклической группой, где указанные гетероатомы являются такими, как определено в предыдущем абзаце, и В отсутствует.

Предпочтительными соединениями, согласно настоящему изобретению, являются соединения, в которых R₁ и R₅ являются необязательно замещенными моноциклическими арильными группами или необязательно замещенными моноциклическими гетероциклическими группами, содержащими от 1 до 5 гетероатомов, выбранных из N, O и S, или необязательно замещенными алкильными, циклоалкильными или циклоалкенильными группами, оба R₂ и R₃ являются метильными группами, А является тройной углерод-углеродной связью, В отсутствует, и R₄ является группой СО.

Предпочтительными соединениями, согласно настоящему изобретению, являются соединения, в которых R₁ и R₅ являются необязательно замещенными моноциклическими арильными группами, необязательно замещенными моноциклическими гетероциклическими группами, содержащими от 1 до 5 гетероатомов, выбранных из N, O и S, или необязательно замещенными алкильными, циклоалкильными или циклоалкенильными группами, оба R₂ и R₃ являются метильными группами, А является тройную углерод-углеродной связью, и В является атомом кислорода или необязательно замещенным атомом азота, где R₄ является группой СО.

Предпочтительными соединениями, согласно настоящему изобретению, являются соединения, в которых А является пяти- или шестичленным гетероциклическим кольцом или двойной углерод-углеродной связью.

Предпочтительными соединениями, согласно настоящему изобретению, являются соединения, в которых R_6 является атомом водорода.

Предпочтительными соединениями, согласно настоящему изобретению, являются соединения, в которых R_6 является необязательно замещенной C_1 - C_4 алкильной группой или атомом фтора.

Предпочтительными соединениями, согласно настоящему изобретению, являются соединения, в которых R_4 является группой CO, и R_1 является необязательно замещенной моно- или бициклической C_1 - C_9 гетероциклической группой, содержащей от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы, и R_5 , предпочтительно без какого-либо ограничения, является 2-фурильной, 3-метилфенильной, 3-хлорфенильной, 5-метил-2-фурильной, 3-фурильной, 2,5-диметил-3-фурильной, 4-морфолинильной, пиперидинильной или пирролидинильной группой.

Предпочтительными соединениями, согласно настоящему изобретению, являются соединения, в которых R_4 является группой CO, V является кислородом, и R_1 является необязательно замещенной моно- или бициклической C_1 - C_9 гетероциклической группой, содержащей от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы, n равен 0 или 1, и R_5 , предпочтительно без какого-либо ограничения, является необязательно замещенной алкильной группой, выбранной из метила, этила, изопропила, пропила, трет-бутила, бутила и изобутила, и указанные соединения обычно и предпочтительно являются отрицательными аллостерическими модуляторами.

Предпочтительными соединениями, согласно настоящему изобретению, являются соединения, в которых R_4 является группой CO, V является азотом или N-алкильной группой, замещенной метильными, этильными, изопропильными, пропильными, трет-бутильными, бутильными, изобутильными или метокси-группами, и R_1 является необязательно

замещенной моно- или бициклической C_1-C_9 гетероциклической группой, содержащей от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы.

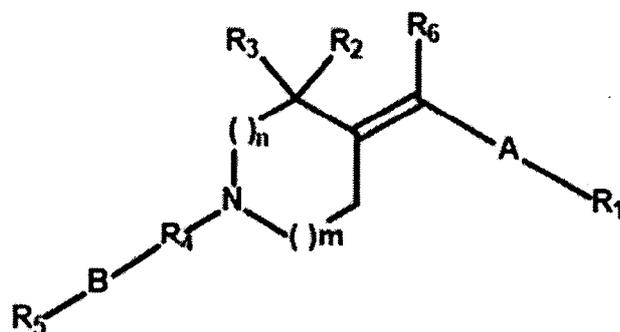
Предпочтительными соединениями, согласно настоящему изобретению, являются соединения, в которых R_4 является группой CO, В отсутствует, и R_1 является необязательно замещенной моно-, би- или трициклической C_6-C_{14} арильной группой, n равен 1, и R_5 , предпочтительно без какого-либо ограничения, является необязательно замещенной моноциклической арильной группой или необязательно замещенной моноциклической гетероциклической группой, содержащей от 1 до 5 гетероатомов, выбранных из N, O и S, которые обычно и предпочтительно являются положительными аллостерическими модуляторами.

Неограничивающим примером соединения, согласно настоящему изобретению, является (3-хлорфенил)-[(4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-инилиден]-3,3-диметил-1-пиперидил]метанон. В указанном соединении R_1 и R_5 являются 3-хлорфенилом, R_2 и R_3 являются метильными группами, В является нулевым, R_4 является карбонилем, n равен 1, m равен 1, R_6 является водородом, и А является тройной углерод-углеродной связью.

Предпочтительными соединениями, согласно настоящему изобретению, являются соединения, в которых R_4 является группой CO, В является азотом или N-алкилом, выбранным из метила, этила, изопропила, пропила, трет-бутила, бутила, изобутила или метокси, и R_1 является необязательно замещенной моно- или бициклической C_1-C_9 гетероциклической группой, содержащей от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы, R_5 , предпочтительно без какого-либо ограничения, является необязательно замещенной алкильной группой, выбранной из метильных, этильных, изопропильных, пропильных, трет-бутильных, бутильных или изобутильных групп.

Предпочтительными соединениями, согласно настоящему изобретению, являются соединения, в которых R_4 является группой CO, А является пяти- или шестичленной гетероциклической группой, содержащей от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из N, S или O, R_1 является необязательно замещенной моно-, би- или трициклической C_6-C_{14} арильной группой, и R_5 , предпочтительно без какого-либо ограничения, является 2-фурильной, 3-метилфенильной, 3-хлорфенильной, 5-метил-2-фурильной, 3-фурильной, 2,5-диметил-3-фурильной, 4-морфолинильной, пиперидиниальной, пирролидиниальной группой. А неограничивающим примером является (3-хлорфенил)[(4E)-4-{[5-(3-хлорфенил)-1H-пиразол-3-ил]метилен}-3,3-диметилпиперидин-1-ил]метанол. В указанном соединении R_1 и R_5 являются 3-хлорфенилом, В отсутствует, R_2 и R_3 являются метильными группами, R_4 является карбонилем, n равен 1, m равен 1, R_6 является водородом, и А является пиразольной группой.

Предпочтительными соединениями, согласно настоящему изобретению, являются соединения, в которых существует только одна возможная группа n (равно 0, 1 или 2) и одна возможная группа m (равно 0, 1 или 2), каждая из которых, соответственно, примыкает к кольцевому атому азота формулы I, с образованием структуры, соответствующей формуле IA:



Формула IA,

где A, B и $R_1 - R_6$ имеют значения, приписанные им в отношении формулы I, приведенной выше. Предпочтительно, настоящее изобретение относится к соединениям формулы IA, где R_1 является необязательно замещенной моноциклической арильной группой или необязательно замещенной моноциклической гетероциклической группой, содержащей от 1 до 5 гетероатомов, выбранных из N, O и S.

Предпочтительными соединениями, согласно настоящему изобретению, являются соединения, в которых A является тройной углерод-углеродной связью.

Предпочтительными соединениями, согласно настоящему изобретению, являются соединения формулы IA, где n равен 0 или 1.

Предпочтительными соединениями, согласно настоящему изобретению, являются соединения формулы IA, где m равен 1.

Предпочтительными соединениями, согласно настоящему изобретению, являются соединения формулы IA, где каждый R_2 и R_3 является алкильной группой, или каждый R_2 и R_3 является атомом фтора.

Предпочтительными соединениями, согласно настоящему изобретению, являются соединения формулы IA, где R_4 является карбонильной группой или связью.

Предпочтительными соединениями, согласно настоящему изобретению, являются соединения формулы IA, где B является атомом кислорода или атомом азота, необязательно замещенным C_1-C_5 алкильной или метокси-группой, или связью.

Предпочтительными соединениями, согласно настоящему изобретению, являются соединения формулы IA, где R_5 является необязательно замещенной моноциклической арильной группой, необязательно замещенной моноциклической гетероциклической группой, содержащей от 1 до 5

гетероатомов, выбранных из N, O и S, или необязательно замещенным алкилом.

Предпочтительными соединениями, согласно настоящему изобретению, являются соединения формулы IA, где R₆ является водородом.

Предпочтительными соединениями, согласно настоящему изобретению, являются соединения формулы IA, где R₁ является необязательно замещенной моноциклической арильной группой или необязательно замещенной моноциклической гетероциклической группой, содержащей от 1 до 5 гетероатомов, выбранных из N, O и S; A является тройной углерод-углеродной связью; каждый R₂ и R₃ является алкильной группой; m равен 1; n равен 0 или 1; R₄ является карбонилем; B является кислородом; R₅ является необязательно замещенной алкильной группой; и R₆ является водородом.

Предпочтительными соединениями, согласно настоящему изобретению, являются соединения формулы IA, где R₁ является необязательно замещенной моноциклической арильной группой или необязательно замещенной моноциклической гетероциклической группой, содержащей от 1 до 5 гетероатомов, выбранных из N, O и S; A является тройной углерод-углеродной связью; каждый R₂ и R₃ является алкильной группой; m равен 1; n равен 0 или 1; R₄ является карбонилем; B отсутствует; R₅ является необязательно замещенной моноциклической арильной группой или необязательно замещенной моноциклической гетероциклической группой, содержащей от 1 до 5 гетероатомов, выбранных из N, O и S; и R₆ является водородом.

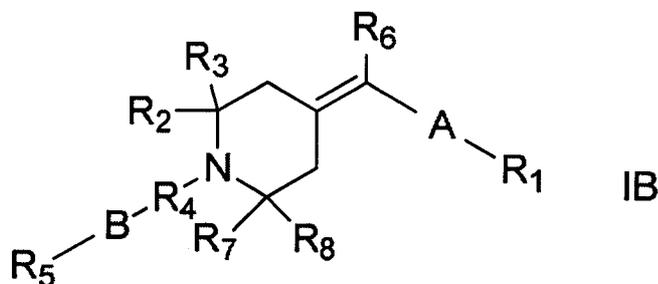
Предпочтительными соединениями, согласно настоящему изобретению, являются соединения формулы IA, где R₁ является необязательно замещенной моноциклической арильной группой; A является тройной углерод-углеродной связью; каждый R₂ и R₃ является алкильной группой; m равен 1; n равен 0 или 1; R₄ является карбонилем; B является атомом азота,

замещенным C₁-C₅ алкильной или метокси-группой; R₅ является необязательно замещенной алкильной группой; и R₆ является водородом.

Предпочтительными соединениями, согласно настоящему изобретению, являются соединения формулы IA, где R₁ является необязательно замещенной моноциклической арильной группой или необязательно замещенной моноциклической гетероциклической группой, содержащей от 1 до 5 гетероатомов, выбранных из N, O и S; A является тройной углерод-углеродной связью; каждый R₂ и R₃ является фтором; m равен 1; n равен 1; R₄ является карбонилем; B является кислородом; R₅ является необязательно замещенной алкильной группой; и R₆ является водородом.

Предпочтительными соединениями, согласно настоящему изобретению, являются соединения формулы IA, где R₁ является необязательно замещенной моноциклической гетероциклической группой, содержащей от 1 до 5 гетероатомов, выбранных из N, O и S; A является тройной углерод-углеродной связью; каждый R₂ и R₃ является алкилом; m равен 1; n равен 1; R₄ является связью; B отсутствует; R₅ является необязательно замещенной моноциклической гетероциклической группой, содержащей от 1 до 5 гетероатомов, выбранных из N, O и S; и R₆ является водородом.

Предпочтительными соединениями, согласно настоящему изобретению, являются соединения формулы I, которые могут быть представлены соединениями в соответствии с формулой IB:



Формула IB,

где А, В и R₁ – R₈ имеют значения, приписанные им в отношении формулы I, приведенной выше, при условии, что в дополнение к значениям, приписанным R₅ в отношении формулы I, R₅ также может являться водородом.

Предпочтительными соединениями, согласно настоящему изобретению, являются соединения формулы IB, где R₁ является необязательно замещенной моноциклической арильной группой или необязательно замещенной моноциклической гетероциклической группой, содержащей от 1 до 5 гетероатомов, выбранных из N, O и S.

Предпочтительными соединениями, согласно настоящему изобретению, являются соединения формулы IB, где А является тройной углерод-углеродной связью.

Предпочтительными соединениями, согласно настоящему изобретению, являются соединения формулы IB, где каждый R₂, R₃, R₇ и R₈ является алкильной группой.

Предпочтительными соединениями, согласно настоящему изобретению, являются соединения формулы IB, где каждый R₂ и R₃ является водородом, и R₇ и R₈ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклоалкильное кольцо.

Предпочтительными соединениями, согласно настоящему изобретению, являются соединения формулы IB, где R₂, R₃, R₇ и R₈ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют конденсированное циклоалкильное кольцо.

Предпочтительными соединениями, согласно настоящему изобретению, являются соединения формулы IB, где R₄ является карбонилем или связью.

Предпочтительными соединениями, согласно настоящему изобретению, являются соединения формулы IB, где В является кислородом или отсутствует.

Предпочтительными соединениями, согласно настоящему изобретению, являются соединения формулы IB, где R₅ является водородом, необязательно замещенной алкильной группой или необязательно замещенной моноциклической гетероциклической группой, содержащей от 1 до 5 гетероатомов, выбранных из N, O и S.

Предпочтительными соединениями, согласно настоящему изобретению, являются соединения формулы IB, где R₆ является водородом.

Предпочтительными соединениями, согласно настоящему изобретению, являются соединения формулы IB, где R₁ является необязательно замещенной моноциклической арильной группой или необязательно замещенной моноциклической гетероциклической группой, содержащей от 1 до 5 гетероатомов, выбранных из N, O и S; A является тройной углерод-углеродной связью; каждый R₂, R₃, R₇ и R₈ является алкильной группой; R₄ является карбонилем или связью; B является кислородом или отсутствует; и R₅ является водородом или необязательно замещенной алкильной группой.

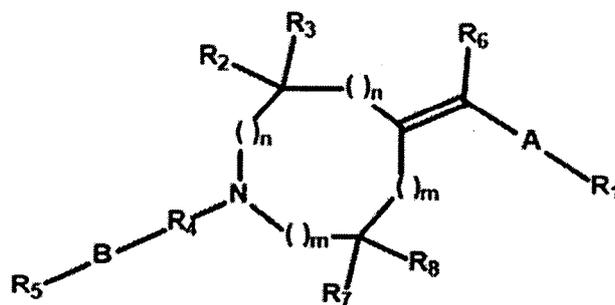
Предпочтительными соединениями, согласно настоящему изобретению, являются соединения формулы IB, где R₁ является необязательно замещенной моноциклической гетероциклической группой, содержащей от 1 до 5 гетероатомов, выбранных из N, O и S; A является тройной углерод-углеродной связью; каждый R₂ и R₃ является водородом, и R₇ и R₈ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклоалкильное кольцо; R₄ является карбонилем; B является кислородом; и R₅ является необязательно замещенной алкильной группой.

Предпочтительными соединениями, согласно настоящему изобретению, являются соединения формулы IB, где R₁ является необязательно замещенной моноциклической гетероциклической группой, содержащей от 1 до 5 гетероатомов, выбранных из N, O и S; A является тройной углерод-углеродной связью; R₂, R₃, R₇ и R₈ вместе с атомами углерода, к которым они

присоединены, образуют конденсированное циклоалкильное кольцо; R_4 является карбонилем или связью; B является кислородом или отсутствует; и R_5 является необязательно замещенной алкильной или необязательно замещенной моноциклической гетероциклической группой, содержащей от 1 до 5 гетероатомов, выбранных из N, O и S.

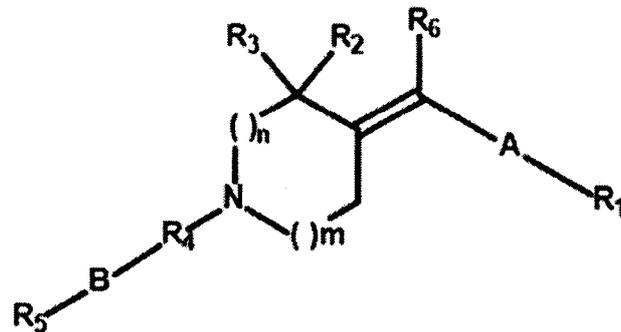
Предпочтительными соединениями, согласно настоящему изобретению, являются соединения или их энантиомеры, диастереомеры, N-оксиды или фармацевтически приемлемые соли, или их комбинации, которые предложены в соответствии с общей формулой I, формулой IA или формулой IB и выбраны из соединений в Таблице 1.

В настоящем изобретении предложена также фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы I:



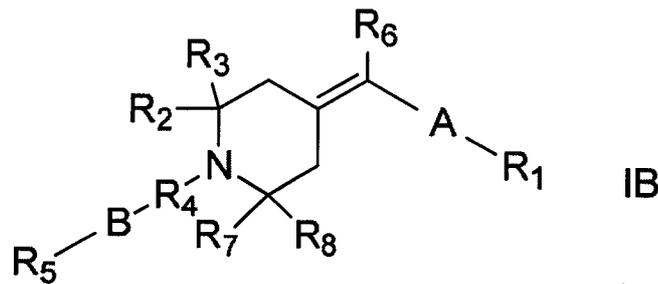
Формула I,

или его энантиомер, диастереомер, N-оксид или фармацевтически приемлемую соль, или их комбинации и фармацевтически приемлемый носитель, где m , n , $R_1 - R_6$, A и B имеют значения, приписанные им выше; или, альтернативно, предпочтительно предложено соединение формулы IA:



Формула IA,

или формулы IB:



Формула IB,

где A, B, m, n и R₁ – R₈ имеют значения, приписанные им выше в отношении формулы IA или IB, или его энантиомер, диастереомер, N-оксид или фармацевтически приемлемую соль, или их комбинации для применения при лечении и/или предупреждении неврологического расстройства, психотического расстройства, боли или психиатрического расстройства, связанного с глутаматной дисфункцией.

Предпочтительно, согласно настоящему изобретению, соединение формулы I, IA или IB используют при лечении и/или предупреждении неврологического расстройства, психотического расстройства или психиатрического расстройства, связанного с глутаматной дисфункцией,

включая, без какого-либо ограничения, для положительных аллостерических модуляторов mGlu₅: синдрома Ретта, синдрома Фелана-МакДермида, психоза, шизофрении, аутических когнитивных расстройств, туберозного склероза, нарушений познавательной способности, деменции Альцгеймера, а также для отрицательных аллостерических модуляторов mGlu₅: пристрастия к наркотикам, большого депрессивного расстройства, тревоги, эпилепсии, синдрома ломкой X-хромосомы, гастроэзофагеального рефлюксного заболевания (GERD), злоупотребления и зависимости от запрещенных веществ, болезни Паркинсона и индуцированной L-дофа дискинезии, недержания мочи, синдрома раздраженного кишечника (IBS) и боли.

Предпочтительно, неврологическим расстройством, психотическим расстройством или психиатрическим расстройством, связанным с глутаматной дисфункцией, является шизофрения, шизоаффективное расстройство, психотическое расстройство, вызванное употреблением психоактивных веществ, возрастное нарушение или потеря способности к обучению и запоминанию, деменция после инсульта, дефицит концентрации, легкое когнитивное нарушение, когнитивная дисфункция при болезни Альцгеймера, когнитивная дисфункция при шизофрении, снижение когнитивных функций, деменция или нарушение когнитивных функций.

Более предпочтительно, расстройством является синдром ломкой X-хромосомы, синдром Ретта, синдром Фелана-МакДермида или туберозный склероз.

Перечень фигур чертежей и иных материалов.

Таблица 1: Некоторые соединения, согласно настоящему изобретению.

Таблица 2: Полученные иллюстративные соединения.

Таблица 3: Данные связывания для некоторых соединений, согласно настоящему изобретению.

Таблица 4: Активность отрицательных аллостерических модуляторов для некоторых соединений, согласно настоящему изобретению.

Таблица 5: Активность положительных аллостерических модуляторов для некоторых соединений, согласно настоящему изобретению.

Таблица 6: MED для некоторых соединений, согласно настоящему изобретению.

Сведения, подтверждающие возможность осуществления изобретения.

Используемые термины и определения

За исключением тех случаев, где указано иное, следующие определения относятся ко всему настоящему описанию и формуле изобретения. Указанные определения применимы независимо от того, использован ли данный термин отдельно или в комбинации с другими терминами. Например, определение «алкила» относится не только к алкильным группам *per se*, но и к алкильным частям алкокси, алкиламино, алкилтио или алкилкарбонильных групп, и т.д. Кроме того, все диапазоны, описанные для химической группы, например, «от 1 до 13 атомов углерода» или «C₁-C₆ алкил» включают все комбинации и субкомбинации диапазонов и конкретных значений количества атомов углерода в них.

Специалистам в данной области техники понятно, что все группы А, В, R₁ – R₈, m и n имеют значения, приведенные для них в соответствии с настоящим описанием. Например, группа В является «атомом кислорода или серы, атомом азота, необязательно замещенным C₁-C₅ алкильной группой или метокси-группой, или В отсутствует». Группа В не является атомом бора.

«Алкил» означает неразветвленную или разветвленную алифатическую углеводородную группу, содержащую от 1 до 20 атомов углерода в цепи. Предпочтительные алкильные группы содержат от 1 до 12 атомов углерода в цепи. Более предпочтительные алкильные группы содержат от 1 до 6 атомов углерода в цепи. «Низший алкил» означает алкильную группу, содержащую от приблизительно 1 до приблизительно 6 атомов углерода в цепи, которая может быть неразветвленной или разветвленной. Примеры подходящих алкильных групп включают метил, этил, н-пропил, изопропил, втор-бутил, н-бутил и трет-бутил.

«Алкенил» означает неразветвленную или разветвленную алифатическую углеводородную группу, содержащую по меньшей мере одну двойную углерод-углеродную связь и имеющую от 2 до 15 атомов углерода в цепи. Предпочтительные алкенильные группы содержат от 2 до 12 атомов углерода в цепи. Более предпочтительные алкенильные группы содержат от 2 до 6 атомов углерода в цепи. «Низший алкенил» означает алкенильную группу, содержащую от 2 до приблизительно 6 атомов углерода в цепи, которая может быть неразветвленной или разветвленной. Примеры подходящих алкенильных групп включают этенил, пропенил, изопропенил, н-бутенил, 1-гексенил и 3-метилбут-2-енил.

«Алкинил» означает неразветвленную или разветвленную алифатическую углеводородную группу, содержащую по меньшей мере одну тройную углерод-углеродную связь и имеющую от 2 до 15 атомов углерода в цепи. Предпочтительные алкинильные группы содержат от 2 до 12 атомов углерода в цепи. Более предпочтительные алкинильные группы содержат от 2 до 6 атомов углерода в цепи. «Низший алкинил» означает алкинильную группу, содержащую от 2 до приблизительно 6 атомов углерода в цепи, которая может быть неразветвленной или разветвленной. Примеры подходящих алкинильных групп включают этинил, пропинил и 2-бутинил.

«Моно-, би- или трициклическая гетероциклическая группа» означает ароматическую или неароматическую насыщенную моно-, би- или трициклическую кольцевую систему, содержащую от 2 до 14 кольцевых атомов углерода и содержащую от 1 до 5 кольцевых атомов, выбранных из N, O и S, отдельно или в комбинации. Би- и трициклические гетероциклические группы конденсированы в 2 или 4 точках, или соединены в одной точке с помощью связи или гетероатомного линкера (O, S, NH или N(C₁-C₆ алкил)). «Моно-, би- или трициклическая гетероциклическая группа» может быть необязательно замещена в кольце посредством замены доступного атома водорода в кольце одним или более заместителями, которые могут быть одинаковыми или различными. Атом азота или серы в гетероциклической группе может быть необязательно окислен до соответствующего N-оксида, S-оксида или S-диоксида. Примеры подходящих гетероциклических групп включают фуранил, имидазолил, изоксазолил, оксадиазолил, оксазолил, пирролил, пиридил, пиримидил, пиридазинил, тиазолил, триазолил, тетразолил, тиенил, карбазолил, бензимидазолил, бензотиенил, бензофуранил, индолил, хинолил, бензотриазалил, бензотиазолил, бензоксазолил, бензимидазолил, изохинолинил, изоиндолил, акридинил и бензоизоксазолил, азиридинил, пиперидинил, пирролидинил, пиперазинил, тетрагидропиранил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиофенил, морфолинил и тиоморфолинил.

Гетероциклические группы с ароматическими характеристиками могут быть упомянуты как гетероарилы или гетероароматические группы. Примеры подходящих гетероароматических групп включают фуранил, имидазолил, изоксазолил, оксадиазолил, оксазолил, пирролил, пиридил, пиримидил, пиридазинил, тиазолил, триазолил, тетразолил, тиенил, карбазолил, бензимидазолил, бензотиенил, бензофуранил, индолил, хинолинил, бензотриазалил, бензотиазолил, бензоксазолил, бензимидазолил,

изохинолинил, изоиндолил, акридинил, бензоизоксазол, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил, 3-фенилпиридин, 3-циклогексилпиридин, 3-(пиридин-3-ил)морфолин, 3-фенилизоксазол и 2-(пиперидин-1-ил)пиримидин.

«Моно-, би- или трициклический арил» означает ароматическую моноциклическую, бициклическую или трициклическую кольцевую систему, содержащую от 6 до 14 атомов углерода. Би- и трициклические арильные группы конденсированы в 2 или 4 точках, или соединены в одной точке с помощью связи или гетероатомного линкера (O, S, NH или N(C₁-C₆ алкил)) (например, бифенил, 1-фенилнафтил). Арильная группа может быть необязательно замещена в кольце одним или более заместителями, предпочтительно 1-6 заместителями, которые могут быть одинаковыми или различными. Примеры подходящих арильных групп включают фенил и нафтил.

«Циклоалкил» означает моноциклическую или бициклическую углеродную кольцевую систему, содержащую от 3 до 14 атомов углерода, предпочтительно от 3 до 6 атомов углерода. Циклоалкил может быть необязательно замещен в кольце посредством замены доступного атома водорода в кольце одним или более заместителями, которые могут быть одинаковыми или различными. Примеры подходящих моноциклических циклоалкилов включают циклопропил, циклопентил, циклогексил и циклогептил. Примеры подходящих полициклических циклоалкилов включают 1-декалинил, норборнил и адамантил.

«Циклоалкенил» имеет значение, соответствующее значению циклоалкила, но с одной или двумя двойными углерод-углеродными связями в кольце (например, циклогексенил, циклогексадиен).

«Амины» являются производными аммиака, в которых один или более атомов водорода заменены заместителем, таким как алкильная или арильная

группа. Они могут называться, соответственно, алкиламинами и ариламинами; амины, в которых к одному атому азота присоединены оба типа заместителей, могут называться алкилариламинами.

Амины могут быть дополнительно разделены на четыре подкатегории. Первичные амины образуются при замене одного из трех атомов водорода в аммиаке на алкильную или ароматическую группу (N-алкиламино или N-ариламино, соответственно). Примеры подходящих первичных алкиламинов включают метиламин или этаноламин, или анилин (фениламин) в качестве примера ароматического амина. Вторичные амины имеют два органических заместителя (независимо алкильные или арильные группы), связанных с атомом азота вместе с одним атомом водорода (или без водорода, если одна из связей заместителя является двойной). Примеры подходящих вторичных аминов включают диметиламин и метилэтиламин, а примером ароматического амина является дифениламин. Такие соединения также могут быть упомянуты как «N,N-диалкиламино», «N,N-диариламино» или «N,N-алкилариламино» группы, в зависимости от природы заместителей. Например, вторичный амин, замещенный алкокси-группой, определение которой приведено в настоящем документе, называется «N-алкил-N-алкоксиамино» соединением. В третичных аминах все три атома водорода заменены органическими заместителями, например, триметиламин. Последняя подкатегория является циклическими аминами, которые являются вторичными или третичными аминами. Примеры подходящих циклических аминов включают 3-членное кольцо азиридин и шестичленное кольцо пиперидин. N-метилпиперидин и N-фенилпиперидин являются подходящими примерами циклических третичных аминов.

«Амиды» являются соединениями с атомом азота, присоединенным к карбонильной группе, то есть имеющими структуру $R-CO-NR'R''$, где группы R' и R'' независимо выбраны из алкильных или ароматических

групп, определение которых приведено в настоящем документе. Например, если R' является водородом, и R'' является 3-пиридильной группой, то образующийся амид имеет 3-пиридиламино-заместитель. Альтернативно, если R' является водородом, и R'' является циклопентильной группой, то образующийся амид имеет циклопентиламино-заместитель.

«Галоген», «галогенид» или «гало» означает фтор, хлор, бром или йод. Предпочтительными галогенами являются фтор, хлор или бром, и наиболее предпочтительными являются фтор и хлор.

Термин «ацил», используемый отдельно или в составе такого термина, как «ациламино», означает радикал остатка, образующегося после удаления гидроксила из органической кислоты. Термин «ациламино» относится к амино-радикалу, замещенному ацильной группой. Примером «ациламино» радикала является $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{-NH-}$, где амин может быть дополнительно замещен алкильными, арильными или аралкильными группами.

Термин «конденсированное кольцо» относится к полициклической кольцевой системе в молекуле, в которой два кольца имеют два или более общих атомов. Два кольца, которые имеют только два общих атома и одну общую связь, называют орто-конденсированными, например, нафталин. В полициклическом соединении кольцо, орто-конденсированное с разными сторонами двух других колец, которые сами являются орто-конденсированными друг с другом (т.е. существует три общих атома между первым кольцом и двумя другими кольцами), называют орто- и пери-конденсированным с двумя другими кольцами. Фенален рассматривают как состоящий из трех бензольных колец, каждое из которых является орто- и пери-конденсированным с двумя другими кольцами.

Термин «мостиковая конденсированная кольцевая система» относится к полициклическому каркасу, который нельзя в полной мере назвать конденсированной кольцевой системой вследствие наличия дополнительных

«мостиковых» групп. Каркас той части структуры, который сохраняется после удаления мостика(ов), называют в соответствии с общепринятой номенклатурой. Максимальное количество некумулятивных двойных углерод-углеродных связей определяют после внедрения мостика, следовательно, для обеспечения необходимого количества свободных валентностей в мостике конденсированная кольцевая система может отличаться от изолированной конденсированной кольцевой системы по количеству некумулятивных двойных углерод-углеродных связей и/или необходимости в указанных атомах водорода. Например, 4а,8а-пропанохиолин, который образуется из пропил-мостика между орто-конденсированными атомами углерода хинолинового производного.

Специалистам понятно, что целые числа m и n , принимающие целочисленные значения от 0 до 2, относятся к соединениям в соответствии формулой I, IA или IB, в которых азотсодержащее кольцо содержит 0, 1 или 2 метилен-мостиковых атома углерода (по ситуации) и, следовательно, могут включать пиперидиновый или пирролидиновый фрагмент, или его производное, соответственно. Например, если группы m и n , расположенные непосредственно рядом с кольцевым атомом азота в формуле 1, равно 0, и группы m и n , непосредственно примыкающие к метилиденовой группе в формуле 1, равно 1, то соединения в соответствии с формулой I, IA или IB содержат 6-членное азотсодержащее кольцо (пиперидин), примером которого являются соединения 108-109 и 112-113 в приведенной выше таблице 1.

В субгенерических формулах или группах может быть использована звездочка для обозначения связи, которая присоединена к исходной или центральной молекуле, как описано в настоящем документе.

Термин «лечение» и подобные термины в данном контексте включают устранение или облегчение симптомов и/или маркеров mGluR5-опосредованных заболеваний или расстройств, и/или предотвращение их

усугубления (стабилизацию) и, в более общем смысле, обеспечение требуемого физиологического или фармакологического эффекта. Термин «предупреждение» и подобные термины в данном контексте включают подавление или сдерживание проявления симптомов таких заболеваний или расстройств, или уменьшение (или повышение, в зависимости от обстоятельств) или устранение патологических значений их маркеров.

Сtereoхимия

Если специально не указано иное, в тексте настоящего описания и формуле изобретения представляемая химическая формула или название включает таутомеры и все стерео-, оптические и геометрические изомеры (например, энантиомеры, диастереомеры, +/-, R/S, E/Z изомеры и т.д.), рацемические смеси и рацематы. Они включают смеси отдельных энантиомеров в различных соотношениях, смеси диастереомеров или смеси любых вышеуказанных форм, в которых существуют такие изомеры и энантиомеры, а также соли, включая фармацевтически приемлемые соли, и их сольваты, такие как гидраты, сольваты свободных соединений или сольваты солей указанных соединений.

Производные соединений, согласно настоящему изобретению.

Настоящее изобретение дополнительно включает соли, сольваты, гидраты, N-оксиды, пролекарства и активные метаболиты соединений формулы I, IA или IB или их комбинации.

Выражение «фармацевтически приемлемый» используется в данном документе для обозначения таких соединений, материалов, композиций и/или лекарственных форм, которые с медицинской точки зрения пригодны для применения в контакте с тканями организма человека и животных, без избыточной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других

проблем или осложнений, соразмерно с разумным соотношением польза/риск.

В данном контексте «фармацевтически приемлемые соли» относятся к производным описанных соединений, в которых исходное соединение модифицировано посредством образования его солей с кислотами или основаниями. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничиваются ими, соли неорганических или органических кислот и основных остатков, таких как амины; соли щелочных металлов или органические соли кислотных остатков, таких как карбоновые кислоты; и т.п. Например, такие соли включают соли аммония, L-аргинина, бетаина, бенетамина, бензатина, гидроксида кальция, холина, динола, диэтанолamina (2,2'-иминобис(этанол)), диэтиламина, 2-(диэтиламино)этанол, 2-аминоэтанол, этилендиамина, N-этилглюкамина, гидрабамина, 1H-имидазола, лизина, гидроксида магния, 4-(2-гидроксиэтил)морфолина, пиперазина, гидроксида калия, 1-(2-гидроксиэтил)пирролидина, гидроксида натрия, триэтанолamina (2,2',2''-нитрилотрис(этанол)), трометамина, гидроксида цинка, уксусной кислоты, 2,2-дихлоруксусной кислоты, адипиновой кислоты, альгиновой кислоты, аскорбиновой кислоты, L-аспарагиновой кислоты, бензолсульфоновой кислоты, бензойной кислоты, 2,5-дигидроксибензойной кислоты, 4-ацетамидобензойной кислоты, (+)-камфарной кислоты, (+)-камфор-10-сульфоновой кислоты, карбоновой кислоты, коричной кислоты, лимонной кислоты, цикламиновой кислоты, декановой кислоты, додецилсерной кислоты, этан-1,2-дисульфоновой кислоты, этансульфоновой кислоты, 2-гидроксиэтансульфоновой кислоты, этилендиаминтетрауксусной кислоты, муравьиной кислоты, фумаровой кислоты, галактаровой кислоты, D-глюкогептоновой кислоты, D-глюконовой кислоты, D-глюкуроновой кислоты, глутаминовой кислоты, глутаровой кислоты, 2-оксоглутаровой кислоты, глицерофосфорной кислоты, глицина,

гликолевой кислоты, гексановой кислоты, гиппуровой кислоты, бромистоводородной кислоты, хлористоводородной кислоты, изомасляной кислоты, DL-молочной кислоты, лактобионовой кислоты, лауриновой кислоты, лизина, малеиновой кислоты, (-)-L-яблочной кислоты, малоновой кислоты, DL-миндальной кислоты, метансульфоновой кислоты, галактаровой кислоты, нафталин-1,5-дисульфоновой кислоты, нафталин-2-сульфоновой кислоты, 1-гидрокси-2-нафтной кислоты, никотиновой кислоты, азотной кислоты, октановой кислоты, олеиновой кислоты, оротовой кислоты, щавелевой кислоты, пальмитиновой кислоты, памоевой кислоты (эмбоновой кислоты), фосфорной кислоты, пропионовой кислоты, (-)-L-пироглутаминовой кислоты, салициловой кислоты, 4-аминосалициловой кислоты, себациновой кислоты, стеариновой кислоты, янтарной кислоты, серной кислоты, дубильной кислоты, (+)-L-винной кислоты, тиоциановой кислоты, п-толуолсульфоновой кислоты и ундециленовой кислоты. Дополнительные фармацевтически приемлемые соли могут быть образованы с катионами из металлов, таких как алюминий, кальций, литий, магний, калий, натрий, цинк и т.п. (см. *Pharmaceutical salts*, Berge, S. M. *et al.*, *J. Pharm. Sci.*, (1977), том 66, сс. 1-19).

Фармацевтически приемлемые соли, согласно настоящему изобретению, можно синтезировать из исходного соединения, которое содержит основной или кислотный фрагмент, обычными химическими способами. Как правило, такие соли можно получать посредством взаимодействия форм свободной кислоты или основания указанных соединений с достаточным количеством соответствующего основания или кислоты в воде или в органическом разбавителе, таком как эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил, или в их смеси.

Соли других кислот, отличных от указанных выше, которые пригодны, например, для очистки или выделения соединений, согласно настоящему

изобретению (например, трифторацетатные соли), также составляют часть настоящего изобретения.

Как правило, фармацевтически приемлемую соль соединения формулы I, IA или IB можно без труда получить с использованием требуемой кислоты или основания, по ситуации. Соль может выпадать в осадок из раствора, и ее можно собирать фильтрованием или выделять выпариванием растворителя. Например, водный раствор кислоты, такой как хлористоводородная кислота, можно добавлять к водной суспензии соединения формулы I, IA или IB, и полученную смесь выпаривать досуха (лиофилизировать) с получением соли присоединения кислоты в виде твердого вещества. Альтернативно, соединение формулы I, IA или IB можно растворять в подходящем растворителе, например, в спирте, таком как изопропанол, и можно добавлять кислоту в том же растворителе или в другом подходящем растворителе. Затем полученная соль присоединения кислоты может непосредственно выпадать в осадок, или можно добавлять менее полярный растворитель, такой как диизопропиловый эфир или гексан, и выделять фильтрованием.

Соли присоединения кислот соединений формулы I, IA или IB можно получать посредством приведения в контакт формы свободного основания с достаточным количеством требуемой кислоты с получением соли общепринятым образом. Форму свободного основания можно восстанавливать посредством приведения в контакт солевой формы с основанием и выделения свободного основания общепринятым образом. Формы свободного основания немного отличаются от их соответствующих солевых форм по некоторым физическим свойствам, таким как растворимость в полярных растворителях, но в остальном эти соли эквивалентны их соответствующим свободным основаниям для целей настоящего изобретения.

Также включены полные и неполные соли, то есть соли с 1, 2 или 3, предпочтительно 2 эквивалентами основания на моль кислоты формулы I, IA или IB, или соли с 1, 2 или 3 эквивалентами, предпочтительно 1 эквивалентом кислоты на моль основания формулы I, IA или IB.

Фармацевтически приемлемые соли присоединения оснований получают с металлами или аминами, такими как щелочные и щелочноземельные металлы или органические амины. Примерами металлов, используемых в качестве катионов, являются натрий, калий, магний, кальций и т.п. Примерами подходящих аминов являются N,N'-дибензилэтилендиамин, хлорпрокаин, холин, диэтаноламин, дициклогексиламин, этилендиамин, N-метилглюкамин и прокаин.

Соли присоединения оснований указанных кислотных соединений получают посредством приведения в контакт формы свободной кислоты с достаточным количеством требуемого основания с получением соли общепринятым образом. Форма свободной кислоты может быть восстановлена посредством приведения в контакт солевой формы с кислотой и выделения свободной кислоты.

Соединения, согласно настоящему изобретению, могут иметь и основной, и кислотный центр и, следовательно, могут быть в форме цвиттер-ионов или внутренних солей.

Как правило, фармацевтически приемлемую соль соединения формулы I, IA или IB можно без труда получить с использованием требуемой кислоты или основания, по ситуации. Соль может выпадать в осадок из раствора, и ее можно собирать фильтрованием или выделять выпариванием растворителя. Например, водный раствор кислоты, такой как хлористоводородная кислота, можно добавлять к водной суспензии соединения формулы I, IA или IB, и полученную смесь выпаривать досуха (лиофилизировать) с получением соли присоединения кислоты в виде твердого вещества. Альтернативно,

соединение формулы I, IA или IB можно растворять в подходящем растворителе, например, в спирте, таком как изопропанол, и можно добавлять кислоту в том же растворителе или в другом подходящем растворителе. Затем полученная соль присоединения кислоты может непосредственно выпасть в осадок, или можно добавлять менее полярный растворитель, такой как диизопропиловый эфир или гексан, и выделять фильтрованием.

Специалистам в области органической химии понятно, что многие органические соединения могут образовывать комплексы с растворителями, в которых они вступают в реакцию или из которых они выпадают в осадок или кристаллизуются. Такие комплексы известны как «сольваты». Например, комплекс с водой известен как «гидрат». Сольваты соединения, согласно настоящему изобретению, входят в объем изобретения. Соли соединения формулы I, IA или IB могут образовывать сольваты (например, гидраты), и настоящее изобретение включает также все такие сольваты. Значение слова «сольваты» хорошо известно специалистам в данной области техники как соединение, образованное в результате взаимодействия растворителя и растворенного вещества (т.е. сольватации). Способы получения сольватов хорошо известны в данной области (см., например, Brittain. *Polymorphism in Pharmaceutical solids*. Marcel Decker, Нью-Йорк, 1999.).

Настоящее изобретение также включает N-оксиды соединений формулы I, IA или IB. Термин «N-оксид» означает, что для гетероциклов, содержащих в остальном незамещенный sp^2 атом N, указанный атом N может иметь ковалентно связанный атом O, т.е. $-N \rightarrow O$. Примеры таких N-оксид-замещенных гетероциклов включают пиридил-N-оксиды, пиримидил-N-оксиды, пиазинил-N-оксиды и пиазолил-N-оксиды.

Настоящее изобретение также включает пролекарства соединений формулы I, IA или IB, т.е. соединения, которые высвобождают активное исходное

лекарственное соединение в соответствии с формулой I, IA или IB *in vivo* при введении млекопитающему субъекту. Пролекарство является фармакологически активным или чаще неактивным соединением, которое превращается в фармакологически активный агент в результате метаболического превращения. Пролекарства соединения формулы I, IA или IB получают модификацией функциональных групп, присутствующих в соединении формулы I, IA или IB, таким образом, что указанные модификации могут расщепляться *in vivo*, высвобождая исходное соединение. *In vivo* пролекарство легко подвергается химическим изменениям в физиологических условиях (например, под действием природного фермента(ов)), что приводит к высвобождению фармакологически активного агента. Пролекарства включают соединения формулы I, IA или IB, в которых гидрокси-, amino- или карбокси-группа соединения формулы I, IA или IB связана с любой группой, которая может расщепляться *in vivo* с обратным образованием свободной гидроксильной, amino- или карбокси-группы, соответственно. Примеры пролекарств включают сложные эфиры (например, ацетатные, формиатные и бензоатные производные) соединений формулы I, IA или IB, или любые другие производные, которые под действием физиологического pH или под действием фермента превращаются в активное исходное лекарственное соединение. Традиционные способы выбора и получения подходящих пролекарственных производных описаны в данной области техники (см., например, Bundgaard. *Design of Prodrugs*. Elsevier, 1985).

Пролекарства можно вводить таким же способом, как активный ингредиент, и в эффективных количествах, аналогичных количеству активного ингредиента, в который они превращаются, или их можно доставлять в форме резервуара, например, трансдермального пластыря или иного резервуара, выполненного с возможностью (при наличии фермента или

другого соответствующего реагента) медленного превращения пролекарства в активный ингредиент с течением времени и доставки активного ингредиента пациенту.

Настоящее изобретение включает также метаболиты. «Метаболит» соединения, описанного в настоящем документе, является производным соединения, которое образуется при метаболизме соединения. Термин «активный метаболит» относится к биологически активному производному соединения, которое образуется при метаболизме соединения. Термин «метаболизированный» относится к совокупности процессов, в результате которых конкретное вещество изменяется в живом организме. Вкратце, все соединения, присутствующие в организме, находятся под управлением ферментов в организме для получения энергии и/или удаления их из организма. Конкретные ферменты создают определенные структурные изменения данного соединения. Например, цитохром P450 катализируют различные окислительные и восстановительные реакции, а уридиндифосфат-глюкуронилтрансферазы катализируют перенос активированной молекулы глюкуроновой кислоты к ароматическим спиртам, алифатическим спиртам, карбоновым кислотам, аминам и свободным сульфгидрильным группам. Дополнительная информация о метаболизме представлена в публикации *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9-ое издание, McGraw-Hill (1996), страницы 11-17.

Метаболиты соединений, описанных в настоящем документе, можно идентифицировать либо посредством введения соединений реципиенту и анализа образцов тканей реципиента, либо посредством инкубации соединений с клетками печени *in vitro* и анализа полученных соединений. Оба способа хорошо известны в данной области техники.

Термин «носитель» относится к разбавителю, вспомогательному веществу и/или среде, с которой вводят активное соединение. Фармацевтические

композиции, согласно настоящему изобретению, могут содержать комбинации более одного носителя. Такие фармацевтические носители могут являться стерильными жидкостями, такими как вода, солевые растворы, водные растворы декстрозы, водные растворы глицерина и масла, включая масла нефтяного, животного, растительного или синтетического происхождения, такие как арахисовое масло, соевое масло, минеральное масло, кунжутное масло и т.п. В качестве носителей предпочтительно используют воду или водные солевые растворы и водные растворы декстрозы и глицерина, в частности, для инъекционных растворов. Подходящие фармацевтические носители описаны в книге публикации «Remington's Pharmaceutical Sciences», E.W. Martin, 18ое издание.

«Фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество» означает вспомогательное вещество, пригодное для получения фармацевтической композиции, которая является, в целом, безопасной, нетоксичной и не является биологически или другим образом нежелательной, и включает вспомогательное вещество, приемлемое для ветеринарного применения, а также для фармацевтического применения у людей. «Фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество» в контексте настоящей заявке одно или более одного таких вспомогательных веществ.

Соединения, согласно настоящему изобретению, можно составлять в композицию для введения любым удобным способом для применения в медицине или ветеринарии, и, следовательно, в объем настоящего изобретения входят фармацевтические композиции, содержащие соединение, согласно настоящему изобретению, адаптированные для применения в медицине или ветеринарии. Такие композиции могут быть представлены для применения общепринятым образом с использованием одного или более подходящих носителей. Приемлемые носители для терапевтического применения хорошо известны в фармацевтике и описаны, например, в

публикации Remington' Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co. (ред. A. R. Gennaro, 1985). Выбор фармацевтического носителя может быть осуществлен с учетом предполагаемого способа введения и общепринятой фармацевтической практики. Фармацевтические композиции могут содержать, помимо носителя, любое подходящее связующее вещество(а), смазывающее вещество(а), суспендирующий агент(ы), агент(ы) покрытия и/или солюбилизующий агент(ы).

Фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы I, IA или IB.

Несмотря на то, что существует возможность введения соединения I в форме нерасфасованного вещества, предпочтительно представлять активный агент в фармацевтической лекарственной форме, например, в которой указанный агент смешан с фармацевтически приемлемым носителем, выбранным с учетом предполагаемого способа введения и стандартной фармацевтической практики.

Соответственно, в настоящем изобретении дополнительно предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы I, IA или IB или его сольват, гидрат, изомер (например, энантиомер, диастереомер и т.д.), N-оксид или фармацевтически приемлемую соль, или их комбинации в смеси с фармацевтически приемлемым носителем. Термин «носитель» относится к разбавителю, вспомогательному веществу и/или среде, с которой вводят активное соединение.

Соединение формулы I, IA или IB можно использовать в комбинации с другими терапевтическими средствами и/или активными агентами. Соответственно, в дополнительном аспекте настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы I, IA или IB, или его сольват, гидрат, изомер (например,

энантиомер, диастереомер и т.д.), N-оксид или фармацевтически приемлемую соль, или их комбинации, второй активный агент и фармацевтически приемлемый носитель.

Фармацевтические композиции могут содержать, помимо носителя, любое подходящее связующее вещество, смазывающее вещество, суспендирующий агент, агент покрытия и/или солюбилизирующий агент.

В фармацевтической композиции также могут быть обеспечены консерванты, стабилизаторы, красители и ароматизаторы. Также можно использовать антиоксиданты и суспендирующие агенты.

Соединения, согласно настоящему изобретению, можно измельчать до тонкодисперсных частиц (например, измельчать известными способами измельчения, такими как влажное измельчение) с получением соответствующего размера частиц для формования таблеток и для составления других типов лекарственных форм. Тонкоизмельченные (наноразмерные) препараты соединений, согласно настоящему изобретению, можно получать известными в данной области техники способам, см., например, описание WO02/00196.

Способы введения и единичные лекарственные формы

Способы введения включают пероральный (например, в форме таблеток, капсул или раствора для проглатывания), местный, мукозальный (например, в форме назального спрея или аэрозоля для ингаляции), назальный, парентеральный (например, в форме для инъекций), желудочно-кишечный, интраспинальный, внутрибрюшинный, внутримышечный, внутривенный, внутриматочный, внутриглазной, внутрикожный, внутричерепной, интратекальный, интратрахеальный, внутривагинальный, интрацеребровентрикулярный, интрацеребральный, подкожный, офтальмологический (включая интравитреальный или интракамеральный),

трансдермальный, ректальный, буккальный, эпидуральный и сублингвальный. Композиции, согласно настоящему изобретению, можно специально составлять в лекарственные формы для любого из указанных способов введения. Предпочтительно, фармацевтические композиции, согласно настоящему изобретению, составляют в форму, подходящую для пероральной доставки.

Могут быть различные требования к композициям/лекарственным формам, в зависимости от различных систем доставки. Следует понимать, что не все соединения необходимо вводить одним и тем же способом. Таким же образом, если композиция содержит более одного активного компонента, то указанные компоненты можно вводить различными способами. Например, фармацевтическую композицию, согласно настоящему изобретению, можно составлять для доставки с помощью минипомпы или мукозальным путем, например, в форме назального спрея или аэрозоля для ингаляции, или раствора для проглатывания, или для парентеральной доставки, при этом композицию составляют в инъекционную форму для доставки, например, внутривенным, внутримышечным или подкожным путем. Альтернативно, лекарственная форма может быть предназначена для доставки различными путями.

Если агент предназначен для мукозальной доставки через слизистую желудочно-кишечного тракта, он должен быть способен сохранять стабильность при прохождении через желудочно-кишечный тракт; например, он должен быть устойчивым к протеолитическому разложению, стабильным при кислотном pH и устойчивым к детергентному действию желчи. Например, соединение формулы I, IA или IB может быть покрыто слоем энтеросолюбильного покрытия. Материал слоя энтеросолюбильного покрытия может быть диспергирован или растворен в воде или в подходящем органическом растворителе. В качестве полимеров для слоя

энтеросолюбильного покрытия можно использовать одно или более из следующих соединений, по отдельности или в комбинации:

например, растворы или дисперсии сополимеров метакриловой кислоты, ацетат-фталат целлюлозы, ацетат-бутират целлюлозы, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетат-сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы, поливинилацетат-фталат, ацетат-тримеллитат целлюлозы, карбоксиметилцеллюлоза, шеллак или другой подходящий полимер(ы) для слоя энтеросолюбильного покрытия. По экологическим причинам предпочтительным может быть процесс нанесения покрытия в водном растворе. В таких водных процессах наиболее предпочтительны сополимеры метакриловой кислоты.

В соответствующих случаях, фармацевтические композиции можно вводить посредством ингаляции, в форме суппозитория или пессария, местно в форме лосьона, раствора, крема или присыпки, с помощью кожного пластыря, перорально в форме таблеток, содержащих вспомогательные вещества, такие как крахмал или лактоза, или в капсулах или суппозиториях, отдельно или в смеси со вспомогательными веществами, или в форме эликсиров, растворов или суспензий, содержащих ароматизирующие или подкрашивающие агенты, или их можно вводить парентеральной инъекцией, например, внутривенно, внутримышечно или подкожно. Для буккального или сублингвального введения композиции можно вводить в форме таблеток или пастилок, которые могут быть составлены общепринятым образом.

Если композиция, согласно настоящему изобретению, предназначена для парентерального введения, то такое введение включает одно или более из: внутривенного, внутриартериального, внутрибрюшинного, интратекального, интравентрикулярного, интрауретрального, интрастерального, внутричерепного, внутримышечного или подкожного введения агента; и/или с помощью технологий инфузии.

Фармацевтические композиции, согласно настоящему изобретению, можно вводить парентерально, например, инфузией или инъекцией. Фармацевтические композиции, пригодные для инъекции или инфузии, могут быть в форме стерильного водного раствора, дисперсии или стерильного порошка, который содержит активный ингредиент, при необходимости адаптированный для получения такого стерильного раствора или дисперсии, пригодной для инфузии или инъекции. Такой препарат может быть необязательно инкапсулирован в липосомы. Во всех случаях готовый препарат должен быть стерильным, жидким и стабильным в условиях получения и хранения. Для улучшения стабильности при хранении такие препараты также могут содержать консервант для предотвращения роста микроорганизмов. Предотвращение действия микроорганизмов может быть достигнуто посредством добавления различных антибактериальных и противогрибковых агентов, например, парабена, хлорбутанола, ацетата натрия, лактата натрия, цитрата натрия или аскорбиновой кислоты. Во многих случаях рекомендованы изотонические вещества, например, сахара, буферы и хлорид натрия, для обеспечения осмотического давления, подобного осмотическому давлению физиологических жидкостей, в частности крови. Пролонгированное усвоение таких смесей для инъекций может быть достигнуто посредством введения агентов для замедления абсорбции, таких как моностеарат алюминия или желатин.

Дисперсии можно получать в жидком носителе или полупродукте, таком как глицерин, жидкие полиэтиленгликоли, триацетиновые масла и их смеси. Жидкий носитель или полупродукт может являться растворителем или жидкой дисперсионной средой, которая содержит, например, воду, этанол, многоатомный спирт (например, глицерин, пропиленгликоль или т.п.), растительные масла, нетоксичные сложные эфиры глицерина и их подходящие смеси. Надлежащую текучесть можно поддерживать

посредством получения липосом, введения частиц соответствующего размера в случае дисперсий, или посредством добавления поверхностно-активных веществ.

Для парентерального введения предложенное соединение лучше всего использовать в форме стерильного водного раствора, который может содержать другие вещества, например, достаточное количество солей или глюкозы для обеспечения изотоничности раствора с кровью. Водные растворы при необходимости должны быть надлежащим образом забуферены (предпочтительно до рН от 3 до 9). Получение подходящих парентеральных лекарственных форм в стерильных условиях без труда проводят с помощью стандартных фармацевтических технологий, хорошо известных специалистам в данной области техники.

Стерильные растворы для инъекций можно получать смешиванием соединения формулы I, IA или IB с соответствующим растворителем и одним или более из вышеуказанных носителей, с последующим стерилизующим фильтрованием. В случае стерильных порошков, пригодных для применения при получении стерильных растворов для инъекций, предпочтительные способы получения включают сушку в вакууме и лиофилизацию, в результате чего получают порошкообразные смеси антагонистов рецептора альдостерона и необходимых вспомогательных веществ для последующего получения стерильных растворов.

Соединения, согласно настоящему изобретению, можно составлять в лекарственные формы для применения в медицине или ветеринарии посредством инъекции (например, внутривенной болюсной инъекции или инфузии, или внутримышечным, подкожным или интратекальным путем), и они могут быть представлены в единичной лекарственной форме, в ампулах или в других контейнерах для однократной дозы, или в многодозовых контейнерах, при необходимости с добавлением консерванта. Композиции

для инъекции могут быть в форме суспензий, растворов или эмульсий, в масляных или водных носителях и могут содержать агенты для составления лекарственных форм, такие как суспендирующие, стабилизирующие, солюбилизующие и/или диспергирующие агенты. Альтернативно, активный ингредиент может быть в форме стерильного порошка для разведения в подходящем носителе, например, в стерильной апиrogenной воде, перед применением.

Соединения, согласно настоящему изобретению, можно вводить (например, перорально или местно) в форме таблеток, капсул, суппозиториев, эликсиров, растворов или суспензий, которые могут содержать ароматизирующие или подкрашивающие агенты, для мгновенного, отсроченного, модифицированного, устойчивого, прерывистого или контролируемого высвобождения.

Соединения, согласно настоящему изобретению, также могут быть представлены для медицинского или ветеринарного применения в форме, подходящей для перорального или буккального введения, например, в форме растворов, гелей, сиропов, средств для полоскания рта или суспензий, или в форме сухого порошка для разведения с водой или другим подходящим носителем перед применением, необязательно с ароматизирующими и подкрашивающими агентами. Также можно использовать твердые композиции, такие как таблетки, капсулы, лепешки, пастилки, пилюли, болюсы, порошки, пасты, гранулы, буллиты или препараты премиксов. Твердые и жидкие композиции для перорального применения можно получать в соответствии со способами, хорошо известными в данной области техники. Такие композиции также могут содержать один или более фармацевтически приемлемых носителей и вспомогательных веществ, которые могут быть в твердой или жидкой форме.

Таблетки могут содержать вспомогательные вещества, такие как микрокристаллическая целлюлоза, лактоза, цитрат натрия, карбонат натрия, двухосновной фосфат кальция и глицин, разрыхлители, такие как крахмал (предпочтительно кукурузный, картофельный или тапиоковый крахмал), крахмалгликолат натрия, кроскармеллоза натрия и некоторые сложные силикаты, а также связующие вещества для гранулирования, такие как поливинилпирролидон, гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ), гидроксипропилцеллюлоза (ГПЦ), сахароза, желатин и гуммиарабик.

Кроме того, могут быть включены смазывающие вещества, такие как стеарат магния, стеариновая кислота, глицерилбегенат и тальк.

Композиции можно вводить перорально, в форме таблеток с быстрым или контролируемым высвобождением, микрочастиц, минитаблеток, капсул, пастилок и пероральных растворов или суспензий, или в форме порошков для их приготовления. Помимо новых твердых форм пантопрозола, согласно настоящему изобретению, в качестве активного вещества, пероральные препараты могут необязательно содержать различные стандартные фармацевтические носители и вспомогательные вещества, такие как связующие вещества, наполнители, буферы, смазывающие вещества, скользящие добавки, красители, разрыхлители, ароматизаторы, подсластители, поверхностно-активные вещества, агенты для облегчения съема с формы, антиадгезивы и покрытия. Некоторые вспомогательные вещества могут выполнять несколько функций в композициях, например, могут действовать как связующие агенты и разрыхлители.

Примеры фармацевтически приемлемых разрыхлителей для пероральных композиций включают крахмал, предварительно желатинизированный крахмал, крахмалгликолят натрия, карбоксиметилцеллюлозу натрия, кроскармеллозу натрия, микрокристаллическую целлюлозу, альгинаты,

смолы, поверхностно-активные вещества, шипучие композиции, водные силикаты алюминия и поперечно-сшитый поливинилпирролидон.

Примеры фармацевтически приемлемых связующих веществ для пероральных композиций включают гуммиарабик; производные целлюлозы, такие как метилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза или гидроксипропилцеллюлоза; желатин, глюкозу, декстрозу, ксилит, полиметакрилаты, поливинилпирролидон, сорбит, крахмал, предварительно желатинизированный крахмал, трагакант, ксантановую камедь, альгинаты, алюмосиликат магния, полиэтиленгликоль или бентонит.

Примеры фармацевтически приемлемых наполнителей для пероральных композиций включают лактозу, безводную лактозу, моногидрат лактозы, сахарозу, декстрозу, маннит, сорбит, крахмал, целлюлозу (в частности, микрокристаллическую целлюлозу), дигидро- или ангидрофосфат кальция, карбонат кальция и сульфат кальция.

Примеры фармацевтически приемлемых смазывающих веществ, пригодных в композициях, согласно настоящему изобретению, включают стеарат магния, тальк, полиэтиленгликоль, полимеры этиленоксида, лаурилсульфат натрия, лаурилсульфат магния, олеат натрия, стеарилфумарат натрия и коллоидный диоксид кремния.

Примеры подходящих фармацевтически приемлемых ароматизаторов для пероральных композиций включают синтетические ароматизаторы и природные ароматические масла, такие как экстракты масел, цветов, фруктов (например, бананов, яблок, обыкновенной вишни, персика) и их комбинации, и подобные ароматизаторы. Их применение зависит от многих факторов, наиболее важным из которых является органолептическая приемлемость для популяции, которая будет принимать эти фармацевтические композиции.

Примеры подходящих фармацевтически приемлемых красителей для пероральных композиций включают синтетические и природные красители, такие как диоксид титана, бета-каротин и экстракты кожуры грейпфрута.

Примеры подходящих фармацевтически приемлемых покрытий для пероральных композиций, обычно используемых для облегчения проглатывания, модификации свойств высвобождения, улучшения внешнего вида и/или маскирования вкуса композиций, включают гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу и акрилат-метакрилатные сополимеры.

Примеры фармацевтически приемлемых подсластителей для пероральных композиций включают аспартам, сахарин, сахарин натрия, цикламат натрия, ксилит, маннит, сорбит, лактозу и сахарозу.

Примеры фармацевтически приемлемых буферов включают лимонную кислоту, цитрат натрия, бикарбонат натрия, двухосновной фосфат натрия, оксид магния, карбонат кальция и гидроксид магния.

Примеры фармацевтически приемлемых поверхностно-активных веществ включают лаурилсульфат натрия и полисорбаты.

Твердые композиции подобного типа также можно использовать в качестве наполнителей в желатиновых капсулах. Предпочтительные вспомогательные вещества в этом отношении включают лактозу, крахмал, целлюлозу, молочный сахар или высокомолекулярные полиэтиленгликоли. Для водных суспензий и/или эликсиров предложенный агент можно комбинировать с различными подсластителями или ароматизаторами, с окрашивающими веществами или красителями, с эмульгирующими и/или суспендирующими агентами и с разбавителями, такими как вода, этанол, пропиленгликоль и глицерин, и с их комбинациями.

Соединения, согласно настоящему изобретению, также можно, например, составлять в форме суппозитория, например, содержащих общепринятые

основы для суппозиториев, для применения в медицине или ветеринарии, или в форме пессариев, например, содержащих общепринятые основы для пессариев.

Соединения, согласно настоящему изобретению, можно составлять в лекарственные формы для местного введения для применения в медицине и ветеринарии, в форме мазей, кремов, гелей, гидрогелей, лосьонов, растворов, шампуней, порошков (включая спреи или присыпки), пессариев, тампонов, спреев, моющих растворов, аэрозолей, капель (например, глазных, ушных или назальных капель) или средств для орошения.

Для местного нанесения на кожу агент, согласно настоящему изобретению, можно составлять в лекарственную форму подходящей мази, содержащей активное соединение, суспендированное или растворенное, например, в смеси с одним или более из следующих веществ: минеральное масло, жидкий вазелин, белый вазелин, пропиленгликоль, соединение полиоксиэтилена-полиоксипропилена, эмульгирующий воск, сорбитанмоностеарат, полиэтиленгликоль, жидкий парафин, полисорбат 60, воск цетиловых сложных эфиров, цетеариловый спирт, 2-октилдодеканол, бензиловый спирт и вода. Такие композиции также могут содержать другие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, такие как полимеры, масла, жидкие носители, поверхностно-активные вещества, буферы, консерванты, стабилизаторы, антиоксиданты, увлажнители, смягчители, окрашивающие вещества и ароматизаторы.

Примеры фармацевтически приемлемых полимеров, подходящих для таких местных композиций, включают акриловые полимеры; производные целлюлозы, такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, метилцеллюлоза или гидроксипропилцеллюлоза; природные полимеры, такие как альгинаты, трагакант, пектин, ксантан и хитозан.

Примеры подходящих фармацевтически приемлемых масел, которые пригодны для такого применения, включают минеральные масла, кремнийорганические масла, жирные кислоты, спирты и гликоли.

Примеры подходящих фармацевтически приемлемых жидких носителей включают воду, спирты или гликоли, такие как этанол, изопропанол, пропиленгликоль, гексиленгликоль, глицерин и полиэтиленгликоль, или их смеси, в которых растворяют или диспергируют указанный псевдополиморф, необязательно с добавлением нетоксичных анионных, катионных или неионогенных поверхностно-активных веществ, а также неорганических или органических буферов.

Примеры фармацевтически приемлемых консервантов включают бензоат натрия, аскорбиновую кислоту, сложные эфиры п-гидроксibenзойной кислоты и различные антибактериальные и противогрибковые агенты, такие как растворители, например, этанол, пропиленгликоль, бензиловый спирт, хлорбутанол, четвертичные аммониевые соли и парабены (такие как метилпарабен, этилпарабен и пропилпарабен).

Примеры фармацевтически приемлемых стабилизаторов и антиоксидантов включают этилендиаминтетрауксусную кислоту (ЭДТК), тиомочевину, токоферол и бутилгидроксианизол.

Примеры фармацевтически приемлемых увлажнителей включают глицерин, сорбит, мочевины и полиэтиленгликоль.

Примеры фармацевтически приемлемых смягчителей включают минеральные масла, изопропилмиристат и изопропилпальмитат.

Предложенные соединения также можно вводить дермально или трансдермально, например, с помощью кожного пластыря.

Для офтальмологического применения предложенные соединения можно составлять в лекарственную форму микронизированных суспензий в изотоническом стерильном солевом растворе с отрегулированным рН или,

предпочтительно, в виде растворов в изотоническом стерильном солевом растворе с отрегулированным рН, необязательно в комбинации с консервантом, таким как хлорид бензилалкония.

Как указано, соединения, согласно настоящему изобретению, можно вводить интраназально или посредством ингаляции, и обычно их доставляют в форме порошкообразного препарата для ингаляции или аэрозольного спрея из аэрозольного контейнера, насоса, распылителя или небулайзера с помощью подходящего газа-вытеснителя, например, дихлордифторметана, трихлорфторметана, дихлотетрафторэтана, гидрофторалкана, такого как 1,1,1,2-тетрафторэтан (HFA 134АТ) или 1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропан (HFA 227ЕА), диоксида углерода или другого подходящего газа. В случае аэрозоля под давлением разовая доза может быть определена посредством обеспечения клапана для доставки отмеренного количества. Аэрозольный контейнер, насос, распылитель или небулайзер может содержать раствор или суспензию активного соединения, например, в смеси этанола и газа-вытеснителя в качестве растворителя, который может дополнительно содержать смазывающее вещество, например, сорбитантриолеат.

Капсулы и картриджи (например, изготовленные из желатина) для применения в ингаляторе или инсуфляторе могут содержать порошкообразную смесь предложенного соединения и подходящей порошкообразной основы, такой как лактоза или крахмал.

Для местного введения посредством ингаляции соединения, согласно настоящему изобретению, для применения в медицине или ветеринарии можно доставлять с помощью небулайзера.

Фармацевтические композиции, согласно настоящему изобретению, могут содержать от 0,01 до 99% мас. активного вещества по объему. Для местного введения, например, композиция обычно содержит 0,01-10%, более предпочтительно 0,01-1% активного вещества.

Активные агенты также можно вводить в форме липосомных систем доставки, таких как мелкие однослойные везикулы, крупные однослойные везикулы и многослойные везикулы. Липосомы можно получать из различных фосфолипидов, таких как холестерин, стеариламин или фосфатидилхолины.

Фармацевтическую композицию или единичную лекарственную форму, согласно настоящему изобретению, можно вводить в соответствии со схемой введения доз, определенной обычным тестированием с учетом рекомендаций, приведенных выше, с целью достижения оптимальной активности при минимизации токсичности или побочных эффектов для конкретного пациента. Однако такой точный подбор терапевтической схемы является обычным с учетом рекомендаций, приведенных в настоящем документе.

Доза активных агентов, согласно настоящему изобретению, может варьироваться в соответствии с различными факторами, такими как основные заболевания, состояние, масса, пол и возраст индивидуума, а также способ введения. Эффективное количество для лечения расстройства может быть без труда установлено эмпирическими способами, известными специалистам в данной области техники, например, посредством создания матрицы доз и частоты введения и сравнения группы экспериментальных единиц или субъектов в каждой точке матрицы. Точное количество, подлежащее введению пациенту, может варьироваться в зависимости от состояния и тяжести расстройства, а также от физического состояния пациента. Пригодное для измерения облегчение любого симптома или параметра может быть определено специалистом в данной области техники или описано врачом пациентом.

Количество агента, подлежащее введению, может варьироваться от приблизительно 0,01 до приблизительно 25 мг/кг/сутки, предпочтительно от

приблизительно 0,1 до приблизительно 10 мг/кг/сутки, и наиболее предпочтительно от 0,2 до приблизительно 5 мг/кг/сутки. Следует понимать, что фармацевтические лекарственные формы, согласно настоящему изобретению, не обязательно должны содержать полное количество агента, которое является эффективным для лечения расстройства, поскольку такое эффективное количество может быть достигнуто посредством введения нескольких доз таких фармацевтических лекарственных форм. В целом, «эффективное количество» относится к такому количеству фармацевтической композиции, которое вводят для улучшения, подавления или облегчения заболевания или расстройства, или патологического состояния субъекта, или симптома заболевания или расстройства, клинически релевантным образом. Любое клинически релевантное улучшение у субъекта считают достаточным для достижения лечения. Предпочтительно, количество, достаточное для лечения, является таким количеством, которое предотвращает возникновение одного или более симптомов инфекции, или является таким количеством, которое уменьшает тяжесть или продолжительность времени, в течение которого субъект страдает или у субъекта развивается один или более симптомов инфекции, по сравнению с контрольным субъектом, не проходящим лечение с применением композиции, согласно настоящему изобретению.

Предпочтительные соединения, согласно настоящему изобретению, в соответствии с формулой I, IA или IB составляют в лекарственные формы капсул или таблеток, предпочтительно содержащих от 10 до 200 мг соединений, согласно настоящему изобретению, и предпочтительно вводят пациенту в совокупной суточной дозе от 10 до 300 мг, предпочтительно от 20 до 150 мг, и наиболее предпочтительно приблизительно 50 мг.

Фармацевтическая композиция для парентерального введения содержит от приблизительно 0,01% до приблизительно 100% по массе активных агентов,

согласно настоящему изобретению, относительно 100% по массе всей фармацевтической композиции.

Как правило, трансдермальные лекарственные формы содержат от приблизительно 0,01% до приблизительно 100% по массе активных агентов относительно 100% по массе лекарственной формы.

Фармацевтическую композицию или единичную лекарственную форму можно вводить в виде однократной суточной дозы, или общую суточную дозу можно вводить дробными дозами. Кроме того, может быть желательным совместное введение или последовательное введение другого соединения для лечения данного расстройства. Для этого объединенные активные действующие вещества составляют в простую единичную лекарственную форму.

Для комбинированного лечения, если соединения представлены в отдельных лекарственных формах, указанные соединения можно вводить одновременно, или каждое соединение можно вводить с определенными интервалами в шахматном порядке. Например, соединение, согласно настоящему изобретению, можно вводить утром, а антимускариновое соединение можно вводить вечером, или наоборот. Дополнительные соединения также можно вводить с определенными интервалами. Порядок введения зависит от различных факторов, включая возраст, массу, пол и медицинское состояние пациента; тяжесть и этиологию расстройств, подлежащих лечению, способ введения, почечную и печеночную функцию пациента, историю лечения пациента и восприимчивость пациента. Определение порядка введения может быть точно подобрано, и такой точный подбор является обычным с учетом рекомендаций, приведенных в настоящем документе.

Синтез

Соединения формулы I, IA или IB и их энантиомеры, диастереомеры, N-оксиды и фармацевтически приемлемые соли или комбинации можно получать общими способами, описанными далее, и указанные способы образуют дополнительный аспект настоящего изобретения.

Соединения, согласно настоящему изобретению, можно получать с использованием реакций, представленных на следующих схемах, в дополнение в другим стандартным технологиям, описанным в литературных источниках, примеры которых приведены в экспериментальном разделе или понятны специалистам в данной области техники. Исходные вещества, которые не описаны в настоящем документе, доступны в продаже или могут быть получены с использованием реакций, описанных в литературных источниках, или понятных специалистам в данной области техники. Следующие примеры приведены для более полного понимания настоящего изобретения, являются исключительно иллюстративными, и их не следует толковать как ограничивающие примеры.

Специалистам в данной области техники понятно, что может быть желательно использовать защищенные производные промежуточных соединений, используемых при получении соединений в соответствии с формулой I, IA или IB. Защиту и снятие защиты с функциональных групп можно осуществлять способами, известными в данной области техники (см., например, Green and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*. John Wiley and Sons, Нью-Йорк, 1999).

Сокращение PG описывает «защитную группу», которую внедряют в реакционноспособную группу перед осуществлением определенных действий и которую впоследствии удаляют. Примеры PG для защиты реакционноспособных групп включают: ацетил-, трифторацетил-, бензоил-, этоксикарбонил-, N-трет-бутоксикарбонил- (BOC), N-бензилоксикарбонил- (Cbz), бензил-, метоксибензил-, 2,4-диметоксибензил- для аминогрупп, и

дополнительно фталил-группу для amino-алкиламино или имино-групп; N-метоксиметил- (MOM), N-бензилоксиметил- (BOM), N-(триметилсилил)этоксиметил- (SEM), N-трет-бутил-диметилсилоксиметил-, N-трет-бутил-диметилсилил- (TBDMS), N-триизопропилсилил- (TIPS), N-бензил-, N-4-метоксибензил (PMB), N-трифенилметил- (Tr), N-трет-бутоксикарбонил- (BOC), N-бензилоксикарбонил- (Cbz) или N-триметилсилилэтилсульфонил- (SES) для амидных групп; метокси-, бензилокси-, триметилсилил- (TMS), ацетил-, бензоил-, трет-бутил-, тритил-, бензил- или тетрагидропиранильные (THP) группы для гидроксигрупп; или триметилсилил- (TMS), метил-этил-, трет-бутил-, бензил- или тетрагидропиранильные (THP) группы для карбоксильных групп.

Соединения, согласно настоящему изобретению, обычно получают по следующим схемам.

В некоторых случаях конечный продукт можно дополнительно модифицировать, например, посредством изменения заместителей. Такие изменения могут включать, но не ограничиваются ими, реакции восстановления, окисления, алкилирования, ацилирования и гидролиза, которые общеизвестны для специалистов в данной области техники. В некоторых случаях порядок осуществления следующих реакционных схем может быть изменен для облегчения протекания реакции или во избежание образования нежелательных продуктов реакции. Следующие примеры приведены для более полного понимания настоящего изобретения. Приведенные примеры являются лишь иллюстративными, и их никоим образом не следует толковать как ограничение изобретения.

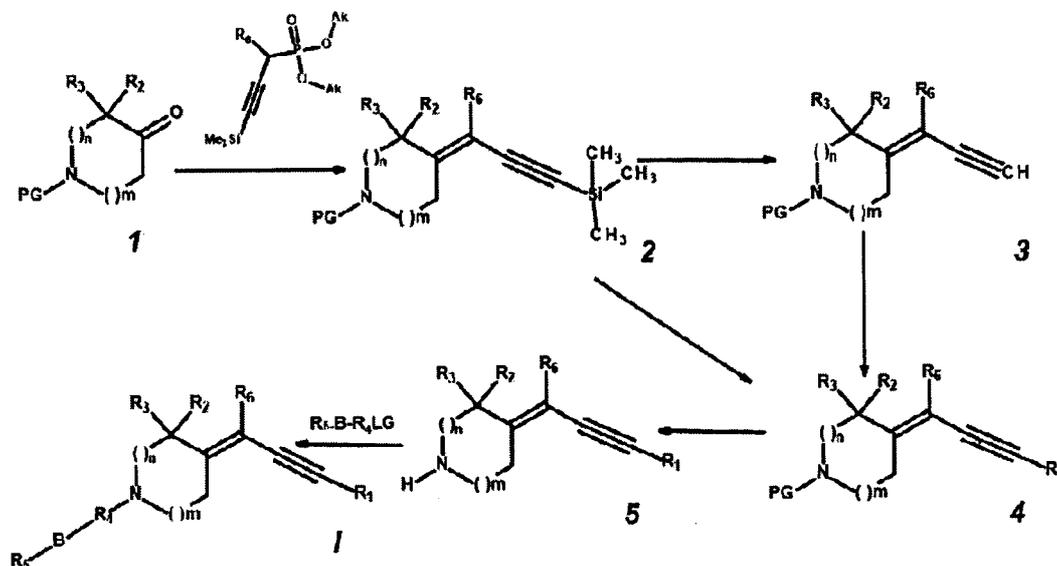


Схема 1.

Как показано на Схеме 1, N-защищенный замещенный пиперидон или пирролидинон 1 приводят во взаимодействие с алкинил-защищенным диалкилпропаргилфосфонатом стандартным способом Хорнера-Вадсворта-Эммонса с получением почти исключительно (E)-ен-инного производного 2. Соединение 2, в свою очередь, напрямую подвергают взаимодействию с соответствующим арил-, алкил- или гетероарилйодидом/бромидом по реакции сочетания Соногаширы-Хека в присутствии фторида тетрабутиламмония с получением соединения 4. Альтернативно, алкинильные производные 2 можно предварительно подвергать снятию защиты с получением соединений 3 (с использованием, например, NaOH или Na₂CO₃ в MeOH, или фторида тетрабутиламмония в ТГФ, или другими способами, хорошо известными специалистами в данной области техники). Указанное последнее промежуточное соединение можно превращать в соединение 4 по реакции Соногаширы или Соногаширы-Хека. N-защищенные соединения 4 можно подвергать снятию защиты утвержденными способами с получением соединений 5. Затем циклические амины 5, образованные из них, можно напрямую подвергать взаимодействию

с соединением R_5-B-R_4-LG . LG является уходящей группой, такой как, без ограничения, галоген, мезилат, тозилат, алкилсульфонат, трифлат или другие. Последнюю процедуру дериватизации можно проводить стандартными способами, такими как, например, реакции Бухвальда, реакции ацилирования, реакция с алкил/арилизоцианатами, алкил/арилхлорформиатами, хлорформидами, восстановительное аминирование, алкилирование или любой вид реакций N-дериватизации, подходящих для получения соединений формулы I, IA или IB и общеизвестных для специалистов в данной области техники. Указанную последнюю реакцию можно также проводить посредством предварительного получения подходящих промежуточных соединений, например, хлорсульфонил- или хлоркарбонил-1-имидазолкарбонильных N-производных промежуточного соединения 5.

Альтернативно, соединения, согласно настоящему изобретению, можно получать по схеме 2:

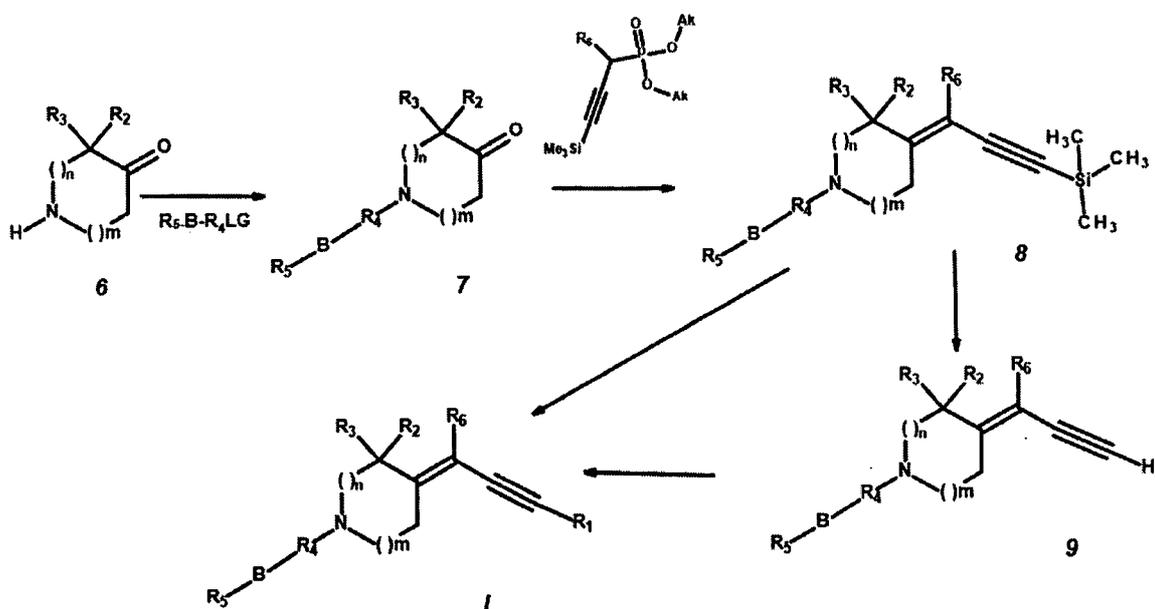


Схема 2.

В соответствии со схемой 2, в начале процесса синтеза внедряют группу R_5 по реакции Бухвальда, Соногаширы или по реакции по типу Соногаширы диалкил- или циклического ацеталя пропиолальдегида с соответствующим алкилирующим, арилирующим или дериватирующим реагентом $R_5\text{-B-R}_4\text{-LG}$, где LG является уходящей группой, определение которой приведено выше.

В соответствии со схемой 2, группу $R_5\text{-B-R}_4$ можно внедрять в начале процесса синтеза с использованием соответствующего алкилирующего, арилирующего или дериватирующего реагента $R_5\text{-B-R}_4\text{-LG}$, где LG является уходящей группой, определение которой приведено выше. Например, LG может являться, без ограничения, галогеном, мезилатом, тозилатом, алкилсульфонатом, трифлатом или другой уходящей группой. Исходное вещество 6 можно дериватизовать стандартными способами, например, по реакциям Бухвальда, реакциям ацилирования, реакции с алкил/арилизоцианатами, алкил/арилхлорформиатами, хлорформамидами, аминосульфонилахлоридом, или посредством восстановительного аминирования, алкилирования или любой реакции N-дериватизации, предназначенной для получения соединений формулы 7 и хорошо известной специалистам в данной области техники. Указанную последнюю реакцию также можно проводить посредством предварительного получения подходящих промежуточных соединений, например, хлорсульфонил- или хлоркарбонил-1-имидазолилкарбонильных N-производных соединения 6.

Полученное таким образом промежуточное соединение 7 затем приводят во взаимодействие с алкинил-защищенным диалкилпропаргилфосфонатом стандартным способом Хорнера-Вадсворта-Эммонса с получением почти исключительно (E)-ен-инного производного 8. Производное 8, в свою очередь, напрямую подвергают взаимодействию с соответствующим арил-, алкил- или гетероарилйодидом/бромидом по реакции сочетания Соногаширы-Хека в присутствии фторида тетрабутиламмония с получением

соединения I. Альтернативно, алкинильное производное 8 можно предварительно подвергать снятию защиты с получением соединения 9 (с использованием, например, NaOH или Na₂CO₃ в MeOH, или фторида тетрабутиламмония в ТГФ, или другими способами, хорошо известными специалистам в данной области техники). Указанное последнее промежуточное соединение можно превращать в соединение I по реакции Соногаширы или Соногаширы-Хека, как описано выше.

Синтез других соединений, не описанных в общем описании, приведенном выше, подробно описан в экспериментальной части настоящего изобретения, представленной далее.

Свободные основания соединений в соответствии с формулой I, IA или IB, их диастереомеры или энантиомеры можно превращать в соответствующие фармацевтически приемлемые соли в стандартных условиях, хорошо известных в данной области техники. Например, свободное основание растворяют в подходящем органическом растворителе, таком как метанол, обрабатывают, например, одним эквивалентом малеиновой или шавелевой кислоты, одним или двумя эквивалентами хлористоводородной кислоты или метансульфоновой кислоты, а затем концентрируют под вакуумом с получением соответствующей фармацевтически приемлемой соли. Затем остаток можно очищать перекристаллизацией из подходящего органического растворителя или смеси органических растворителей, такой как метанол/диэтиловый эфир.

N-оксиды соединений в соответствии с формулой I, IA или IB можно синтезировать простыми способами окисления, хорошо известными специалистам в данной области техники.

Получение соединений общей формулы I, IA или IB

Если не указано иное, может быть получена *in situ* и/или выделена одна или более таутомерных форм соединений из примеров, описанных далее. Все таутомерные формы соединений из примеров, описанных далее, следует считать описанными.

Настоящее изобретение проиллюстрировано следующими примерами, в которых могут быть использованы следующие сокращения:

- AcOH – уксусная кислота;
- AcN – ацетонитрил;
- водн. – водный;
- BOC – трет-бутилоксикарбонил;
- конц. – концентрированный;
- ДХМ – дихлорметан;
- ДХЭ – 1,2-дихлорэтан;
- DIPEA – N,N-диизопропилэтиламин;
- DMFA – N,N-диметилформаид;
- DMCO – диметилсульфоксид;
- DPPF – 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен;
- ЭИ – электронная ионизация;
- ИЭР – электрораспылительная ионизация;
- EtOAc – этилацетат;
- EtOH – этанол;
- НАТУ – 2-(7-аза-1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония гексафторфосфат;
- HCl – хлористоводородная кислота;
- HCOOH – муравьиная кислота;
- ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография;
- ВЭЖХ-МС – ВЭЖХ, комбинированная с масс-спектрометрией;
- i.vac.* – под вакуумом;

- MeOH – метанол;
 МС – масс-спектрометрия;
 ММ – молекулярная масса;
 NaOH – гидроксид натрия;
 NH₄OH – гидроксид аммония (30% аммиак в воде);
 PE – петролейный эфир;
 R_f – значение удерживания (по тонкослойной хроматографии);
 RT или комн. т-ра – комнатная температура;
 R_t – время удерживания (по ВЭЖХ);
 TBTU – 2-(1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония
 тетрафторборат;
 ТГФ – тетрагидрофуран;
 ТЭА – триэтиламин;
 ТФК – трифторуксусная кислота;
 ТГФ – тетрагидрофуран.

Следующие примеры иллюстрируют некоторые соединения общей формулы I, IA или IB, описанные выше. Приведенные примеры являются исключительно иллюстративными, и они не предназначены для ограничения объема настоящего изобретения. Реагенты и исходные материалы без труда доступны для специалистов в данной области техники.

Пример 1

трет-бутил-(4E)-3,3-диметил-4-[3-(6-метилпиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]пиперидин-1-карбоксилат

трет-бутил-(4E)-3,3-диметил-4-(3-триметилсилилпроп-2-инилиден)пиперидин-1-карбоксилат (Соединение 1a)

К раствору 3-диэтоксифосфорилпроп-1-инил(триметил)силана (4,26 г, 17,158 ммоль) в сухом ТГФ (40 мл), перемешиваемому при минус 60 °С в атмосфере

азота, по каплям добавляли 1 М раствор [бис(триметилсилил)амид] лития в ТГФ (LiHMDS, 17,158 мл, 17,158 ммоль) и перемешивали раствор при минус 60 °С в течение 1 часа. К полученному раствору по каплям добавляли *трет*-бутил-3,3-диметил-4-оксо-пиперидин-1-карбоксилат (3 г, 13,20 ммоль) в сухом ТГФ (20 мл) и перемешивали смесь при минус 60 °С в течение 20 минут, нагревали до комнатной температуры за 2 часа, гасили водой и экстрагировали EtOAc (3x). Органический слой сушили над Na₂SO₄ и выпаривали растворитель досуха с получением неочищенного вещества, которое очищали автоматизированной флэш-хроматографией (Isolera Dalton[®] Biotage, картридж SNAP100), элюируя градиентом EtOAc - петролейный эфир от 2:98 до 15:85, с получением указанного в заголовке продукта (2,68 г; 63%) в виде белого порошка.

трет-бутил-(4E)-3,3-диметил-4-[3-(6-метилпиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илден]пиперидин-1-карбоксилат

Смесь Соединения 1a (55 мг, 0,171 ммоль) 2-бром-6-метилпиридина (23,4 мкл, 0,205 ммоль), *тетра*кис(трифенилфосфин)палладия (7,89 мг, 0,007 ммоль), ацетата натрия (28 мг, 0,342 ммоль) и фторида тетрабутиламмония (44,7 мг, 0,171 ммоль) в безводном ДМФА (3 мл) нагревали при 110 °С в микроволновой печи (Biotage Smith Creator[®]) в течение 10 минут, затем охлаждали при комнатной температуре. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали EtOAc (3x). Органический слой сушили над Na₂SO₄ и выпаривали растворитель досуха с получением неочищенного вещества, которое очищали автоматизированной флэш-хроматографией (SP1[®] Biotage, картридж SNAP25), элюируя градиентом EtOAc - петролейный эфир от 75:25 до 1:1, с получением 51 мг (87,6%) указанного в заголовке соединения.

СВЭЖХ-МС [M+H]⁺ = 341,52

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 7,68 (т, 1 Н), 7,31 (д, 1 Н), 7,22 (д, 1 Н), 5,66 (с, 1 Н), 3,43 (шт, 2 Н), 3,15 (с, 2 Н), 2,62 (шт, 2 Н), 2,45 (с, 3 Н), 1,42 (с, 9 Н), 1,08 (с, 6 Н)

Пример 2

трет-бутил-(4Е)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-инилиден]-3,3-диметилпиперидин-1-карбоксилат

Соединение 1а подвергали взаимодействию с 1-хлор-3-йодбензолом вместо 2-бром-6-метилпиридина способом, описанным для соединения из примера 1. После обычного выделения продукта неочищенный остаток очищали автоматизированной флэш-хроматографией (Isolera Dalton[®] Biotage, картридж SNAP25), элюируя градиентом PE - EtOAc от 99:1 до 8:2, с получением указанного в заголовке соединения (99%).

СВЭЖХ-МС $[\text{M}+\text{H}]^+ = 360.60$

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 7,52 (с, 1 Н), 7,36 - 7,47 (м, 3 Н), 5,65 (с, 1 Н), 3,42 (т, 2 Н), 3,14 (с, 2 Н), 2,61 (т, 2 Н), 1,42 (с, 9 Н), 1,07 (с, 6 Н)

Пример 3

Этил-(4Е)-3,3-диметил-4-[3-(6-метилпиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]пиперидин-1-карбоксилат

2-[(3Е)-3-(3,3-Диметилпиперидин-4-илиден)проп-1-ин-1-ил]-6-метилпиридин (Соединение 3а)

К раствору соединения из примера 1 (51 мг, 0,15 ммоль) в 4 мл 1,2-дихлорэтана добавляли трифторуксусную кислоту (0,23 мл, 3 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при кипении с обратным холодильником в течение 4 часов, затем разбавляли 1,2-ДХЭ и промывали водным раствором K_2CO_3 (2х). После выпаривания растворителя получали 36 мг указанного в заголовке соединения, которое использовали на следующей стадии реакции без дополнительной очистки.

Этил-(4E)-3,3-диметил-4-[3-(6-метилпиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]пиперидин-1-карбоксилат

Раствор соединения 3а (19 мг, 0,080 ммоль), триэтиламина (ТЭА, 56,8 мкл, 0,396 ммоль), этилхлорформиата (22,7 мкл, 0,237 ммоль) в 2 мл 1,2-ДХЭ перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакционную смесь промывали водным щелочным раствором K_2CO_3 , водой, затем сушили над Na_2SO_4 и выпаривали досуха *in vacuo* с получением неочищенного остатка, который очищали автоматизированной флэш-хроматографией (SP1[®] Biotage, картридж SNAP25), элюируя градиентом PE - EtOAc от 8:2 до 6:4, с получением 22 мг указанного в заголовке соединения (89%).

СВЭЖХ-МС $[M+H]^+ = 313,61$

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ м.д. 7,54 (т, 1 H), 7,24 (д, 1 H), 7,08 (д, 1 H), 5,63 (с, 1 H), 4,19 (к, 2 H), 3,56 (т, 2 H), 3,24 (шс, 2 H), 2,75 (т, 2 H), 2,57 (с, 3 H), 1,30 (т, 3 H), 1,14 (с, 6 H)

Пример 4

Этил-(4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-карбоксилат

(4E)-4-[3-(3-Хлорфенил)проп-2-инилиден]-3,3-диметилпиперидин (соединение 4а)

Способом, описанным выше для соединения 3а, получали указанное в заголовке соединение, исходя из соединения из примера 2 вместо соединения из примера 1 и используя хлороформ вместо 1,2-ДХЭ. Использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Этил-(4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-карбоксилат

Указанное в заголовке соединение получали способом, описанным для соединения из примера 3, используя соединение 4а вместо соединения 3а.

После очистки автоматизированной флэш-хроматографией (SP1[®] Biotage, картридж SNAP25), элюируя градиентом PE - EtOAc от 10:0 до 8,5:1,5, получали указанное в заголовке соединение (44,5%).

СВЭЖХ-МС [M+H]⁺ = 332,46

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.д. 7,42 (с, 1 H), 7,22 - 7,34 (м, 3 H), 5,61 (с, 1 H), 4,19 (к, 2 H), 3,57 (шс, 2 H), 3,25 (т, 2 H), 2,71 (т, 2 H), 1,30 (т, 3 H), 1,15 (с, 6 H).

Пример 5

трет-Бутил-(4E)-4-[3-(2-хлорпиридин-4-ил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-карбоксилат

Соединение 1a подвергали взаимодействию с 2-хлор-4-йодпиридином вместо 2-бром-6-метилпиридина способом, описанным выше для соединения из примера 1. После обычного выделения продукта неочищенный остаток очищали автоматизированной флэш-хроматографией (Isolera Dalton[®] Biotage, картридж SNAP25), элюируя градиентом PE - EtOAc от 1:0 до 9:1, с получением указанного в заголовке соединения (79,8%).

СВЭЖХ-МС [M+H]⁺ = 361,54

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.д. 8,48 (дд, 1 H), 7,43 (д, 1 H), 7,23 (дд, 1 H), 5,61 (с, 1 H), 3,53 (т, 2 H), 3,21 (с, 2 H), 2,73 (т, 2 H), 1,50 (с, 9 H), 1,14 (с, 6 H)

Пример 6

трет-Бутил-(4E)-3,3-диметил-4-[3-(3-метилфенил)проп-2-ин-1-илиден]пиперидин-1-карбоксилат

Соединение 1a подвергали взаимодействию с 1-йод-3-метилбензолом вместо 2-бром-6-метилпиридина способом, описанным для соединения из примера 1. После обычного выделения продукта неочищенный остаток очищали автоматизированной флэш-хроматографией (Isolera Dalton[®] Biotage, картридж SNAP25), элюируя градиентом PE - EtOAc от 95:5 до 6:4, с

получением указанного в заголовке соединения (75,8%) в виде бледно-желтого маслянистого вещества.

СВЭЖХ-МС $[M+H]^+ = 340,65$

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 7,20 - 7,30 (м, 3 H), 7,14 - 7,20 (м, 1 H), 5,63 (с, 1 H), 3,42 (т, 2 H), 3,14 (с, 2 H), 2,60 (т, 2 H), 2,30 (с, 3 H), 1,42 (с, 9 H), 1,07 (с, 6 H)

Пример 7

трет-Бутил-(4E)-3,3-дифтор-4-[3-(6-метилпиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]пиперидин-1-карбоксилат

трет-Бутил-(4E)-3,3-дифтор-4-[3-(триметилсилил)проп-2-ин-1-илиден]пиперидин-1-карбоксилат (соединение 7a)

Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, описанным выше для соединения 1a, и используя *трет*-бутил-3,3-дифтор-4-оксопиперидин-1-карбоксилат вместо *трет*-бутил-3,3-диметил-4-оксопиперидин-1-карбоксилата. После обычного выделения продукта неочищенное вещество очищали автоматизированной флэш-хроматографией (SP1[®] Biotage), элюируя градиентом PE - EtOAc от 8:2 до 3:7, с получением указанного в заголовке продукта (47,4%) в виде белого твердого вещества.

трет-Бутил-(4E)-3,3-дифтор-4-[3-(6-метилпиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]пиперидин-1-карбоксилат

Соединение 7a (вместо соединения 1a) подвергали взаимодействию с 2-бром-6-метилпиридином способом, описанным для соединения из примера 1. После обычного выделения продукта неочищенное вещество очищали автоматизированной флэш-хроматографией (SP1[®] Biotage), элюируя градиентом PE - EtOAc от 8:2 до 3:7, с получением указанного в заголовке соединения (51,3%) в виде коричневатого маслянистого вещества.

СВЭЖХ-МС $[M+H]^+ = 349,50$

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ м.д. 7,59 (т, 1 Н), 7,31 (д, 1 Н), 7,15 (д, 1 Н), 6,19 (с, 1 Н), 3,71 - 3,83 (м, 2 Н), 3,57 (т, 2 Н), 2,81 (т, 2 Н), 2,60 (с, 3 Н), 1,51 (с, 9 Н)

Пример 8

трет-Бутил-(4Е)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилат

Соединение 7а (вместо соединения 1а) подвергали взаимодействию с 1-хлор-3-йодбензолом способом, описанным для соединения из примера 1. После обычного выделения продукта неочищенное вещество очищали автоматизированной флэш-хроматографией (SP1[®] Biotage), элюируя градиентом PE – EtOAc от 8:2 до 3:7, с получением указанного в заголовке соединения (54,7%) в виде коричневатого маслянистого вещества.

СВЭЖХ-МС $[\text{M}+\text{H}]^+ = 368,58$

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ м.д. 7,46 (дд, 1 Н), 7,33 - 7,38 (м, 2 Н), 7,26 - 7,32 (м, 1 Н), 6,17 (с, 1 Н), 3,77 (т, 2 Н), 3,58 (т, 2 Н), 2,77 (т, 2 Н), 1,51 (с, 9 Н)

Пример 9

трет-Бутил-(4Е)-4-[3-(4-хлорпиперидин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилат

Соединение 7а (вместо соединения 1а) подвергали взаимодействию с 4-хлор-2-йодпипридином способом, описанным для соединения из примера 1. После обычного выделения продукта неочищенное вещество очищали автоматизированной флэш-хроматографией (SP1[®] Biotage), элюируя градиентом PE - EtOAc от 8:2 до 3:7, с получением указанного в заголовке соединения (33,5%) в виде коричневатого маслянистого вещества.

СВЭЖХ-МС $[\text{M}+\text{H}]^+ = 369,59$

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ м.д. 8,53 (д, 1 Н), 7,51 (д, 1 Н), 7,32 (дд, 1 Н), 6,19 (с, 1 Н), 3,78 (т, 2 Н), 3,58 (т, 2 Н), 2,82 (т, 2 Н), 1,51 (с, 9 Н)

Пример 10**трет-Бутил-(4E)-3,3-дифтор-4-[3-(3-метилфенил)проп-2-ин-1-илиден]пиперидин-1-карбоксилат**

Соединение 7a (вместо соединения 1a) подвергали взаимодействию с 3-метилйодбензолом способом, описанным для соединения из примера 1. После обычного выделения продукта неочищенное вещество очищали автоматизированной флэш-хроматографией (SP1[®] Biotage), элюируя градиентом PE - EtOAc от 8:2 до 3:7, с получением указанного в заголовке соединения (52,7%) в виде коричневатого маслянистого вещества.

СВЭЖХ-МС [M+H]⁺ = 348,49

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ м.д. 7,22 - 7,32 (м, 3 H), 7,16 - 7,20 (м, 1 H), 6,18 (с, 1 H), 3,77 (т, 2 H), 3,57 (т, 2 H), 2,78 (т, 2 H), 2,37 (с, 3 H), 1,51 (с, 9 H)

Пример 11**Этил-(4E)-3,3-дифтор-4-[3-(6-метилпиперидин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]пиперидин-1-карбоксилат**

2-[(3E)-3-(3,3-дифторпиперидин-4-илиден)проп-1-ин-1-ил]-6-метилпиперидин (соединение 11a)

Способом, описанным выше для соединения 3a, получали указанное в заголовке соединение, исходя из соединения из примера 7 вместо соединения из примера 1, проводя реакцию в течение ночи при комнатной температуре и используя хлороформ вместо 1,2-ДХЭ. Использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Коричневатое маслянистое вещество (93,7%).

Этил-(4E)-3,3-дифтор-4-[3-(6-метилпиперидин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]пиперидин-1-карбоксилат

Указанное в заголовке соединение получали способом, описанным для соединения из примера 3, используя соединение 11a вместо соединения 3a. После очистки автоматизированной флэш-хроматографией (SP1[®] Biotage,

картридж SNAP10), элюируя градиентом PE - EtOAc от 9:1 до 4:6, получали указанное в заголовке соединение (73%).

СВЭЖХ-МС $[M+H]^+ = 321,44$

1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ м.д. 7,61 (т, 1 H), 7,32 (д, 1 H), 7,16 (д, 1 H), 6,21 (с, 1 H), 4,22 (к, 2 H), 3,83 (т, 2 H), 3,63 (т, 2 H), 2,83 (т, 2 H), 2,61 (с, 3 H), 1,32 (т, 3 H)

Пример 12

Этил-(4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилат

(4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-инилиден]-3,3-дифтор-пиперидин (соединение 12a)

Способом, описанным выше для соединения 11a, получали указанное в заголовке соединение, исходя из соединения из примера 8 вместо соединения из примера 7. Использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Коричневатое маслянистое вещество (91,9%).

Этил-(4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилат

Указанное в заголовке соединение получали способом, описанным для соединения из примера 3, используя соединение 11a вместо соединения 3a. После очистки автоматизированной флэш-хроматографией (SP1[®] Biotage, картридж SNAP10), элюируя градиентом петролейный эфир - EtOAc от 9:1 до 4:6, получали указанное в заголовке соединение (73%).

СВЭЖХ-МС $[M+H]^+ = 340,51$

1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ м.д. 7,47 (дд, 1 H), 7,33 - 7,38 (м, 2 H), 7,26 - 7,33 (м, 1 H), 6,19 (с, 1 H), 4,22 (к, 2 H), 3,83 (т, 2 H), 3,63 (т, 2 H), 2,78 (т, 2 H), 1,32 (т, 3 H)

Пример 13

Этил-(4E)-4-[3-(4-хлорпиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилат

*4-Хлор-2-[(3E)-3-(3,3-дифтор-4-пиперидилиден)проп-1-инил]пиридин
(соединение 13a)*

Способом, описанным выше для соединения 11a, получали указанное в заголовке соединение, исходя из соединения из примера 9 вместо соединения из примера 7. Использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Коричневатое маслянистое вещество (91,6%).

Этил-(4E)-4-[3-(4-хлорпиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилат

Указанное в заголовке соединение получали способом, описанным для соединения из примера 3, используя соединение 13a вместо соединения 3a. После очистки автоматизированной флэш-хроматографией (SP1[®] Biotage, картридж SNAP10), элюируя градиентом петролейный эфир - EtOAc от 9:1 до 4:6, получали указанное в заголовке соединение (39%). Коричневатое маслянистое вещество.

СВЭЖХ-МС [M+N]⁺ = 341,52

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ м.д. 8,52 (д, 1 H), 7,49 (д, 1 H), 7,30 (дд, 1 H), 6,20 (с, 1 H), 4,21 (к, 2 H), 3,83 (т, 2 H), 3,63 (т, 2 H), 2,82 (т, 2 H), 1,31 (т, 3 H)

Пример 14

Этил-(4E)-3,3-дифтор-4-[3-(3-метилфенил)проп-2-ин-1-илиден]пиперидин-1-карбоксилат

*(4E)-3,3-дифтор-4-[3-(3-метилфенил)проп-2-ин-1-илиден]пиперидин
(соединение 14a)*

Способом, описанным выше для соединения 11a, получали указанное в заголовке соединение, исходя из соединения из примера 10 вместо

соединения из примера 7. Использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Коричневатое маслянистое вещество (98,3%).

Этил-(4E)-3,3-дифтор-4-[3-(3-метилфенил)проп-2-ин-1-илиден]пиперидин-1-карбоксилат

Указанное в заголовке соединение получали способом, описанным для соединения из примера 3, используя соединение 14а вместо соединения 3а. После очистки автоматизированной флэш-хроматографией (SP1[®] Biotage, картридж SNAP10), элюируя градиентом петролейный эфир - EtOAc от 9:1 до 4:6, получали указанное в заголовке соединение (62%). Коричневатое маслянистое вещество.

СВЭЖХ-МС [M+H]⁺ = 320,48

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ м.д. 7,22 - 7,33 (м, 3 H), 7,16 - 7,21 (м, 1 H), 6,19 (с, 1 H), 4,22 (к, 2 H), 3,82 (т, 2 H), 3,63 (т, 2 H), 2,79 (т, 2 H); 2,37 (с, 3 H), 1,32 (т, 3 H)

Пример 15

Этил-(4E)-4-[3-(2-хлорпиперидин-4-ил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-карбоксилат

2-Хлор-4-[(3E)-3-(3,3-диметилпиперидин-4-илиден)проп-1-ин-1-ил]пиперидин (соединение 15а)

Способом, описанным выше для соединения 3а, получали указанное в заголовке соединение, исходя из соединения из примера 5 вместо соединения из примера 1. Использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Коричневатое маслянистое вещество (98,2%).

Этил-(4E)-4-[3-(2-хлорпиперидин-4-ил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-карбоксилат

Указанное в заголовке соединение получали способом, описанным для соединения из примера 3, используя соединение 15а вместо соединения 3а.

После очистки автоматизированной флэш-хроматографией (SP1[®] Biotage, картридж SNAP10), элюируя градиентом петролейный эфир - EtOAc от 75:25 до 1:1, получали указанное в заголовке соединение (43,8%).

СВЭЖХ-МС $[M+H]^+ = 333,55$

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.д. 8,49 (д, 1 H), 7,44 (д, 1 H), 7,25 (дд, 1 H), 5,63 (с, 1 H), 4,19 (к, 2 H), 3,57 (т, 2 H), 3,25 (с, 2 H), 2,76 (т, 2 H), 1,30 (т, 3 H), 1,16 (с, 6 H)

Пример 16

Этил-(4E)-3,3-диметил-4-[3-(3-метилфенил)проп-2-ин-1-илиден]пиперидин-1-карбоксилат

(4E)-3,3-Диметил-4-[3-(m-толил)проп-2-инилиден]пиперидин (соединение 16a)

Способом, описанным выше для соединения 3a, получали указанное в заголовке соединение, исходя из соединения из примера 10 вместо соединения из примера 1. Использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Коричневатое маслянистое вещество (94,54%).

Этил-(4E)-3,3-диметил-4-[3-(3-метилфенил)проп-2-ин-1-илиден]пиперидин-1-карбоксилат

Указанное в заголовке соединение получали способом, описанным для соединения из примера 3, используя соединение 16a вместо соединения 3a. После очистки автоматизированной флэш-хроматографией (SP1[®] Biotage, картридж SNAP10), элюируя градиентом петролейный эфир - EtOAc от 1:0 до 9:1, получали указанное в заголовке соединение.

СВЭЖХ-МС $[M+H]^+ = 312,67$

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.д. 7,18 - 7,28 (м, 3 H), 7,09 - 7,18 (м, 1 H), 5,62 (с, 1 H), 4,19 (к, 2 H), 3,57 (т, 2 H), 3,24 (шс, 2 H), 2,73 (т, 2 H), 2,35 (с, 3 H), 1,30 (т, 3 H), 1,15 (с, 6 H)

Пример 17

Этил-(4E)-3,3-диметил-4-(3-фенилпроп-2-ин-1-илиден)пиперидин-1-карбоксилат

Этил-(4E)-3,3-диметил-4-[3-(триметилсилил)проп-2-ин-1-илиден]пиперидин-1-карбоксилат (соединение 17a)

Получали способом, описанным выше для соединения 1a, используя этил-3,3-диметил-4-оксо-пиперидин-1-карбоксилат вместо *трет*-бутил-3,3-диметил-4-оксо-пиперидин-1-карбоксилата. После очистки автоматизированной флэш-хроматографией (Isolera Dalton[®] Biotage, картридж SNAP50), элюируя градиентом петролейный эфир - EtOAc от 97:3 до 15:85, получали указанный в заголовке продукт (77%) в виде прозрачного маслянистого вещества.

Этил-(4E)-3,3-диметил-4-(3-фенилпроп-2-ин-1-илиден)пиперидин-1-карбоксилат

Соединение 17a (вместо соединения 1a) подвергали взаимодействию с йодбензолом способом, описанным для соединения из примера 1. После обычного выделения продукта неочищенное вещество очищали автоматизированной флэш-хроматографией (SP1[®] Biotage; картридж SNAP 10), элюируя градиентом EtOAc - петролейный эфир от 1:0 до 8:2, с получением указанного в заголовке соединения (93%) в виде прозрачного маслянистого вещества.

СВЭЖХ-МС [M+H]⁺ = 298,48

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 7,42 - 7,47 (м, 2 H), 7,35 - 7,39 (м, 3 H), 5,66 (с, 1 H), 4,07 (к, 2 H), 3,46 (т, 2 H), 3,18 (с, 2 H), 2,63 (т, 2 H), 1,20 (т, 3 H), 1,08 (с, 6 H)

Таким же способом, как описан для соединения из примера 17, используя соединение 17а и соответствующее галогенароматическое (гетероароматическое) кольцо, получали следующие соединения.

Пример 18

Этил-(4Е)-4-[3-(4-хлорпиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-карбоксилат

Из 2-бром-4-хлорпиридина. Очистка: SP1[®] Biotage; картридж SNAP 10; градиент РЕ - EtOAc от 95:5 до 6:4. Выход 86,4%; прозрачное маслянистое вещество.

СВЭЖХ-МС [M+H]⁺ = 333,43

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 8,53 (д, 1 H), 7,71 (д, 1 H), 7,52 (дд, 1 H), 5,70 (с, 1 H), 4,08 (к, 2 H), 3,48 (т, 2 H), 3,20 (с, 2 H), 2,66 (т, 2 H), 1,20 (т, 3 H), 1,09 (с, 6 H)

Пример 19

Этил-(4Е)-4-[3-(2,5-дифторфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-карбоксилат

Из 2,5-дифторйодбензола. Очистка: SP1[®] Biotage; картридж SNAP 10; градиент РЕ - EtOAc – от 95:5 до 6:4. Выход 56,5%; прозрачное маслянистое вещество.

СВЭЖХ-МС [M+H]⁺ = 334,49

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 7,42 (ддд, 1 H), 7,23 - 7,39 (м, 2 H), 5,70 (с, 1 H), 4,07 (к, 2 H), 3,47 (т, 2 H), 3,19 (с, 2 H), 2,64 (т, 2 H), 1,20 (т, 3 H), 1,08 (с, 6 H)

Пример 20

Этил-(4Е)-3,3-диметил-4-{3-[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]проп-2-ин-1-илиден}пиперидин-1-карбоксилат

Из 2-бром-6-(трифторметил)пиридина. Очистка: SP1[®] Biotage; картридж SNAP 10; градиент PE - EtOAc – от 1:0 до 6:4. Выход 72,2%; прозрачное маслянистое вещество, склонное к затвердеванию.

СВЭЖХ-МС $[M+H]^+ = 367,44$

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 8,11 (д, 1 H), 7,87 (д, 1 H), 7,84 (д, 1 H), 5,74 (с, 1 H), 4,08 (к, 2 H), 3,49 (т, 2 H), 3,21 (с, 2 H), 2,67 (т, 2 H), 1,20 (т, 3 H), 1,10 (с, 6 H)

Пример 21

Этил-(4E)-4-[3-(3-фторфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-карбоксилат

Этил-(4E)-3,3-диметил-4-проп-2-инилиден-пиперидин-1-карбоксилат
(соединение 21a)

К раствору соединения 17a (1,6 г, 5,45 ммоль) в ТГФ (20 мл) при перемешивании добавляли раствор фторида тетрабутиламмония (1,6 г, 5,75 ммоль) в ТГФ (20 мл), продолжали перемешивание в течение 30 минут при комнатной температуре. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали EtOAc (3x), промывали объединенные органические слои насыщенным солевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и выпаривали досуха *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали автоматизированной колоночной флэш-хроматографией (SP1[®] Biotage; SNAP 60 RP), элюируя 40% ацетонитрила, с получением 892 мг указанного в заголовке соединения (74%).

Этил-(4E)-4-[3-(3-фторфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-карбоксилат

Смесь соединения 21a (40 мг, 0,181 ммоль), 1-фтор-3-йодбензола (25,5 □ (25,5 о-3-йод, *тетракис*(трифенилфосфин)палладия (8,37 мг, 0,007 ммоль), ацетата натрия (29,7 мг, 0,362 ммоль) в безводном ДМФА (4 мл) нагревали при 120

°С в микроволновой печи (Biotage Smith Creator[®]) в течение 10 минут, затем охлаждали при комнатной температуре. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали EtOAc (3x). Органический слой сушили над Na₂SO₄ и выпаривали растворитель с получением неочищенного продукта, который очищали автоматизированной флэш-хроматографией (SP1[®] Biotage, картридж SNAP10), элюируя градиентом EtOAc - петролейный эфир от 1:0 до 8:2, с получением 37 мг указанного в заголовке соединения в виде красноватого маслянистого вещества (64,8%).

СВЭЖХ-МС [M+H]⁺ = 316,51

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 7,39 - 7,48 (м, 1 H), 7,26 - 7,34 (м, 2 H), 7,19 - 7,26 (м, 1 H), 5,66 (с, 1 H), 4,08 (к, 2 H), 3,46 (т, 2 H), 3,19 (с, 2 H), 2,63 (т, 2 H), 1,20 (т, 3 H), 1,08 (с, 6 H)

Таким же способом, как описан для соединения из примера 21, используя соединение 21a и соответствующий галогенароматический (гетероароматический) реагент, получали следующие соединения:

Пример 22

Этил-(4E)-3,3-диметил-4-{3-[3-(трифторметил)фенил]проп-2-ин-1-илиден}пиперидин-1-карбоксилат

Из 1-йод-3-трифторметилбензола. Очистка: SP1[®] Biotage; картридж SNAP 10; градиент PE - EtOAc – от 1:0 до 8:2. Выход 80,5%; прозрачное красноватое маслянистое вещество.

СВЭЖХ-МС [M+H]⁺ = 366,47

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 7,69 - 7,80 (м, 3 H), 7,59-7,67 (м, 1 H), 5,68 (с, 1 H), 4,08 (к, 2 H), 3,47 (шт, 2 H), 3,19 (с, 2 H), 2,66 (т, 2 H), 1,20 (т, 3 H), 1,08 (с, 6 H)

Пример 23

Этил-(4E)-4-[3-(6-метоксипиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-карбоксилат

Из 2-бром-6-метоксипиридина. Очистка: SP1[®] Biotage; картридж SNAP 10; градиент PE - EtOAc – от 1:0 до 8:2. Выход 65,6%; бледно-желтое маслянистое вещество.

СВЭЖХ-МС [M+H]⁺ = 329,49

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 7,69 (дд, 1 H), 7,13 (д, 1 H), 6,81 (д, 1 H), 5,69 (с, 1 H), 4,08 (к, 2 H), 3,84 (с, 3 H), 3,47 (т, 2 H), 3,19 (с, 2 H), 2,64 (т, 2 H), 1,20 (т, 3 H), 1,08 (с, 6 H)

Пример 24

Этил-(4E)-4-[3-(3-метоксифенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-карбоксилат

Из 3-йоданизола. Очистка: SP1[®] Biotage; картридж SNAP 10; градиент PE - EtOAc – от 1:0 до 8:2. Выход 75,9%; желтоватое маслянистое вещество.

СВЭЖХ-МС [M+H]⁺ = 328,47

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 7,29 (дд, 1 H), 7,01 (д, 1 H), 6,91 - 6,99 (м, 2 H), 5,65 (с, 1 H), 4,07 (к, 2 H), 3,77 (с, 3 H), 3,46 (шт, 2 H), 3,18 (с, 2 H), 2,63 (т, 2 H), 1,20 (т, 3 H), 1,08 (с, 6 H)

Пример 25

Этил-(4E)-4-[3-(4-метоксипиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-карбоксилат

Из 2-бром-4-метоксипиридина. Очистка: SP1[®] Biotage; картридж SNAP 10; градиент PE - EtOAc – от 8:2 до 1:1. Выход 57,2%; бледно-желтое маслянистое вещество.

СВЭЖХ-МС $[M+H]^+ = 329,49$

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 8,35 (д, 1 H), 7,09 (д, 1 H), 6,95 (дд, 1 H), 5,67 (с, 1 H), 4,08 (к, 2 H), 3,85 (с, 3 H), 3,47 (т, 2 H), 3,19 (с, 2 H), 2,65 (т, 2 H), 1,20 (т, 3 H), 1,08 (с, 6 H)

Пример 26

Этил-(4E)-3,3-диметил-4-[3-(пиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]пиперидин-1-карбоксилат

Из 2-йодпиридина. Очистка: SP1[®] Biotage; картридж SNAP 10; градиент PE - EtOAc от 8:2 до 1:1. Выход 68,5%; прозрачное красноватое маслянистое вещество.

СВЭЖХ-МС $[M+H]^+ = 299,47$

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 8,56 (дд, 1 H), 7,80 (ддд, 1 H), 7,52 (дд, 1 H), 7,36 (ддд, 1 H), 5,69 (с, 1 H), 4,08 (к, 2 H), 3,48 (т, 2 H), 3,20 (с, 2 H), 2,65 (т, 2 H), 1,20 (т, 3 H), 1,09 (с, 6 H)

Пример 27

Этил-(4E)-4-[3-(3-цианофенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-карбоксилат

Из 3-цианойодбензола. Очистка: SP1[®] Biotage; картридж SNAP 10; градиент PE - EtOAc – от 1:0 до 8:2, затем ОФ очистка на картридже SNAP 12, элюируя градиентом от ацетонитрила 55:45 до ацетонитрила 3:7. Выход 65,1%; желтое маслянистое вещество.

СВЭЖХ-МС $[M+H]^+ = 323,42$

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 7,95 (дд, 1 H), 7,83 (ддд, 1 H), 7,77 (ддд, 1 H), 7,59 (дд, 1 H), 5,67 (с, 1 H), 4,08 (к, 2 H), 3,47 (т, 2 H), 3,19 (с, 2 H), 2,65 (т, 2 H), 1,20 (т, 3 H), 1,08 (с, 6 H)

Пример 28

Этил-(4E)-4-{3-[3-(цианометил)фенил]проп-2-ин-1-илиден}-3,3-диметилпиперидин-1-карбоксилат

Из 3-цианометилйодбензола. Очистка: SP1[®] Biotage; картридж SNAP 10; градиент PE - EtOAc – от 1:0 до 8:2. Выход 60,8%; красноватое маслянистое вещество.

СВЭЖХ-МС $[\text{M}+\text{H}]^+ = 337,47$

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 7,38 - 7,48 (м, 3 H), 7,32 - 7,38 (м, 1 H), 5,67 (с, 1 H), 4,05 (с, 2 H), 4,07 (к, 2 H), 3,47 (т, 2 H), 3,19 (с, 2 H), 2,64 (т, 2 H), 1,20 (т, 3 H), 1,08 (с, 6 H)

Пример 29

Этил-(4E)-4-[3-(6-метоксипиперидин-3-ил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-карбоксилат

Из 5-йод-2-метоксипиперидина. Очистка: SP1[®] Biotage; картридж SNAP 10; градиент PE - EtOAc от 8:2 до 1:1. Выход 15,4%; бледно-желтое маслянистое вещество.

СВЭЖХ-МС $[\text{M}+\text{H}]^+ = 329,41$

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ м.д. 8,26 (д, 1 H), 7,59 (дд, 1 H), 6,71 (д, 1 H), 5,61 (с, 1 H), 4,19 (к, 2 H), 3,96 (с, 3 H), 3,57 (т, 2 H), 3,24 (с, 2 H), 2,70 (т, 2 H), 1,29 (т, 3 H), 1,14 (с, 6 H)

Пример 30

Этил-(4E)-3,3-диметил-4-{3-[6-(метиламино)пиридин-2-ил]проп-2-ин-1-илиден}пиперидин-1-карбоксилат

Из 6-бромпиридин-2-илметиламина. Очистка: SP1[®] Biotage; картридж SNAP 10; градиент PE - EtOAc от 8:2 до 1:1. Выход 57,4%; бледно-желтое твердое вещество.

СВЭЖХ-МС [M+H]⁺ = 328,77

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 7,35 (дд, 1 H), 6,63 (д, 1 H), 6,58 (к, 1 H), 6,41 (д, 1 H), 5,65 (с, 1 H), 4,07 (к, 2 H), 3,46 (т, 2 H), 3,18 (с, 2 H), 2,74 (д, 3 H), 2,61 (т, 2 H), 1,20 (т, 3 H), 1,08 (с, 6 H)

Пример 31

Этил-(4E)-4-[3-(4-цианопиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-карбоксилат

Из 2-йодизоникотинитрила. Очистка: SP1[®] Biotage; картридж SNAP 10; градиент PE - EtOAc от 8:2 до 4:6. Выход 56,4%; бледно-желтое маслянистое вещество.

СВЭЖХ-МС [M+H]⁺ = 324,27

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 8,80 (дд, 1 H), 8,04 - 8,08 (дд, 1 H), 7,82 (дд, 1 H), 5,72 (с, 1 H), 4,08 (к, 2 H), 3,48 (т, 2 H), 3,20 (с, 2 H), 2,67 (т, 2 H), 1,20 (т, 3 H), 1,09 (с, 6 H)

Пример 32

Этил-(4E)-4-[3-(3-циано-5-фторфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-карбоксилат

Из 5-фтор-3-йодбензонитрила. Очистка: SP1[®] Biotage; картридж SNAP 10; градиент PE - EtOAc от 1:0 до 7:3. Выход 57,2%; бледно-желтое твердое вещество.

СВЭЖХ-МС $[M+H]^+ = 341,40$

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 7,82 - 7,90 (м, 2 Н), 7,70 - 7,77 (м, 1 Н), 5,67 (с, 1 Н), 4,08 (к, 2 Н), 3,47 (т, 2 Н), 3,19 (с, 2 Н), 2,66 (т, 2 Н), 1,20 (т, 3 Н), 1,08 (с, 6 Н)

Пример 33

2-{(4E)-3,3-Диметил-4-[3-(6-метилпиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]пиперидин-1-ил}-6-метил-3-нитропиридин

Раствор соединения 3а (32 мг, 0,133 ммоль), 2-хлор-3-нитро-6-пиколина (25,2 мг, 0,146 ммоль) и триэтиламина (23,1 мл, 0,166 ммоль) в 1,5 мл DMAС (диметилацетамида) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. После отстаивания в течение ночи смесь выливали в воду и экстрагировали EtOAc (3х), который сушили (Na_2SO_4) и выпаривали досуха *in vacuo* с получением неочищенного продукта, который очищали автоматизированной флэш-хроматографией (SP1[®] Biotage, картридж SNAP10), элюируя градиентом EtOAc - петролейный эфир от 85:5 до 70:30, с получением 50 мг указанного в заголовке соединения. Маслянистое вещество (89,9%).

СВЭЖХ-МС $[M+H]^+ = 377,50$

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 7,82 - 7,90 (м, 2 Н), 7,70 - 7,77 (м, 1 Н), 5,67 (с, 1 Н), 4,08 (к, 2 Н), 3,47 (т, 2 Н), 3,19 (с, 2 Н), 2,66 (т, 2 Н), 1,20 (т, 3 Н), 1,08 (с, 6 Н)

Пример 34

(3-Хлорфенил)-{(4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}метанон

Раствор (4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-инилиден]-3,3-диметилпиперидина (соединение 4а, 0,203 г, 0,781 ммоль), триэтиламина (0,316 г, 3,125 ммоль,

0,433 мл) и 3-хлорбензоилхлорида (0,274 г, 1,563 ммоль, 0,1999 мл) в CHCl_3 , стабилизированном амиленом (15 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, разбавляли CHCl_3 и промывали водным раствором K_2CO_3 , водой. Органический слой снова промывали водой, сушили над Na_2SO_4 и выпаривали растворитель с получением неочищенного продукта, который дважды очищали автоматизированной флэш-хроматографией (Isolera-Dalton[®] Biotage, картридж SNAP25), элюируя градиентом PE - EtOAc от 8:2 до 3:7, с получением указанного в заголовке соединения (257 мг, 83%).

СВЭЖХ-МС $[\text{M}+\text{H}]^+ = 398,17$

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ м.д. 7,35 - 7,49 (м, 4 H), 7,24 - 7,35 (м, 4 H), 5,65 (с, 1 H), 3,08 - 3,99 (м, 4 H), 2,62 - 2,95 (м, 2 H), 1,24 (с, 3 H), 1,11 (с, 3 H)

Используя соответствующий реагент и соединение 4а, и используя такой же способ, как описан выше для соединения из примера 34, получали следующие соединения:

Пример 35

{{(4E)-4-[3-(3-Хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}(пиперидин-1-ил)метанон

Из 1-пиперидинкарбонилхлорида, используя 1,2-ДХЭ (вместо CHCl_3), перемешивая 6 часов при комнатной температуре. Очистка: SP1[®] Biotage; картридж SNAP 10; градиент PE - EtOAc от 75:25 до 1:1. Выход 70,7%.

СВЭЖХ-МС $[\text{M}+\text{H}]^+ = 371,48$

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 7,50 - 7,56 (м, 1 H), 7,36 - 7,47 (м, 3 H), 5,62 (с, 1 H), 3,22 (т, 2 H), 3,08 - 3,17 (м, 4 H), 2,96 (с, 2 H), 2,68 (т, 2 H), 1,42 - 1,61 (м, 6 H), 1,08 (с, 6 H)

Пример 36

{(4E)-4-[3-(3-Хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}(пирролидин-1-ил)метанон

Из 1-пирролидинкарбонилхлорида, используя 1,2-ДХЭ (вместо CHCl_3), перемешивая 6 часов при комнатной температуре. Очистка: SP1[®] Biotage; картридж SNAP 10; градиент PE - EtOAc от 75:25 до 1:1. Выход 70,7%.

СВЭЖХ-МС $[\text{M}+\text{H}]^+ = 357,48$

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 7,50 - 7,55 (м, 1 H), 7,35 - 7,47 (м, 3 H), 5,63 (с, 1 H), 3,27 - 3,36 (м, 4 H), 3,24 (т, 2 H), 2,99 (с, 2 H), 2,67 (т, 2 H), 1,70 - 1,84 (м, 4 H), 1,10 (с, 6 H)

Пример 37

(4E)-4-[3-(3-Хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-N,N,3,3-тетраметилпиперидин-1-карбоксамид

Из N,N-диметилкарбамоилхлорида, используя 1,2-ДХЭ (вместо CHCl_3), перемешивая 6 часов при комнатной температуре. Очистка: SP1[®] Biotage; картридж SNAP 10; градиент PE - EtOAc от 80:20 до 1:1. Выход 70,8%.

СВЭЖХ-МС $[\text{M}+\text{H}]^+ = 331,45$

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ м.д. 7,39 - 7,46 (м, 1 H), 7,22 - 7,34 (м, 3 H), 5,60 (с, 1 H), 3,33 (т, 2 H), 3,04 (с, 2 H), 2,88 (с, 6 H), 2,74 - 2,80 (т, 2 H), 1,17 (с, 6 H)

Пример 38

(4E)-4-[3-(3-Хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-N,N-диэтил-3,3-диметилпиперидин-1-карбоксамид

Из N,N-диэтилкарбамоилхлорида, используя 1,2-ДХЭ (вместо CHCl₃), перемешивая 6 часов при комнатной температуре. Очистка: SP1[®] Biotage; картридж SNAP 10; градиент PE - EtOAc от 80:20 до 1:1. Выход 54,1%.

СВЭЖХ-МС [M+H]⁺ = 359,91

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ м.д. 7,40 - 7,46 (м, 1 H), 7,22 - 7,35 (м, 3 H), 5,59 (с, 1 H), 3,34 (т, 2 H), 3,24 (к, 4 H), 3,04 (с, 2 H), 2,77 (т, 2 H), 1,17 (с, 6 H), 1,16 (т, 6 H)

Пример 39

{(4E)-4-[3-(3-Хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}(фуран-2-ил)метанон

Из 2-фуроилхлорида, перемешивая 6 часов при комнатной температуре. Очистка: SP1[®] Biotage; картридж SNAP 50; градиент PE - EtOAc от 9:1 до 7:3. Выход 74,8%.

СВЭЖХ-МС [M+H]⁺ = 354,10

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ м.д. 7,52 (дд, 1 H), 7,41 - 7,46 (м, 1 H), 7,23 - 7,36 (м, 3 H), 7,06 (дд, 1 H), 6,52 (дд, 1 H), 5,66 (с, 1 H), 3,85 (т, 2 H), 3,57 (с, 2 H), 2,83 (т, 2 H), 1,19 (с, 6 H)

Пример 40

Метил-(4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-карбоксилат

Из метилхлорформиата, перемешивая 6 часов при комнатной температуре и выдерживая без перемешивания в течение ночи. Очистка: SP1[®] Biotage; картридж SNAP 10; градиент PE - EtOAc от 8:2 до 1:1. Выход 45,8%.

СВЭЖХ-МС [M+H]⁺ = 318,14

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ м.д. 7,43 (дд, 1 H), 7,22 - 7,35 (м, 3 H), 5,61 (с, 1 H), 3,75 (с, 3 H), 3,57 (шт, 2 H), 3,25 (с, 2 H), 2,71 (т, 2 H), 1,15 (с, 6 H)

Пример 41

{{(4E)-4-[3-(3-Хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}(морфолин-4-ил)метанон

Из 4-морфолинкарбонилхлорида, перемешивая 2 часа при комнатной температуре. Очистка: SP1[®] Biotage; картридж SNAP 10; градиент PE - EtOAc от 8:2 до 6:4. Выход 45,8%.

СВЭЖХ-МС $[\text{M}+\text{H}]^+ = 373,44$

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ м.д. 7,42 (дд, 1 H), 7,22 - 7,35 (м, 3 H), 5,61 (с, 1 H), 3,68 - 3,78 (м, 4 H), 3,38 (т, 2 H), 3,25 - 3,33 (м, 4 H), 3,08 (с, 2 H), 2,77 (т, 2 H), 1,16 (с, 6 H)

Пример 42

(4E)-4-[3-(3-Хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-N-метокси-N,3,3-триметилпиперидин-1-карбоксамид

Из N-метокси-N-метилкарбамоилхлорида, перемешивая 6 часов при комнатной температуре. Очистка: SP1[®] Biotage; картридж SNAP 10; градиент PE - EtOAc от 8:2 до 1:1. Выход 61,6%.

СВЭЖХ-МС $[\text{M}+\text{H}]^+ = 347,40$

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ м.д. 7,43 (дд, 1 H), 7,23 - 7,34 (м, 3 H), 5,62 (с, 1 H), 3,64 (с, 3 H), 3,54 (т, 2 H), 3,27 (с, 2 H), 3,01 (с, 3 H), 2,77 (т, 2 H), 1,17 (с, 6 H)

Пример 43

{{(4E)-4-[3-(3-Хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}(3-метилфенил)метанон

Из 3-метилбензоилхлорида, перемешивая 6 часов при комнатной температуре. Очистка: SP1[®] Biotage; картридж SNAP 10; градиент PE - EtOAc от 8:2 до 3:7. Выход 73%.

СВЭЖХ-МС [M+H]⁺ = 378,16

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 7,12 - 7,59 (м, 8 H), 5,68 (с, 1 H), 3,10 - 3,78 (м, 4 H), 2,70 (шт, 2 H), 2,36 (с, 3 H), 0,90 - 1,22 (м, 6 H)

Пример 44

2-{(3E)-3-[1-(3-Хлорбензоил)-3,3-диметилпиперидин-4-илиден]проп-1-ин-1-ил}пиридин-4-карбонитрил

трет-бутил-(4E)-4-[3-(4-циано-2-пиридил)проп-2-инилиден]-3,3-диметилпиперидин-1-карбоксилат (соединение 44a)

Указанное в заголовке соединение получали таким же способом, как описан для соединения из примера 1, используя 2-йодпиридин-4-карбонитрил. После обычно процедуры выделения продукта неочищенное вещество очищали автоматизированной флэш-хроматографией (Biotage Isolera[®], колонка SNAP25), элюируя градиентом PE/AcOEt от 95:5 до 60:40. Требуемый продукт выделяли в виде бледно-желтого маслянистого вещества (68,62%).

(4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-инилиден]-3,3-диметилпиперидин (соединение 44b)

Получали так, как описано для соединения 4a, исходя из соединения 44a, используя хлороформ в качестве растворителя и нагревая до кипения с обратным холодильником в течение 20 минут. Желтое маслянистое вещество (81,75%) использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

2-{(3E)-3-[1-(3-Хлорбензоил)-3,3-диметилпиперидин-4-илиден]проп-1-ин-1-ил}пиридин-4-карбонитрил

Получали из соединения 44b, используя способ, описанный для соединения 34. Неочищенный остаток дважды очищали автоматизированной флэш-хроматографией (Isolera[®] Biotage, SNAP10), элюируя градиентом PE/AcOEt от 9:1 до 45:55, и выделяли в виде бледно-желтого твердого вещества (64,45%).

СВЭЖХ-МС $[M+H]^+ = 390,29$

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 8,68 - 8,88 (шд, 1 H), 8,06 (шд, 1 H), 7,81 (шд, 1 H), 7,25 - 7,60 (м, 4 H), 5,75 (с, 1 H), 3,61 - 3,86 (м, 1 H), 3,34 - 3,55 (м, 2 H), 3,15 (м, 1 H), 2,75 (шт, 2 H), 0,76 - 1,34 (м, 6 H)

Пример 45

(3-Хлорфенил){(4E)-3,3-диметил-4-[3-(3-метилфенил)проп-2-ин-1-илиден]пиперидин-1-ил}метанон

*трет-бутил-(4E)-3,3-диметил-4-[3-(*m*-толил)проп-2-инилиден]пиперидин-1-карбоксилат (соединение 45a)*

Указанное в заголовке соединение получали таким же способом, как описан для соединения из примера 1, используя 1-йод-3-метилбензол. После обычного выделения продукта неочищенное вещество очищали автоматизированной флэш-хроматографией (Biotage Isolera[®], колонка SNAP25), элюируя градиентом PE/AcOEt от 95:5 до 60:40. Требуемый продукт выделяли в виде бледно-желтого маслянистого вещества (75,76%).

*(4E)-3,3-Диметил-4-[3-(*m*-толил)проп-2-инилиден]пиперидин (соединение 45b)*

Получали так, как описано для соединения 4a, исходя из соединения 45a, используя хлороформ в качестве растворителя и нагревая до кипения с обратным холодильником в течение 20 минут. Желтое маслянистое вещество (94,54%) использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

(3-Хлорфенил){(4E)-3,3-диметил-4-[3-(3-метилфенил)проп-2-ин-1-илиден]пиперидин-1-ил}метанол

Получали из соединения 45b, используя способ, описанный для соединения 34. Неочищенный остаток дважды очищали автоматизированной флэш-хроматографией (Isolera[®] Biotage, SNAP10), элюируя градиентом PE/AcOEt от 9:1 до 45:55, и выделяли в виде бледно-желтого твердого вещества (47%).

СВЭЖХ-МС [M+H]⁺ = 378,28

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 7,12 - 7,61 (м, 8 H), 5,67 (с, 1 H), 3,07 - 3,76 (м, 4 H), 2,71 (шт, 2 H), 2,29 (с, 3 H), 0,89 - 1,27 (м, 6 H)

Пример 46

(2,5-диметилфуран-3-ил)[(4E)-4-{3-[3-(гидроксиметил)фенил]проп-2-ин-1-илиден}-3,3-диметилпиперидин-1-ил]метанол

трет-бутил-(4E)-4-[3-[3-(гидроксиметил)фенил]проп-2-инилиден]-3,3-диметилпиперидин-1-карбоксилат (соединение 46a)

Указанное в заголовке соединение получали таким же способом, как описан для соединения из примера 1, используя (3-йодфенил)метанол. После обычного выделения продукта неочищенное вещество очищали автоматизированной флэш-хроматографией (Biotage Isolera[®], колонка SNAP25), элюируя градиентом PE/AcOEt от 99:1 до 40:60 (86%).

[3-[(3E)-3-(3,3-диметил-4-пиперидилиден)проп-1-инил]фенил]метанол (46b)

Получали так, как описано для соединения 4a, исходя из соединения 46a, используя хлороформ в качестве растворителя и нагревая до кипения с обратным холодильником в течение 20 минут. Желтое маслянистое вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

(2,5-диметилфуран-3-ил)[(4E)-4-{3-[3-(гидроксиметил)фенил]проп-2-ин-1-илиден}-3,3-диметилпиперидин-1-ил]метанол

Получали из соединения 46b, используя способ, описанный для соединения 34, и используя 2,5-диметилфуран-3-карбонилхлорид вместо 3-хлорбензоилхлорида. Неочищенный остаток дважды очищали автоматизированной флэш-хроматографией (Isolera[®] Biotage, SNAP10), элюируя градиентом PE/AcOEt от 8:2 до 3:7 (65%).

СВЭЖХ-МС [M+H]⁺ = 378,31

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 7,38 (дд, 1 H), 7,27 - 7,36 (м, 3 H), 6,13 (с, 1 H), 5,67 (с, 1 H), 5,22 (т, 1 H), 4,49 (д, 2 H), 3,57 (шт, 2 H), 3,31 (с, 2 H), 2,68 (шт, 2 H), 2,25 (д, 6 H), 0,90 - 1,21 (шс, 6 H)

Пример 47

[(4E)-3,3-Диметил-4-(3-{3-[(пирролидин-1-ил)метил]фенил}проп-2-ин-1-илиден)пиперидин-1-ил](5-метилфуран-2-ил)метанон
трет-бутил-(4E)-3,3-диметил-4-[3-[3-(пирролидин-1-илметил)фенил]проп-2-инилиден]пиперидин-1-карбоксилат (соединение 47a)

Указанное в заголовке соединение получали таким же способом, как описан для соединения из примера 1, используя 1-[(3-йодфенил)метил]пирролидин. После обычного выделения продукта неочищенное вещество очищали автоматизированной флэш-хроматографией (Biotage Isolera[®], колонка SNAP25), элюируя градиентом PE/AcOEt от 95:5:1 до 60:40 (72%). Бледно-желтое маслянистое вещество.

(4E)-3,3-диметил-4-[3-[3-(пирролидин-1-илметил)фенил]проп-2-инилиден]пиперидин (47b)

Получали так, как описано для соединения 4a, исходя из соединения 47a, используя хлороформ в качестве растворителя и нагревая до кипения с обратным холодильником в течение 20 минут. Желтое маслянистое вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[(4E)-3,3-диметил-4-(3-{3-[(пирролидин-1-ил)метил]фенил}проп-2-ин-1-илиден)пиперидин-1-ил](5-метилфуран-2-ил)метанон

Получали из соединения 47b, используя способ, описанный для соединения 34, и используя 5-метилфуран-2-карбонилхлорид вместо 3-хлорбензоилхлорида. Неочищенный остаток дважды очищали автоматизированной флэш-хроматографией (Isolera[®] Biotage, SNAP10), элюируя градиентом AcOEt/MeOH от 1:0 до 7:3 (12%).

СВЭЖХ-МС [M+H]⁺ = 417,48

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 7,36 - 7,43 (м, 1 H), 7,25 - 7,36 (м, 3 H), 6,92 (д, 1 H), 6,26 (д, 1 H), 5,69 (с, 1 H), 3,73 (т, 2 H), 3,61 (с, 2 H), 3,47 (шс, 2 H), 2,73 (шт, 2 H), 2,43 - 2,48 (м, 4 H), 2,35 (д, 3 H), 1,66 - 1,79 (м, 4 H), 1,10 (с, 6 H)

Пример 48

Этил-(3E)-2,2-диметил-3-[3-(6-метилпиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]пирролидин-1-карбоксилат

Этил-(3E)-2,2-диметил-3-[3-(триметилсилил)проп-2-ин-1-илиден]пирролидин-1-карбоксилат (соединение 48a)

Получали способом, описанным выше для соединения 1a, и используя этил-2,2-диметил-3-оксо-пирролидин-1-карбоксилат вместо *трет*-бутил-3,3-диметил-4-оксо-пиперидин-1-карбоксилата. После обычного выделения продукта неочищенный остаток очищали автоматизированной флэш-хроматографией (Isolera[®] Biotage, картридж SNAP25), элюируя градиентом PE – EtOAc от 95:5 до 5:5, с получением указанного в заголовке продукта (68,9%) в виде бесцветного маслянистого вещества.

Этил-(3E)-2,2-диметил-3-[3-(6-метилпиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]пирролидин-1-карбоксилат

Получали способом, описанным выше для соединения из примера 1, и используя соединение 48а вместо соединения 1а. После обычного выделения продукта неочищенный остаток очищали автоматизированной флэш-хроматографией (Horizon SP1[®] Biotage, картридж SNAP50), элюируя градиентом PE – EtOAc от 75:25 до 5:5, с получением маслянистого вещества, которое самопроизвольно кристаллизовалось с образованием указанного в заголовке продукта (79,2%).

СВЭЖХ-МС [M+H]⁺ = 299,54

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 7,69 (дд, 1 H), 7,33 (д, 1 H), 7,24 (д, 1 H), 5,85 (т, 1 H), 4,04 (шс, 2 H), 3,49 (т, 2 H), 2,82 (тд, 2 H), 2,46 (с, 3 H), 1,47 (с, 6 H), 1,20 (т, 3 H)

Пример 49

трет-бутил-(3E)-2,2-диметил-3-[3-(6-метилпиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]пирролидин-1-карбоксилат

Трет-бутил-(3E)-2,2-диметил-3-[3-(триметилсилил)проп-2-ин-1-илиден]пирролидин-1-карбоксилат (соединение 49а)

Получали способом, описанным выше для соединения 1а и используя *трет*-бутил-2,2-диметил-3-оксопирролидин-1-карбоксилат вместо *трет*-бутил-3,3-диметил-4-оксо-пиперидин-1-карбоксилата. После обычного выделения продукта неочищенный остаток очищали автоматизированной флэш-хроматографией (Horizon SP1[®] Biotage, картридж SNAP50), элюируя градиентом PE – EtOAc от 97:3 до 5:15, с получением указанного в заголовке продукта (64,3%).

трет-бутил-(3E)-2,2-диметил-3-[3-(6-метилпиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]пирролидин-1-карбоксилат

Получали способом, описанным выше для соединения из примера 1 и используя соединение 49а вместо соединения 1а. После обычного выделения продукта неочищенный остаток очищали автоматизированной флэш-хроматографией (Horizon SP1[®] Biotage, картридж SNAP50), элюируя градиентом PE – EtOAc от 80:20 до 3:7, с получением указанного в заголовке продукта в виде коричневатого твердого вещества (62,8%).

СВЭЖХ-МС [M+H]⁺ = 327,38

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ м.д. 7,57 (дд, 1 H), 7,26 (д, 1 H), 7,11 (д, 1 H), 5,61 (с, 1 H), 3,54 (шс, 2 H), 2,83 - 2,95 (т, 2 H), 2,59 (с, 3 H), 1,39 - 1,68 (м, 15 H)

Пример 50

Пропил-(3E)-2,2-диметил-3-[3-(6-метилпиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]пирролидин-1-карбоксилат

2-[(3E)-3-(2,2-диметилпирролидин-3-илиден)проп-1-ин-1-ил]-6-метилпиридин (соединение 50а)

Способом, описанным выше для соединения 3а, получали указанное в заголовке соединение, исходя из соединения из примера 49 вместо соединения из примера 1 и используя хлороформ вместо 1,2-ДХЭ. Коричневатое твердое вещество (98,9%). Использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Пропил-(3E)-2,2-диметил-3-[3-(6-метилпиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]пирролидин-1-карбоксилат

Способом, описанным выше для соединения из примера 3, но используя соединение 50а вместо соединения 3а и пропилхлорформиат вместо этилхлорформиата. После обычного выделения продукта неочищенный остаток очищали автоматизированной флэш-хроматографией (Horizon SP1[®]

Biotage, картридж HP10), элюируя градиентом PE – EtOAc от 1:0 до 5:5, с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества (48,4%).

СВЭЖХ-МС $[M+H]^+ = 313,12$

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 7,69 (дд, 1 H), 7,32 (д, 1 H), 7,23 (д, 1 H), 5,85 (т, 1 H), 3,95 (шс, 2 H), 3,50 (шт, 2 H), 2,83 (тд, 2 H), 2,46 (с, 3 H), 1,53 - 1,68 (м, 2 H), 1,48 (с, 6 H), 0,92 (т, 3 H)

Пример 51

2-метоксиэтил-(3E)-2,2-диметил-3-[3-(6-метилпиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]пирролидин-1-карбоксилат

Способом, описанным выше для соединения из примера 3, но используя соединение 50a вместо соединения 3a и 2-метоксиэтилхлорформиат вместо этилхлорформиата. После обычного выделения продукта неочищенный остаток очищали автоматизированной флэш-хроматографией (Horizon SP1[®] Biotage, картридж HP10), элюируя градиентом PE – EtOAc от 1:0 до 5:5, с получением указанного в заголовке продукта в виде бесцветного маслянистого вещества (85,9%).

СВЭЖХ-МС $[M+H]^+ = 329,49$

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 7,69 (дд, 1 H), 7,33 (д, 1 H), 7,23 (д, 1 H), 5,85 (т, 1 H), 4,10 (шс, 2 H), 3,40 - 3,60 (м, 4 H), 3,28 (с, 3 H), 2,83 (тд, 2 H), 2,46 (с, 3 H), 1,48 (с, 6 H)

Пример 52

2-Метилпропил-(3E)-2,2-диметил-3-[3-(6-метилпиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]пирролидин-1-карбоксилат

Способом, описанным выше для соединения из примера 3, но используя соединение 50a вместо соединения 3a и изобутилхлорформиат вместо

этилхлорформиата. После обычного выделения продукта неочищенный остаток очищали автоматизированной флэш-хроматографией (Horizon SP1[®] Biotage, картридж HP10), элюируя градиентом PE – EtOAc от 1:0 до 5:5, с получением указанного в заголовке продукта в виде белого твердого вещества (83,2%).

СВЭЖХ-МС [M+H]⁺ = 327,53

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 7,69 (дд, 1 H), 7,33 (д, 1 H), 7,23 (д, 1 H), 5,85 (т, 1 H), 3,78 (шс, 2 H), 3,41 - 3,59 (м, 2 H), 2,83 (тд, 2 H), 2,46 (с, 3 H), 1,78 - 1,97 (м, 1 H), 1,48 (с, 6 H), 0,92 (шс, 6 H)

Пример 53

Пропан-2-ил-(3E)-2,2-диметил-3-[3-(6-метилпиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]пирролидин-1-карбоксилат

Способом, описанным выше для соединения из примера 3, но используя соединение 50a вместо соединения 3a и изобутилхлорформиат изопропилхлорформиат (1 M в толуоле) вместо этилхлорформиата. После обычного выделения продукта неочищенный остаток очищали автоматизированной флэш-хроматографией (Horizon SP1[®] Biotage, картридж HP10), элюируя градиентом PE – EtOAc от 1:0 до 5:5, с получением указанного в заголовке продукта в виде желтого маслянистого вещества, которое склонно к затвердеванию при 0 °C (66,6%).

СВЭЖХ-МС [M+H]⁺ = 313,43

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 7,69 (дд, 1 H), 7,32 (д, 1 H), 7,23 (д, 1 H), 5,84 (т, 1 H), 4,67 - 5,01 (м, 1 H), 3,47 (т, 2 H), 2,81 (тд, 2 H), 2,46 (с, 3 H), 1,47 (с, 6 H), 1,19 (шс, 6 H)

Пример 54

(3E)-N,N,2,2-Тетраметил-3-[3-(6-метилпиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]пирролидин-1-карбоксамид

Способом, описанным выше для соединения из примера 3, но используя соединение 50а вместо соединения 3а и диметилкарбамоилхлорид вместо этилхлорформиата, и нагревая до кипения с обратным холодильником в течение 4 часов. После обычного выделения продукта неочищенный остаток очищали автоматизированной флэш-хроматографией (Horizon SP1[®] Biotage, картридж SNAP10), элюируя градиентом PE – EtOAc от 9:1 до 4:6, с получением указанного в заголовке продукта в виде коричневатого маслянистого вещества (60,9%).

СВЭЖХ-МС $[M+H]^+ = 298,34$

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ м.д. 7,55 (дд, 1 H), 7,25 (д, 1 H), 7,10 (д, 1 H), 5,62 (т, 1 H), 3,49 (т, 2 H), 2,91 (тд, 2 H), 2,81 (с, 6 H), 2,58 (с, 3 H), 1,55 (с, 6 H)

Пример 55

{{(3E)-2,2-диметил-3-[3-(6-метилпиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]пирролидин-1-ил}(фуран-2-ил)метанон

Способом, описанным выше для соединения из примера 3, но используя соединение 50а вместо соединения 3а и 2-фууроилхлорид вместо этилхлорформиата. После обычного выделения продукта неочищенный остаток очищали автоматизированной флэш-хроматографией (Horizon SP1[®] Biotage, картридж SNAP10), элюируя градиентом PE – EtOAc от 9:1 до 4:6, с получением указанного в заголовке продукта в виде белого твердого вещества (70,6%).

СВЭЖХ-МС $[M+H]^+ = 321,40$

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ м.д. 7,60 (шс, 1 H), 7,51 (шс, 1 H), 7,28 (д, 1 H), 7,14 (д, 1 H), 7,06 (д, 1 H), 6,50 (дд, 1 H), 5,71 (т, 1 H), 4,05 (т, 2 H), 3,07 (т, 2 H), 2,62 (с, 3 H), 1,72 (с, 6 H)

Пример 56**(3-Хлорфенил){(3E)-2,2-диметил-3-[3-(6-метилпиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]пирролидин-1-ил}метанон**

Способом, описанным выше для соединения из примера 3, но используя соединение 50a вместо соединения 3a и 3-хлорбензоилхлорид вместо этилхлорформиата. После обычного выделения продукта неочищенный остаток очищали автоматизированной флэш-хроматографией (Horizon SP1[®] Biotage, картридж SNAP10), элюируя градиентом PE – EtOAc от 9:1 до 4:6, с получением указанного в заголовке продукта в виде коричневатого маслянистого вещества (79,4%). СВЭЖХ-МС $[M+H]^+ = 365,34$

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ м.д. 7,60 - 7,89 (м, 1 H), 7,33 - 7,46 (м, 4 H), 7,26 - 7,32 (м, 1 H), 7,14 - 7,25 (м, 1 H), 5,71 (т, 1 H), 3,52 (шт, 2 H), 3,02 (шс, 2 H), 2,69 (шс, 3 H), 1,73 (с, 6 H)

Пример 57**{(3E)-2,2-Диметил-3-[3-(6-метилпиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]пирролидин-1-ил}(пиперидин-1-ил)метанон**

Способом, описанным выше для соединения из примера 3, но используя соединение 50a вместо соединения 3a и пиперидин-1-карбонилхлорид вместо этилхлорформиата. После обычного выделения продукта неочищенный остаток очищали автоматизированной флэш-хроматографией (Horizon SP1[®] Biotage, картридж SNAP10), элюируя градиентом PE – EtOAc от 8:2 до 2:8, с получением указанного в заголовке продукта в виде белого твердого вещества (67%).

СВЭЖХ-МС $[M+H]^+ = 338,48$

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ м.д. 7,57 (т, 1 Н), 7,24 (д, 1 Н), 7,10 (д, 1 Н), 5,60 (т, 1 Н), 3,47 (т, 2 Н), 3,14 (м, 4 Н), 2,89 (т, 2 Н), 2,59 (с, 3 Н), 1,54 - 1,64 (м, 6 Н), 1,53 (с, 6 Н)

Пример 58

{(3E)-2,2-диметил-3-[3-(6-метилпиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]пирролидин-1-ил}(пирролидин-1-ил)метанон

Способом, описанным выше для соединения из примера 3, но используя соединение 50а вместо соединения 3а и пирролидин-1-карбонилхлорид вместо этилхлорформиата. После обычного выделения продукта неочищенный остаток очищали автоматизированной флэш-хроматографией (Horizon SP1[®] Biotage, картридж SNAP10), элюируя градиентом PE – EtOAc от 8:2 до 2:8, с получением указанного в заголовке продукта в виде коричневатого маслянистого вещества (43,7%).

СВЭЖХ-МС $[\text{M}+\text{H}]^+ = 324,48$

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ м.д. 7,55 (дд, 1 Н), 7,25 (д, 1 Н), 7,09 (д, 1 Н), 5,62 (т, 1 Н), 3,52 (т, 2 Н), 3,30 - 3,39 (м, 4 Н), 2,92 (тд, 2 Н), 2,57 (с, 3 Н), 1,84 (дт, 4 Н), 1,58 (с, 6 Н)

Пример 59

Метил-(3E)-2,2-диметил-3-[3-(6-метилпиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]пирролидин-1-карбоксилат

Способом, описанным выше для соединения из примера 3, но используя соединение 50а вместо соединения 3а и метилхлорформиат вместо этилхлорформиата. После обычного выделения продукта неочищенный остаток очищали автоматизированной флэш-хроматографией (Horizon SP1[®] Biotage, картридж SNAP10), элюируя градиентом PE – EtOAc от 8:2 до 2:8, с

получением указанного в заголовке продукта в виде белого твердого вещества (69,5%).

СВЭЖХ-МС $[M+H]^+ = 285,41$

1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ м.д. 7,57 (дд, 1 H), 7,28 (д, 1 H), 7,11 (д, 1 H), 5,63 (шс, 1 H), 3,71 (с, 3 H), 3,57 (шс, 2 H), 2,93 (т, 2 H), 2,60 (с, 3 H), 1,55 (с, 6 H)

Пример 60

трет-бутил-(3E)-2,2-диметил-3-[3-(4-метилпиримидин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]пирролидин-1-карбоксилат

Получали способом, описанным выше для соединения из примера 1 и используя соединение 49а вместо соединения 1а и 2-бром-4-метилпиримидин вместо 2-бром-6-метилпиридина. После обычного выделения продукта неочищенный остаток очищали автоматизированной флэш-хроматографией (Horizon SP1[®] Biotage, картридж SNAP50), элюируя градиентом PE – EtOAc от 80:20 до:8, с получением указанного в заголовке продукта (48%).

СВЭЖХ-МС $[M+H]^+ = 328,28$

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 8,63 (д, 1 H), 7,34 (д, 1 H), 5,87 (т, 1 H), 3,44 (т, 2 H), 2,80 (тд, 2 H), 2,46 (с, 3 H), 1,46 (с, 6 H), 1,41 (с, 9 H)

Пример 61

Этил-(3E)-2,2-диметил-3-[3-(4-метилпиримидин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]пирролидин-1-карбоксилат

2-[(3E)-3-(2,2-Диметилпирролидин-3-илиден)проп-1-ин-1-ил]-4-метилпиримидин (соединение 61а)

Способом, описанным выше для соединения 3а, получали указанное в заголовке соединение, исходя из соединения из примера 60 вместо соединения из примера 1 и используя ДХМ вместо 1,2-ДХЭ (100%). Использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Этил-(3E)-2,2-диметил-3-[3-(4-метилпиримидин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]пирролидин-1-карбоксилат

Получали способом, описанным выше для соединения из примера 3, но используя соединение 61a вместо соединения 3a. После обычного выделения продукта неочищенный остаток очищали автоматизированной флэш-хроматографией (Horizon SP1[®] Biotage, картридж HP10), элюируя градиентом PE – EtOAc от 1:0 до 5:5, с получением указанного в заголовке продукта в виде бледно-желтого твердого вещества (48,4%).

СВЭЖХ-МС [M+H]⁺ = 300,21

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 8,63 (д, 1 H), 7,34 (д, 1 H), 5,89 (т, 1 H), 4,04 (шк, 2 H), 3,50 (т, 2 H), 2,84 (тд, 2 H), 2,46 (с, 3 H), 1,48 (с, 6 H), 1,20 (т, 3 H)

Пример 62

2-Метоксиэтил-(3E)-2,2-диметил-3-[3-(4-метилпиримидин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]пирролидин-1-карбоксилат

2-Метоксиэтил-(3E)-2,2-диметил-3-[3-(4-метилпиримидин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]пирролидин-1-карбоксилат

Способом, описанным выше для соединения из примера 3, но используя соединение 61a вместо соединения 3a и 2-метоксиэтилхлорформиат вместо этилхлорформиата. После обычного выделения продукта неочищенный остаток очищали автоматизированной флэш-хроматографией (Horizon SP1[®] Biotage, картридж HP10), элюируя градиентом PE – EtOAc от 8:2 до 0:1, с получением указанного в заголовке продукта в виде плотного желтоватого маслянистого вещества (64,4%).

СВЭЖХ-МС [M+H]⁺ = 330,16

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 8,63 (д, 1 Н), 7,34 (д, 1 Н), 5,89 (т, 1 Н), 4,11 (шс, 2 Н), 3,45 - 3,60 (м, 4 Н), 3,28 (с, 3 Н), 2,85 (тд, 2 Н), 2,46 (с, 3 Н), 1,48 (с, 6 Н)

Пример 63

Пропан-2-ил-(3E)-2,2-диметил-3-[3-(4-метилпиримидин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]пирролидин-1-карбоксилат

Способом, описанным выше для соединения из примера 3, но используя соединение 61a вместо соединения 3a и 1 М раствор изопропилхлорформиата в толуоле вместо этилхлорформиата. После обычного выделения продукта неочищенный остаток очищали автоматизированной флэш-хроматографией (Horizon SP1[®] Biotage, картридж HP10), элюируя градиентом PE – EtOAc от 8:2 до 0:1, с получением указанного в заголовке продукта (69,3%).

СВЭЖХ-МС $[\text{M}+\text{H}]^+ = 314,21$

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 8,63 (д, 1 Н), 7,34 (д, 1 Н), 5,88 (т, 1 Н), 4,71 - 4,96 (м, 1 Н), 3,48 (т, 2 Н), 2,83 (тд, 2 Н), 2,46 (с, 3 Н), 1,48 (с, 6 Н), 1,19 (с, 6 Н)

Пример 64

Метил-(3E)-2,2-диметил-3-[3-(4-метилпиримидин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]пирролидин-1-карбоксилат

Способом, описанным выше для соединения из примера 3, но используя соединение 61a вместо соединения 3a и метилхлорформиат вместо этилхлорформиата. После обычного выделения продукта неочищенный остаток очищали автоматизированной флэш-хроматографией (Horizon SP1[®] Biotage, картридж HP10), элюируя градиентом PE – EtOAc от 8:2 до 0:1, с получением указанного в заголовке продукта (69,3%).

СВЭЖХ-МС $[M+H]^+ = 286,18$

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 8,63 (д, 1 Н), 7,34 (д, 1 Н), 5,89 (т, 1 Н), 3,60 (с, 3 Н), 3,50 (т, 2 Н), 2,84 (тд, 2 Н), 2,46 (с, 3 Н), 1,48 (с, 6 Н)

Пример 65

трет-бутил-(3E)-2,2-диметил-3-{3-[6-(метиламино)пиридин-2-ил]проп-2-ин-1-илиден}пирролидин-1-карбоксилат

Получали способом, описанным выше для соединения из примера 1 и используя соединение 49а вместо соединения 1а и 2-бром-4-метилпиримидин вместо 2-бром-6-метилпиридина. После обычного выделения продукта неочищенный остаток очищали автоматизированной флэш-хроматографией (Horizon SP1[®] Biotage, картридж SNAP25), элюируя градиентом PE – EtOAc от 9:1 до 1:1, с получением указанного в заголовке продукта в виде белого твердого вещества (83,4%).

СВЭЖХ-МС $[M+H]^+ = 342,21$

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 7,35 (дд, 1 Н), 6,63 (д, 1 Н), 6,59 (к, 1 Н), 6,42 (дд, 1 Н), 5,79 (т, 1 Н), 3,42 (т, 2 Н), 2,70 - 2,80 (м, 5 Н), 1,45 (с, 6 Н), 1,43 (с, 9 Н)

Пример 66

Этил-(3E)-2,2-диметил-3-{3-[6-(метиламино)пиридин-2-ил]проп-2-ин-1-илиден}пирролидин-1-карбоксилат

6-[(3E)-3-(2,2-диметилпирролидин-3-илиден)проп-1-ин-1-ил]-N-метилпиридин-2-амин (соединение 66а)

Способом, описанным выше для соединения 3а, получали указанное в заголовке соединение, исходя из соединения из примера 66 вместо соединения из примера 1 и используя хлороформ вместо 1,2-ДХЭ (100%). Использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Этил-(3E)-2,2-диметил-3-{3-[6-(метиламино)пиридин-2-ил]проп-2-ин-1-илиден}пирролидин-1-карбоксилат

Получали способом, описанным выше для соединения из примера 3, но используя соединение бба вместо соединения 3а. После обычного выделения продукта неочищенный остаток очищали автоматизированной флэш-хроматографией (Horizon SP1[®] Biotage, картридж SNAP10), элюируя градиентом PE – EtOAc от 8:2 до 5:5, с получением указанного в заголовке продукта в виде бледно-бежевого твердого вещества (90,4%).

СВЭЖХ-МС [M+H]⁺ = 314,21

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 7,35 (дд, 1 H), 6,64 (д, 1 H), 6,60 (к, 1 H), 6,42 (д, 1 H), 5,81 (т, 1 H), 4,03 (шк, 2 H), 3,48 (т, 2 H), 2,79 (тд, 2 H), 2,74 (д, 3 H), 1,47 (с, 6 H), 1,20 (т, 3 H)

Пример 67

Пропил-(3E)-2,2-диметил-3-{3-[6-(метиламино)пиридин-2-ил]проп-2-ин-1-илиден}пирролидин-1-карбоксилат

Получали способом, описанным выше для соединения из примера 3, но используя соединение бба вместо соединения 3а и *n*-пропилхлорформиат вместо этилхлорформиата. После обычного выделения продукта неочищенный остаток очищали автоматизированной флэш-хроматографией (Horizon SP1[®] Biotage, картридж SNAP10), элюируя градиентом PE – EtOAc от 8:2 до 5:5, с получением указанного в заголовке продукта в виде белого твердого вещества (58,9%).

СВЭЖХ-МС [M+H]⁺ = 328,20

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ м.д. 7,45 (дд, 1 H), 6,78 (д, 1 H), 6,39 (д, 1 H), 5,61 (т, 1 H), 5,05 (к, 1 H), 4,04 (к, 2 H), 3,59 (т, 2 H), 2,88 - 2,98 (м, 5 H), 1,62 - 1,77 (м, 2 H), 1,54 (с, 6 H), 0,99 (т, 3 H)

Пример 68**2-Метоксиэтил-(3E)-2,2-диметил-3-{3-[6-(метиламино)пиридин-2-ил]проп-2-ин-1-илиден}пирролидин-1-карбоксилат**

Получали способом, описанным выше для соединения из примера 3, но используя соединение 66а вместо соединения 3а и 2-метоксиэтилхлорформиат вместо этилхлорформиата. После обычного выделения продукта неочищенный остаток очищали автоматизированной флэш-хроматографией (Horizon SP1[®] Biotage, картридж SNAP10), элюируя градиентом PE – EtOAc от 6:4 до 2:8, с получением указанного в заголовке продукта в виде желтоватого твердого вещества (80,9%).

СВЭЖХ-МС $[M+H]^+ = 344,23$

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 7,35 (д, 1 H), 6,64 (д, 1 H), 6,60 (к, 1 H), 6,42 (д, 1 H), 5,81 (т, 1 H), 4,10 (шс, 2 H), 3,53 (т, 2 H), 3,49 (т, 2 H), 3,28 (с, 3 H), 2,80 (тд, 2 H), 2,75 (д, 3 H), 1,47 (с, 6 H)

Пример 69**2-Метилпропил-(3E)-2,2-диметил-3-{3-[6-(метиламино)пиридин-2-ил]проп-2-ин-1-илиден}пирролидин-1-карбоксилат**

Получали способом, описанным выше для соединения из примера 3, но используя соединение 66а вместо соединения 3а и изобутилхлорформиат вместо этилхлорформиата. После обычного выделения продукта неочищенный остаток очищали автоматизированной флэш-хроматографией (Horizon SP1[®] Biotage, картридж SNAP10), элюируя градиентом PE – EtOAc от 9:1 до 1:1, с получением указанного в заголовке продукта в виде белого твердого вещества (84,8%). СВЭЖХ-МС $[M+H]^+ = 342,28$

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ м.д. 7,44 (дд, 1 H), 6,78 (д, 1 H), 6,37 (д, 1 H), 5,61 (т, 1 H), 4,85 (к, 1 H), 3,77 - 4,05 (м, 2 H), 3,58 (т, 2 H), 2,94 (д, 3 H), 2,91 (тд, 2 H), 1,86 - 2,05 (м, 1 H), 1,54 (с, 6 H), 0,98 (с, 6 H)

Пример 70

Пропан-2-ил-(3E)-2,2-диметил-3-{3-[6-(метиламино)пиридин-2-ил]проп-2-ин-1-илиден}пирролидин-1-карбоксилат

Получали способом, описанным выше для соединения из примера 3, но используя соединение бба вместо соединения 3а и 1 н. раствор изопропилхлорформиата в толуоле вместо этилхлорформиата. После обычного выделения продукта неочищенный остаток очищали автоматизированной флэш-хроматографией (Horizon SP1[®] Biotage, картридж SNAP10), элюируя градиентом PE – EtOAc от 95:5 до 1:1, с получением указанного в заголовке продукта в виде желтоватого твердого вещества (79,3%).

СВЭЖХ-МС [M+H]⁺ = 328,18

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ м.д. 7,44 (дд, 1 H), 6,77 (д, 1 H), 6,38 (д, 1 H), 5,61 (т, 1 H), 4,95 (к, 2 H), 3,44 - 3,70 (м, 2 H), 2,95 (д, 3 H), 2,90 (тд, 2 H), 1,53 (с, 6 H), 1,28 (шс, 6 H)

Пример 71

Метил-(3E)-2,2-диметил-3-{3-[6-(метиламино)пиридин-2-ил]проп-2-ин-1-илиден}пирролидин-1-карбоксилат

Получали способом, описанным выше для соединения из примера 3, но используя соединение бба вместо соединения 3а и метилхлорформиат вместо этилхлорформиата. После обычного выделения продукта неочищенный остаток очищали автоматизированной флэш-хроматографией (Horizon SP1[®]

Biotage, картридж SNAP10), элюируя градиентом PE – EtOAc от 8:2 до 1:1, с получением указанного в заголовке продукта в виде желтоватого твердого вещества (67,9%).

СВЭЖХ-МС $[M+H]^+ = 300,48$

1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ м.д. 7,43 (дд, 1 H), 6,77 (д, 1 H), 6,37 (д, 1 H), 5,61 (т, 1 H), 4,80 (к, 1 H), 3,66 - 3,84 (м, 3 H), 3,49 - 3,66 (м, 2 H), 2,94 (д, 3 H), 2,91 (тд, 2 H), 1,54 (с, 6 H)

Пример 72

трет-Бутил-(3E)-3-[3-(4-цианопиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат

Получали способом, описанным выше для соединения из примера 1 и используя соединение 49а вместо соединения 1а и 2-йод-4-метилпиридин вместо 2-бром-6-метилпиридина. После обычного выделения продукта неочищенный остаток очищали автоматизированной флэш-хроматографией (Horizon SP1[®] Biotage, картридж HP50), элюируя градиентом PE – EtOAc от 1:0 до 1:1, с получением указанного в заголовке продукта в виде темно-коричневого твердого вещества (69,2%).

СВЭЖХ-МС $[M+H]^+ = 338,41$

1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ м.д. 8,77 (дд, 1 H), 7,62 (дд, 1 H), 7,43 (дд, 1 H), 5,62 (т, 1 H), 3,56 (шс, 2 H), 2,89 (тд, 2 H), 1,51 (с, 15 H)

Пример 73

Этил-(3E)-3-[3-(4-цианопиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат
 2-[(3E)-3-(2,2-Диметилпирролидин-3-илиден)проп-1-ин-1-ил]пиридин-4-карбонитрил (соединение 73а)

Способом, описанным выше для соединения 3а, получали указанное в заголовке соединение, исходя из соединения из примера 72 вместо соединения из примера 1 и используя дихлорметан вместо 1,2-ДХЭ, и перемешивая при комнатной температуре (100%). Использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Этил-(3E)-3-[3-(4-цианопиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат

Получали способом, описанным выше для соединения из примера 3, но используя соединение 73а вместо соединения 3а. После обычного выделения продукта неочищенный остаток очищали автоматизированной флэш-хроматографией (Horizon SP1[®] Biotage, картридж SNAP10), элюируя градиентом PE – EtOAc от 8:2 до 0:1, с получением указанного в заголовке продукта в виде бледно-желтого твердого вещества (71,9%).

СВЭЖХ-МС $[M+H]^+ = 310,42$

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 8,81 (дд, 1 H), 8,07 (д, 1 H), 7,83 (дд, 1 H), 5,91 (т, 1 H), 4,04 (к, 2 H), 3,50 (т, 2 H), 2,86 (тд, 2 H), 1,48 (с, 6 H), 1,20 (т, 3 H)

Пример 74

2-Метоксиэтил-(3E)-3-[3-(4-цианопиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат

Получали способом, описанным выше для соединения из примера 3, но используя соединение 73а вместо соединения 3а и 2-метоксиэтилхлорформиат вместо этилхлорформиата. После обычного выделения продукта неочищенный остаток очищали автоматизированной флэш-хроматографией (Horizon SP1[®] Biotage, картридж HP10), элюируя

градиентом PE – EtOAc от 8:2 до 0:1, с получением указанного в заголовке продукта в виде коричневатого маслянистого вещества (69,1%).

СВЭЖХ-МС $[M+H]^+ = 340,44$

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 8,81 (дд, 1 H), 8,06 (с, 1 H), 7,83 (дд, 1 H), 5,92 (т, 1 H), 4,07 - 4,23 (м, 2 H), 3,46 - 3,61 (м, 4 H), 3,28 (с, 3 H), 2,87 (тд, 2 H), 1,49 (с, 6 H)

Пример 75

2-Метилпропил-(3E)-3-[3-(4-цианопиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат

Получали способом, описанным выше для соединения из примера 3, но используя соединение 73a вместо соединения 3a и изобутилхлорформиат вместо этилхлорформиата. После обычного выделения продукта неочищенный остаток очищали автоматизированной флэш-хроматографией (Horizon SP1[®] Biotage, картридж SNAP10), элюируя градиентом PE – EtOAc от 1:0 до 3:7, с получением указанного в заголовке продукта в виде коричневатого маслянистого вещества (65,4%).

СВЭЖХ-МС $[M+H]^+ = 338,41$

Пример 76

Пропан-2-ил-(3E)-3-[3-(4-цианопиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат

Получали способом, описанным выше для соединения из примера 3, но используя соединение 73a вместо соединения 3a и 1 н. раствор изопропилхлорформиата в толуоле вместо этилхлорформиата. После обычного выделения продукта неочищенный остаток очищали автоматизированной флэш-хроматографией (Horizon SP1[®] Biotage, картридж SNAP10), элюируя градиентом PE – EtOAc от 1:0 до 1:1, с получением

указанного в заголовке продукта в виде желтоватого маслянистого вещества (50,5%).

СВЭЖХ-МС $[M+H]^+ = 324,41$

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 8,81 (дд, 1 H), 8,06 (дд, 1 H), 7,83 (дд, 1 H), 5,91 (т, 1 H), 4,64 - 4,99 (м, 1 H), 3,48 (т, 2 H), 2,85 (тд, 2 H), 1,48 (с, 6 H), 1,19 (с, 6 H)

Пример 77

Метил-(3E)-3-[3-(4-цианопиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат

Получали способом, описанным выше для соединения из примера 3, но используя соединение 73а вместо соединения 3а и метилхлорформиат вместо этилхлорформиата. После обычного выделения продукта неочищенный остаток очищали автоматизированной флэш-хроматографией (Horizon SP1[®] Biotage, картридж SNAP10), элюируя градиентом PE – EtOAc от 8:2 до 0:1, с получением указанного в заголовке продукта в виде желтоватого маслянистого вещества (68,3%).

СВЭЖХ-МС $[M+H]^+ = 296,38$

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 8,81 (дд, 1 H), 8,07 (дд, 1 H), 7,83 (дд, 1 H), 5,92 (т, 1 H), 3,55 - 3,69 (м, 3 H), 3,51 (т, 2 H), 2,87 (тд, 2 H), 1,48 (с, 6 H)

Пример 78

трет-Бутил-(3E)-3-[3-(3-циано-5-фторфенил)проп-2-ин-1-илиден]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат

Получали способом, описанным выше для соединения из примера 1 и используя соединение 49а вместо соединения 1а и 5-фтор-3-йодбензонитрил вместо 2-бром-6-метилпиридина. После обычного выделения продукта неочищенный остаток очищали автоматизированной флэш-хроматографией

(Horizon SP1[®] Biotage, картридж SNAP50), элюируя градиентом PE – EtOAc от 1:0 до 75:25, с получением указанного в заголовке продукта в виде желтоватого твердого вещества (62,1%).

СВЭЖХ-МС $[M+H]^+ = 355,45$

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 7,88 (ддд, 1 H), 7,85 (дд, 1 H), 7,73 (ддд, 1 H), 5,84 (т, 1 H), 3,43 (т, 2 H), 2,81 (тд, 2 H), 1,46 (с, 6 H), 1,43 (с, 9 H)

Пример 79

Этил-(3E)-3-[3-(3-циано-5-фторфенил)проп-2-ин-1-илиден]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат

3-[(3E)-3-(2,2-диметилпирролидин-3-илиден)проп-1-ин-1-ил]-5-фторбензонитрил (соединение 79a)

Способом, описанным выше для соединения 3a, получали указанное в заголовке соединение, исходя из соединения из примера 78 вместо соединения из примера 1 и используя хлороформ вместо 1,2-ДХЭ, и перемешивая при комнатной температуре (91,5%). Использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Этил-(3E)-3-[3-(3-циано-5-фторфенил)проп-2-ин-1-илиден]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат

Получали способом, описанным выше для соединения из примера 3, но используя соединение 79a вместо соединения 3a. После обычного выделения продукта неочищенный остаток очищали автоматизированной флэш-хроматографией (Horizon SP1[®] Biotage, картридж SNAP10), элюируя градиентом PE – EtOAc от 1:0 до 8:2, с получением указанного в заголовке продукта в виде белого твердого вещества (71,9%).

СВЭЖХ-МС $[M+H]^+ = 327,38$

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 7,83 - 7,92 (м, 2 Н), 7,70 - 7,78 (м, 1 Н), 5,86 (т, 1 Н), 3,96 - 4,16 (м, 2 Н), 3,49 (т, 2 Н), 2,85 (тд, 2 Н), 1,47 (с, 6 Н), 1,20 (т, 3 Н)

Пример 80

1-Пропил-(3E)-3-[3-(3-циано-5-фторфенил)проп-2-ин-1-илиден]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат

Получали способом, описанным выше для соединения из примера 3, но используя соединение 79а вместо соединения 3а и *n*-пропилхлорформиат вместо этилхлорформиата. После обычного выделения продукта неочищенный остаток очищали автоматизированной флэш-хроматографией (Horizon SP1[®] Biotage, картридж HP10), элюируя градиентом PE – EtOAc от 1:0 до 8:2, с получением указанного в заголовке продукта в виде прозрачного маслянистого вещества (72,2%).

СВЭЖХ-МС $[\text{M}+\text{H}]^+ = 341,20$

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 7,89 (ддд, 1 Н), 7,85 (дд, 1 Н), 7,74 (ддд, 1 Н), 5,87 (т, 1 Н), 3,85 - 4,10 (м, 2 Н), 3,50 (т, 2 Н), 2,85 (тд, 2 Н), 1,52 - 1,73 (м, 2 Н), 1,48 (с, 6 Н), 0,92 (т, 3 Н)

Пример 81

2-Метоксиэтил-(3E)-3-[3-(3-циано-5-фторфенил)проп-2-ин-1-илиден]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат

Получали способом, описанным выше для соединения из примера 3, но используя соединение 79а вместо соединения 3а и 2-метоксиэтилхлорформиат вместо этилхлорформиата. После обычного выделения продукта неочищенный остаток очищали автоматизированной флэш-хроматографией (Horizon SP1[®] Biotage, картридж HP10), элюируя градиентом PE – EtOAc от 95:5 до 6:4, с получением указанного в заголовке продукта в виде желтого маслянистого вещества (56,1%).

СВЭЖХ-МС $[M+H]^+ = 357,40$

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 7,88 (ддд, 1 H), 7,86 (дд, 1 H), 7,74 (ддд, 1 H), 5,87 (т, 1 H), 4,06 - 4,20 (м, 2 H), 3,43 - 3,59 (м, 4 H), 3,28 (с, 3 H), 2,86 (тд, 2 H), 1,48 (с, 6 H)

Пример 82

2-Метилпропил-(3E)-3-[3-(3-циано-5-фторфенил)проп-2-ин-1-илиден]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат

Получали способом, описанным выше для соединения из примера 3, но используя соединение 79а вместо соединения 3а и изобутилхлорформиат вместо этилхлорформиата. После обычного выделения продукта неочищенный остаток очищали автоматизированной флэш-хроматографией (Horizon SP1[®] Biotage, картридж SNAP10), элюируя градиентом PE – EtOAc от 1:0 до 8:2, с получением указанного в заголовке продукта в виде белого твердого вещества (42,4%).

СВЭЖХ-МС $[M+H]^+ = 355,43$

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 7,88 (ддд, 1 H), 7,85 (дд, 1 H), 7,74 (ддд, 1 H), 5,87 (т, 1 H), 3,71 - 3,93 (м, 2 H), 3,51 (т, 2 H), 2,86 (тд, 2 H), 1,80 - 1,99 (м, 1 H), 1,48 (с, 6 H), 0,92 (д, 6 H)

Пример 83

Пропан-2-ил-(3E)-3-[3-(3-циано-5-фторфенил)проп-2-ин-1-илиден]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат

Получали способом, описанным выше для соединения из примера 3, но используя соединение 79а вместо соединения 3а и 1 н. раствор изопропилхлорформиата в толуоле вместо этилхлорформиата. После обычного выделения продукта неочищенный остаток очищали автоматизированной флэш-хроматографией (Horizon SP1[®] Biotage, картридж

SNAP10), элюируя градиентом PE – EtOAc от 1:0 до 1:1, с получением указанного в заголовке продукта в виде желтоватого маслянистого вещества (50,5%).

СВЭЖХ-МС $[M+H]^+ = 341,38$

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 7,87 (ддд, 1 H), 7,85 (дд, 1 H), 7,74 (ддд, 1 H), 5,86 (т, 1 H), 4,67 - 4,94 (м, 1 H), 3,47 (дд, 2 H), 2,84 (тд, 2 H), 1,47 (с, 6 H), 1,21 (д, 6 H)

Пример 84

Метил-(3E)-3-[3-(3-циано-5-фторфенил)проп-2-ин-1-илиден]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат

Получали способом, описанным выше для соединения из примера 3, но используя соединение 73а вместо соединения 3а и метилхлорформиат вместо этилхлорформиата. После обычного выделения продукта неочищенный остаток очищали автоматизированной флэш-хроматографией (Horizon SP1[®] Biotage, картридж SNAP10), элюируя градиентом PE – EtOAc от 8:2 до 0:1, с получением указанного в заголовке продукта в виде белого твердого вещества (76%).

СВЭЖХ-МС $[M+H]^+ = 313,38$

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 7,83 - 7,93 (м, 2 H), 7,74 (ддд, 1 H), 5,86 (т, 1 H), 3,59 (с, 3 H), 3,50 (т, 2 H), 2,86 (тд, 2 H), 1,47 (с, 6 H)

Пример 85

трет-Бутил-(3E)-3-[3-(4-хлорпиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат

Получали способом, описанным выше для соединения из примера 1 и используя соединение 49а вместо соединения 1а и 2-бром-4-хлорпиридин вместо 2-бром-6-метилпиридина. После обычного выделения продукта неочищенный остаток очищали автоматизированной флэш-хроматографией

(Horizon SP1[®] Biotage, картридж SNAP50), элюируя градиентом PE – EtOAc от 8:2 до 6:4, с получением указанного в заголовке продукта (64,5%).

СВЭЖХ-МС [M+H]⁺ = 347,38

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ м.д. 8,49 (д, 1 H), 7,45 (д, 1 H), 7,26 (дд, 1 H), 5,60 (т, 1 H), 3,54 (шс, 2 H), 2,89 (тд, 2 H), 1,51 (шс, 15 H)

Пример 86

{(3E)-3-[3-(4-Хлорпиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]-2,2-диметилпирролидин-1-ил}(фуран-2-ил)метанон
4-Хлор-2-[(3E)-3-(2,2-диметилпирролидин-3-илиден)проп-1-инил]пиридин
(соединение 86a)

Способом, описанным выше для соединения 3a, получали указанное в заголовке соединение, исходя из соединения из примера 85 вместо соединения из примера 1 и используя хлороформ вместо 1,2-ДХЭ (93,9%). Использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

{(3E)-3-[3-(4-Хлорпиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]-2,2-диметилпирролидин-1-ил}(фуран-2-ил)метанон

Получали способом, описанным выше для соединения из примера 3, но используя соединение 86a вместо соединения 3a и фууроилхлорид вместо этилхлорформиата. После обычного выделения продукта неочищенный остаток очищали автоматизированной флэш-хроматографией (Horizon SP1[®] Biotage, картридж SNAP10), элюируя градиентом PE – EtOAc от 8:2 до 1:1, с получением указанного в заголовке продукта (48,7%).

СВЭЖХ-МС [M+H]⁺ = 341,38

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ м.д. 8,52 (д, 1 H), 7,52 (дд, 1 H), 7,49 (д, 1 H), 7,31 (дд, 1 H), 7,07 (дд, 1 H), 6,51 (дд, 1 H), 5,71 (т, 1 H), 4,06 (т, 2 H), 3,08 (тд, 2 H), 1,73 (с, 6 H)

Пример 87**(3E)-3-[3-(4-Хлорпиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]-N,N-диэтил-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксамид**

Получали способом, описанным выше для соединения из примера 3, но используя соединение 86а вместо соединения 3а и N,N-диэтилкарбамоилхлорид (3 водн.) вместо этилхлорформиата и перемешивая при 60°C в течение 4 часов. После обычного выделения продукта неочищенный остаток очищали автоматизированной флэш-хроматографией (Horizon SP1[®] Biotage, картридж SNAP10), элюируя градиентом PE – EtOAc от 8:2 до 1:1, с получением указанного в заголовке продукта (22,9%).

СВЭЖХ-МС [M+H]⁺ = 346,46

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ м.д. 8,50 (д, 1 H), 7,47 (д, 1 H), 7,29 (дд, 1 H), 5,62 (т, 1 H), 3,52 (т, 2 H), 3,18 (к, 4 H), 2,95 (тд, 2 H), 1,56 (с, 6 H), 1,15 (т, 6 H)

Пример 88**{(3E)-3-[3-(4-Хлорпиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]-2,2-диметилпирролидин-1-ил}(пирролидин-1-ил)метанол**

Получали способом, описанным выше для соединения из примера 3, но используя соединение 86а вместо соединения 3а и 1-пирролидинкарбонилхлорид (2,5 экв.) вместо этилхлорформиата, и перемешивая при 60°C в течение 2 часов. После обычного выделения продукта неочищенный остаток очищали автоматизированной флэш-хроматографией (Horizon SP1[®] Biotage, картридж SNAP10), элюируя градиентом PE – EtOAc от 6:4 до 4:6, с получением указанного в заголовке продукта (35,1%).

СВЭЖХ-МС [M+H]⁺ = 344,50

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ м.д. 8,50 (д, 1 H), 7,47 (д, 1 H), 7,29 (дд, 1 H), 5,63 (т, 1 H), 3,55 (т, 2 H), 3,29 - 3,44 (м, 4 H), 2,97 (тд, 2 H), 1,80 - 1,92 (м, 4 H), 1,59 (с, 6 H)

Пример 89

{(3E)-3-[3-(4-Хлорпиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]-2,2-диметилпирролидин-1-ил}(пиперидин-1-ил)метанол

Получали способом, описанным выше для соединения из примера 3, но используя соединение 86а вместо соединения 3а и 1-пиперидинкарбонилхлорид (1,5 экв.) вместо этилхлорформиата, и перемешивая при 60°C в течение 2 часов. После обычного выделения продукта неочищенный остаток очищали автоматизированной флэш-хроматографией (Horizon SP1[®] Biotage, картридж SNAP10), элюируя градиентом PE – EtOAc от 8:2 до 6:4, с получением указанного в заголовке продукта (40,6%).

СВЭЖХ-МС $[\text{M}+\text{H}]^+ = 358,50$

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 8,53 (д, 1 H), 7,70 (д, 1 H), 7,53 (дд, 1 H), 5,81 (т, 1 H), 3,44 (т, 2 H), 3,04 (шд, 4 H), 2,81 (тд, 2 H), 1,46 - 1,59 (м, 6 H), 1,45 (с, 6 H)

Пример 90

(3E)-3-[3-(4-хлорпиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]-N,N,2,2-тетраметилпирролидин-1-карбоксамид

Получали способом, описанным выше для соединения из примера 3, но используя соединение 86а вместо соединения 3а и N,N-диметилкарбамоилхлорид (3 экв.) вместо этилхлорформиата, и перемешивая в течение ночи. После обычного выделения продукта неочищенный остаток очищали автоматизированной флэш-хроматографией (Horizon SP1[®] Biotage,

картридж SNAP10), элюируя градиентом PE – EtOAc от 8:2 до 1:1, с получением указанного в заголовке продукта (57,7%).

СВЭЖХ-МС $[M+H]^+ = 318,39$

1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ м.д. 8,50 (д, 1 H), 7,46 (д, 1 H), 7,27 (дд, 1 H), 5,62 (т, 1 H), 3,51 (т, 2 H), 2,93 (тд, 2 H), 2,81 (с, 6 H), 1,56 (с, 6 H)

Пример 91

Этил-(3E)-3-[3-(4-хлорпиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат

Получали способом, описанным выше для соединения из примера 3, но используя соединение 86а вместо соединения 3а и перемешивая в течение ночи. После обычного выделения продукта неочищенный остаток очищали автоматизированной флэш-хроматографией (Horizon SP1[®] Biotage, картридж SNAP10), элюируя градиентом PE – EtOAc от 8:2 до 6:4, с получением указанного в заголовке продукта (47,9%).

СВЭЖХ-МС $[M+H]^+ = 319,39$

1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ м.д. 8,50 (д, 1 H), 7,45 (д, 1 H), 7,25 (дд, 1 H), 5,62 (т, 1 H), 4,17 (шс, 2 H), 3,59 (т, 2 H), 2,92 (тд, 2 H), 1,55 (с, 6 H), 1,30 (т, 3 H)

Пример 92

Метил-(3E)-3-[3-(4-хлорпиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат

Получали способом, описанным выше для соединения из примера 3, но используя соединение 86а вместо соединения 3а и метилхлорформиат (2 экв.) вместо этилхлорформиата, и перемешивая в течение ночи. После обычного выделения продукта неочищенный остаток очищали автоматизированной флэш-хроматографией (Horizon SP1[®] Biotage, картридж SNAP10), элюируя

градиентом PE – EtOAc от 95:5 до 85:15, с получением указанного в заголовке продукта (45,7%).

СВЭЖХ-МС $[M+H]^+ = 305,37$

1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ м.д. 8,50 (д, 1 H), 7,45 (д, 1 H), 7,27 (дд, 1 H), 5,63 (т, 1 H), 3,71 (шс, 3 H), 3,58 (т, 2 H), 2,93 (тд, 2 H), 1,56 (с, 6 H)

Пример 93

(3-Хлорфенил){(3E)-3-[3-(4-хлорпиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]-2,2-диметилпирролидин-1-ил}метанон

Получали способом, описанным выше для соединения из примера 3, но используя соединение 86а вместо соединения 3а и 3-хлорбензоилхлорид (2 экв.) вместо этилхлорформиата, и перемешивая в течение ночи. После обычного выделения продукта неочищенный остаток дважды очищали автоматизированной флэш-хроматографией (Horizon SP1[®] Biotage, картридж SNAP10), элюируя градиентом PE – EtOAc от 7:3 до 40:60, с получением указанного в заголовке продукта (48,9%).

СВЭЖХ-МС $[M+H]^+ = 385,33$

1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ м.д. 8,50 (д, 1 H), 7,32 - 7,48 (м, 4 H), 7,25 - 7,32 (м, 2 H), 5,71 (т, 1 H), 3,52 (т, 2 H), 2,94 (тд, 2 H), 1,74 (с, 6 H)

Пример 94

Этил-(3E)-3-[3-(6-аминопиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат

Получали способом, описанным выше для соединения из примера 1 и используя соединение 48а вместо соединения 1а и 2-амино-6-бромпиридин вместо 2-бром-6-метилпиридина. После обычного выделения продукта неочищенный остаток очищали автоматизированной флэш-хроматографией

(Horizon SP1[®] Biotage, картридж SNAP10), элюируя градиентом PE – EtOAc от 80:20 до 30:70, с получением маслянистого вещества, которое самопроизвольно кристаллизовалось с образованием указанного в заголовке продукта в виде коричневатого маслянистого вещества (45,4%).

СВЭЖХ-МС $[M+H]^+ = 300,48$

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ м.д. 7,42 (дд, 1 H), 6,83 (д, 1 H), 6,48 (д, 1 H), 5,61 (т, 1 H), 4,69 (шс, 2 H), 4,01 - 4,31 (м, 2 H), 3,57 (т, 2 H), 2,91 (тд, 2 H), 1,53 (с, 6 H), 1,30 (шт, 3 H)

Пример 95

(3E)-3-[3-(6-аминопиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]-N,N-диэтил-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксамид

[(3E)-3-(2,2-диметилпирролидин-3-илиден)проп-1-инил]-триметилсилан
(соединение 95a)

К раствору соединения 49a (1 г, 3,25 ммоль) в ацетонитриле по каплям добавляли йодтриметилсилан при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 40 минут. Затем добавляли еще 0,5 экв. йодтриметилсилана. Через 20 минут реакционную смесь гасили, используя 2 мл MeOH, и растворяли в насыщенном водном растворе NaHCO₃, экстрагировали ДХМ (3х), сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали досуха с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

(3E)-N,N-диэтил-2,2-диметил-3-[3-(триметилсилил)проп-2-ин-1-илиден]пирролидин-1-карбоксамид (соединение 95b)

Получали способом, описанным выше для соединения из примера 3, но используя соединение 95a вместо соединения 3a и используя N,N-диэтилкарбамоилхлорид (3 экв.) вместо этилхлорформиата, и перемешивая

при 50 °С в течение 4 часов. После обычного выделения продукта неочищенный остаток очищали автоматизированной флэш-хроматографией (Horizon SP1[®] Biotage, картридж SNAP10), элюируя градиентом PE – EtOAc от 95:5 до 1:1, с получением указанного в заголовке продукта в виде бесцветного маслянистого вещества (32,5%).

(3E)-3-[3-(6-аминопиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]-N,N-диэтил-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксамид

Получали способом, описанным выше для соединения из примера 1, но используя соединение 95b вместо соединения 1a и 2-амино-6-бромпиридин вместо 2-бром-6-метилпиридина. После обычного выделения продукта неочищенный остаток очищали автоматизированной флэш-хроматографией (Horizon SP1[®] Biotage, картридж SNAP10), элюируя градиентом PE – EtOAc от 8:2 до 3:7, с получением указанного в заголовке продукта в виде коричневатого твердого вещества (31,3%).

СВЭЖХ-МС [M+H]⁺ = 327,53

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ м.д. 7,41 (дд, 1 H), 6,82 (д, 1 H), 6,46 (д, 1 H), 5,59 (т, 1 H), 4,66 (с, 2 H), 3,47 (т, 2 H), 3,16 (к, 4 H), 2,89 (тд, 2 H), 1,54 (с, 6 H), 1,13 (т, 6 H)

Пример 96

Метил-(3E)-3-[3-(6-аминопиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат

Метил-(3E)-2,2-диметил-3-(3-триметилсилилпроп-2-инилиден)пирролидин-1-карбоксилат (соединение 96a)

Получали способом, описанным выше для соединения из примера 3, но используя соединение 95a вместо соединения 3a и используя метилхлорформиат (1,2 экв.) вместо этилхлорформиата, и перемешивая при

50 °С в течение 4 часов. Использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (78,2%).

Метил-(3E)-3-[3-(6-аминопиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат

Получали способом, описанным выше для соединения из примера 1, но используя соединение 96а вместо соединения 1а и 2-амино-6-бромпиридин вместо 2-бром-6-метилпиридина. После обычного выделения продукта неочищенный остаток очищали автоматизированной флэш-хроматографией (Horizon SP1[®] Biotage, картридж SNAP10), элюируя градиентом PE – EtOAc от 8:2 до 3:7, с получением указанного в заголовке продукта в виде коричневатого твердого вещества (13,9%).

СВЭЖХ-МС [M+H]⁺ = 286,39

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ м.д. 7,48 (дд, 1 H), 6,83 (д, 1 H), 6,53 (д, 1 H), 5,62 (с, 1 H), 5,32 (шс, 2 H), 3,71 (с, 3 H), 3,58 (шс, 2 H), 2,95 (т, 2 H), 1,54 (с, 6 H)

Пример 97

(3E)-3-[3-(6-аминопиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]-N,N,2,2-тетраметилпирролидин-1-карбоксамид

(3E)-N,N,2,2-тетраметил-3-(3-триметилсилилпроп-2-инилиден)пирролидин-1-карбоксамид (соединение 97а)

Получали способом, описанным выше для соединения из примера 3, но используя соединение 95а вместо соединения 3а и используя диметилкарбамоилхлорид (1,2 экв.) вместо этилхлорформиата, и перемешивая при 50°С в течение 4 часов. После обычного выделения продукта неочищенный остаток очищали автоматизированной флэш-хроматографией (Horizon SP1[®] Biotage, картридж SNAP10), элюируя

градиентом PE – EtOAc от 95:5 до 1:1, с получением указанного в заголовке продукта в виде бесцветного маслянистого вещества (48,2%).

(3E)-3-[3-(6-аминопиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]-N,N-диэтил-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксамид

Получали способом, описанным выше для соединения из примера 1, но используя соединение 97а вместо соединения 1а и 2-амино-6-бромпиридин вместо 2-бром-6-метилпиридин. После обычного выделения продукта неочищенный остаток очищали автоматизированной флэш-хроматографией (Horizon SP1[®] Biotage, SNAP10 NH Cartridge), элюируя градиентом PE – EtOAc от 8:2 до 3:7, с получением указанного в заголовке продукта в виде коричневатого маслянистого вещества (28,1%).

СВЭЖХ-МС [M+H]⁺ = 299,27

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ м.д. 7,51 (дд, 1 H), 6,82 (д, 1 H), 6,54 (д, 1 H), 5,59 (т, 1 H), 5,41 (шс, 2 H), 3,50 (т, 2 H), 2,96 (т, 2 H), 2,80 (с, 6 H), 1,53 (с, 6 H)

Пример 98

трет-Бутил-(3E)-3-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат

Получали способом, описанным выше для соединения из примера 1 и используя соединение 49а вместо соединения 1а и 1-хлор-3-йодбензол вместо 2-бром-6-метилпиридина. После обычного выделения продукта неочищенный остаток очищали автоматизированной флэш-хроматографией (Horizon SP1[®] Biotage, картридж SNAP50), элюируя градиентом PE – EtOAc от 75:250 до 1:1, с получением указанного в заголовке продукта (81,3%).

СВЭЖХ-МС [M+H]⁺ = 346,38

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ м.д. 7,43 (дд, 1 H), 7,22 - 7,35 (м, 3 H), 5,58 (т, 1 H), 3,55 (шс, 2 H), 2,84 (тд, 2 H), 1,51 (с, 15 H)

Пример 99

{(3E)-3-[3-(3-Хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-2,2-диметилпирролидин-1-ил}(пиперидин-1-ил)метанон

(3E)-3-[3-(3-Хлорфенил)проп-2-инилиден]-2,2-диметилпирролидин

(соединение 99a)

Способом, описанным выше для соединения 3a, получали указанное в заголовке соединение, исходя из соединения из примера 98 вместо соединения из примера 1 и используя хлороформ вместо 1,2-ДХЭ, нагревая до кипения с обратным холодильником в течение 20 минут (98,1%). Использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

{(3E)-3-[3-(3-Хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-2,2-диметилпирролидин-1-ил}(пиперидин-1-ил)метанон

Получали способом, описанным выше для соединения из примера 3, но используя соединение 99a вместо соединения 3a и 1-пиперидинкарбонилхлорид вместо этилхлорформиата, нагревая при 60°C в течение 2 часов. После обычного выделения продукта неочищенный остаток очищали автоматизированной флэш-хроматографией (Horizon SP1[®] Biotage, картридж SNAP10), элюируя градиентом PE – EtOAc от 9:1 до 6:4, с получением указанного в заголовке продукта (84%).

СВЭЖХ-МС $[\text{M}+\text{H}]^+ = 357,48$

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 7,49 - 7,54 (м, 1 H), 7,36 - 7,49 (м, 3 H), 5,76 (т, 1 H), 3,43 (т, 2 H), 2,97 - 3,10 (м, 4 H), 2,78 (тд, 2 H), 1,46 - 1,59 (м, 6 H), 1,44 (с, 6 H)

Пример 100**{(3E)-3-[3-(3-Хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-2,2-диметилпирролидин-1-ил}(пирролидин-1-ил)метанон**

Получали способом, описанным выше для соединения из примера 3, но используя соединение 99а вместо соединения 3а и 1-пирролидинкарбонилхлорид (1,5 экв.) вместо этилхлорформиата, нагревая при 60 °С в течение 2 часов. После обычного выделения продукта неочищенный остаток очищали автоматизированной флэш-хроматографией (Horizon SP1[®] Biotage, картридж SNAP10), элюируя градиентом PE – EtOAc от 6:4 до 4:6, с получением указанного в заголовке продукта (98,6%).

СВЭЖХ-МС $[M+H]^+ = 343,40$

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 7,52 (шс, 1 H), 7,38 - 7,48 (м, 3 H), 5,76 (т, 1 H), 3,48 (т, 2 H), 3,20 - 3,27 (м, 4 H), 2,82 (тд, 2 H), 1,69 - 1,79 (м, 4 H), 1,48 (с, 6 H)

Пример 101**Этил-(3E)-3-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат**

Получали способом, описанным выше для соединения из примера 3, но используя соединение 99а вместо соединения 3а и этилхлорформиат (1,5 экв.) вместо этилхлорформиата, нагревая при комнатной температуре в течение 2 часов. После обычного выделения продукта неочищенный остаток очищали автоматизированной флэш-хроматографией (Horizon SP1[®] Biotage, картридж SNAP10), элюируя градиентом PE – EtOAc от 95:5 до 8:2, с получением указанного в заголовке продукта (61,5%).

СВЭЖХ-МС $[M+H]^+ = 318,32$

Пример 102**(3E)-3-[3-(3-Хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-N-этил-2,2-диметил-N-(пропан-2-ил)пирролидин-1-карбоксамид**

Получали способом, описанным выше для соединения из примера 3, но используя соединение 99а вместо соединения 3а и 1-[этил(пропан-2-ил)карбамоил]-3-метил-1Н-имидазол-3-ия йодид (1,5 экв.) вместо этилхлорформиата, нагревая до кипения с обратным холодильником в течение 4 часов. После обычного выделения продукта неочищенный остаток очищали автоматизированной флэш-хроматографией (Horizon SP1[®] Biotage, картридж SNAP10), элюируя градиентом PE – EtOAc от 95:5 до 75:25, с получением указанного в заголовке продукта (14,9%).

СВЭЖХ-МС $[M+H]^+ = 359,41$

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ м.д. 7,43 (шс, 1 H), 7,22 - 7,35 (м, 3 H), 5,59 (т, 1 H), 3,83 (септет, 1 H), 3,52 (т, 2 H), 3,08 (к, 2 H), 2,87 (тд, 2 H), 1,56 (с, 6 H), 1,18 (д, 6 H), 1,10 (т, 3 H)

Пример 103**(3E)-3-[3-(3-Хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-N,N,2,2-тетраметилпирролидин-1-карбоксамид**

Получали способом, описанным выше для соединения из примера 3, но используя соединение 99а вместо соединения 3а и диметилкарбамоихлорид (1,5 экв.) вместо этилхлорформиата, перемешивая в течение 6 часов при комнатной температуре. После обычного выделения продукта неочищенный остаток очищали автоматизированной флэш-хроматографией (Horizon SP1[®] Biotage, картридж SNAP10), элюируя градиентом PE – EtOAc от 8:2 до 1:1, с получением указанного в заголовке продукта (61,7%).

СВЭЖХ-МС $[M+H]^+ = 317,36$

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ м.д. 7,43 (шс, 1 H), 7,22 - 7,35 (м, 3 H), 5,59 (т, 1 H), 3,52 (т, 2 H), 2,86 (тд, 2 H), 2,82 (с, 6 H), 1,56 (с, 6 H)

Пример 104

{(3E)-3-[3-(3-Хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-2,2-диметилпирролидин-1-ил}(фуран-2-ил)метанон

Получали способом, описанным выше для соединения из примера 3, но используя соединение 99а вместо соединения 3а и 2-фууроилхлорид (1,5 экв.) вместо этилхлорформиата, перемешивая в течение 6 часов при комнатной температуре. После обычного выделения продукта неочищенный остаток дважды очищали автоматизированной флэш-хроматографией (Horizon SP1[®] Biotage, картридж SNAP10), элюируя градиентом PE – EtOAc от 95:5 до 75:25, с получением указанного в заголовке продукта (39,25%).

СВЭЖХ-МС $[\text{M}+\text{H}]^+ = 340,35$

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ м.д. 7,52 (д, 1 H), 7,45 (дд, 1 H), 7,24 - 7,37 (м, 3 H), 7,07 (д, 1 H), 6,51 (дд, 1 H), 5,68 (т, 1 H), 4,06 (т, 2 H), 2,99 (тд, 2 H), 1,73 (с, 6 H)

Пример 105

Метил-(3E)-3-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат

Получали способом, описанным выше для соединения из примера 3, но используя соединение 99а вместо соединения 3а и метилхлорформиат (1,5 экв.) вместо этилхлорформиата, перемешивая в течение 2 часов при комнатной температуре. После обычного выделения продукта неочищенный остаток дважды очищали автоматизированной флэш-хроматографией

(Horizon SP1[®] Biotage, картридж SNAP10), элюируя градиентом PE – EtOAc от 95:5 до 85:15, с получением указанного в заголовке продукта (66,2%).

СВЭЖХ-МС [M+H]⁺ = 304,40

Пример 106

(3-Хлорфенил){(3E)-3-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-2,2-диметилпирролидин-1-ил}метанон

Получали способом, описанным выше для соединения из примера 3, но используя соединение 99a вместо соединения 3a и 3-хлорбензоилхлорид (1,5 экв.) вместо этилхлорформиата, перемешивая в течение 2 часов при комнатной температуре. После обычного выделения продукта неочищенный остаток дважды очищали автоматизированной флэш-хроматографией (Horizon SP1[®] Biotage, картридж SNAP10), элюируя градиентом PE – EtOAc от 95:5 до 75:25, с получением указанного в заголовке продукта (89%).

СВЭЖХ-МС [M+H]⁺ = 384,24

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ м.д. 7,39 - 7,44 (м, 3 H), 7,36 (дд, 1 H), 7,24 - 7,34 (м, 4 H), 5,68 (т, 1 H), 3,52 (т, 2 H), 2,87 (тд, 2 H), 1,74 (с, 6 H)

Пример 107

(3-Хлорфенил)-[(4E)-4-[[5-(3-хлорфенил)-1H-пиразол-3-ил]метилен]-3,3-диметил-1-пиперидил]метанон

трет-бутил-(4E)-3,3-диметил-4-проп-2-инилиден-пиперидин-1-карбоксилат (соединение 107a)

К раствору соединения 1a (0,092 г, 0,2862 ммоль) в безводном ТГФ (7 мл) добавляли раствор фторида тетрабутиламмония (0,374 г, 1,43 ммоль, 5 экв.) в ТГФ (5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре, выливали в воду и экстрагировали EtOAc. После

обычного выделения продукта получали указанный в заголовке продукт в виде желтого маслянистого вещества (99%) и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

трет-бутил-(4E)-4-[4-(3-хлорфенил)-4-оксобут-2-инилиден]-3,3-диметилпиперидин-1-карбоксилат (соединение 107b)

К раствору соединения 107a (0,075 г, 0,3007 ммоль, 75 мг), 3-хлорбензоилхлорида (0,07894 г, 0,4511 ммоль, 0,058 мл) в безводном ТГФ (5 мл, 5 мл) добавляли дихлорид бис(трифенилфосфин)палладия (0,011 г, 0,015 ммоль), йодид меди (0,0012 г, 0,006 ммоль) и триэтиламин (0,091 г, 0,902 ммоль, 0,13 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов, и после выдерживания без перемешивания в течение ночи выливали в воду и экстрагировали EtOAc. После обычного выделения продукта неочищенный остаток очищали автоматизированной флэш-хроматографией (Biotage Isolera-Dalton[®]), элюируя градиентом PE/EtOAc от 9:1 до 7:3, с получением указанного в заголовке продукта в виде желтого маслянистого вещества (82%).

(4E)-1-(3-Хлорфенил)-4-(3,3-диметил-4-пиперидилиден)бут-2-ин-1-он (соединение 107c)

Раствор соединения 107b (0,1 г, 0,2578 ммоль) и 2,2,2-трифторуксусной кислоты (0,588 г, 5,16 ммоль, 20 экв., 0,397 мл) в CHCl₃ (5 мл) нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 2 часов, охлаждали до комнатной температуры и промывали 1 М NaOH. Органический слой сушили над Na₂SO₄ и выпаривали растворитель досуха с получением указанного в заголовке продукта (82%), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

(4E)-1-(3-Хлорфенил)-4-(3,3-диметил-4-пиперидилиден)бут-2-ин-1-он (соединение 107d)

Раствор соединения 107с (0,061 г, 0,2120 ммоль), триэтиламина (0,0858 г, 0,848 ммоль, 0,118 мл) и 3-хлорбензоилхлорида (0,05564 г, 0,3179 ммоль, 1,50 экв., 0,04070 мл) в CHCl_3 , не содержащем этанола (5 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, разбавляли CHCl_3 и промывали водой. После обычного выделения продукта неочищенный остаток очищали автоматизированной флэш-хроматографией (Biotage Isolera-Dalton[®]), элюируя градиентом EtOAc/ETP от 1:9 до 3:7, с получением указанного в заголовке продукта в виде желтого маслянистого вещества (17%).

(3-Хлорфенил)-[(4E)-4-[[5-(3-хлорфенил)-1H-пиразол-3-ил]метиле]-3,3-диметил-1-пиперидил]метанон

Раствор соединения 107d (0,016 г, 0,03753 ммоль) и гидразингидрата (0,0076 г, 0,15 ммоль, 0,0075 мл) в EtOH (3 мл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, гасили водой и экстрагировали EtOAc. После обычного выделения продукта неочищенный остаток очищали автоматизированной флэш-хроматографией (Biotage Isolera-Dalton[®]), элюируя градиентом EtOAc/ETP от 2:8 до 1:1, с получением указанного в заголовке продукта в виде коричневатого твердого вещества (18%).

СВЭЖХ-МС $[M+H]^+ = 440,55$

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.д. 7,71 (м, 2 H), 7,30 - 7,48 (м, 6 H), 6,53 (шс, 1 H), 6,27 (шс, 1 H), 3,09 - 3,97 (м, 4 H), 2,57 - 2,96 (м, 2 H), 1,28 (с, 6 H)

Пример 108

Этил-2,2,6,6-тетраметил-4-[3-(6-метилпиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]пиперидин-1-карбоксилат

Этил-2,2,6,6-тетраметил-4-оксопиперидин-1-карбоксилат (соединение 108a)

К раствору 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-она (817 мг, 5 ммоль) в 5 мл диэтилового эфира по каплям, через шприц добавляли этилхлорформиат (0,493 мл, 5 ммоль). Реакционный раствор перемешивали при 40 °С в течение 10 минут, затем при комнатной температуре в течение 6 дней. Выпавшее в осадок твердое вещество отфильтровывали и промывали диэтиловым эфиром; фильтрат промывали 0,5 н. HCl (3 x 7 мл), затем водным раствором Na₂CO₃, затем насыщенным соевым раствором (2 x 7 мл); после этого его сушили над сульфатом натрия и выпаривали досуха *in vacuo* с получением 56 мг (9%) указанного в заголовке продукта в виде оранжевого полутвердого вещества.

Этил-2,2,6,6-тетраметил-4-[3-(триметилсилил)проп-2-ин-1-илиден]пиперидин-1-карбоксилат (соединение 108b)

Указанное в заголовке соединение получали способом, описанным выше для соединения 1a, используя вместо *трет*-бутил-3,3-диметил-4-оксопиперидин-1-карбоксилата соединение 108a. После обычного выделения продукта неочищенный продукт реакции очищали автоматизированной флэш-хроматографией (SP1[®] Biotage, колонка HP 10 г), элюируя смесью PE - EtOAc 97:3, с получением указанного в заголовке продукта в виде бесцветного маслянистого вещества (35,1%).

Этил-2,2,6,6-тетраметил-4-(проп-2-ин-1-илиден)пиперидин-1-карбоксилат (соединение 108c)

Указанное в заголовке соединение получали способом, описанным выше для соединения 107a, используя вместо соединения 1a соединение 108b. После обычного выделения продукта неочищенный продукт реакции очищали автоматизированной флэш-хроматографией (SP1[®] Biotage, колонка HP 10 г), элюируя смесью PE - EtOAc 95:5, с получением указанного в заголовке продукта (56,6%).

Этил-2,2,6,6-тетраметил-4-[3-(6-метилпиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]пиперидин-1-карбоксилат

Указанное в заголовке соединение получали способом, описанным выше для соединения 107b, используя вместо соединения 107a соединение 108c, и вместо 3-хлорбензоилхлорида 2-йод-6-метилпиридин. После обычного выделения продукта неочищенный продукт реакции очищали автоматизированной флэш-хроматографией (SP1[®] Biotage, колонка SNAP 10 г), элюируя смесью PE - EtOAc 85:15, с получением указанного в заголовке продукта (100%).

СВЭЖХ-МС $[M+H]^+ = 269,296$

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ м.д. 7,54 (дд, 1 H), 7,25 (д, 1 H), 7,07 (д, 1 H), 5,66 (с, 1 H), 2,58 (с, 3 H), 2,43 (с, 2 H), 2,14 (с, 2 H), 1,24 (с, 6 H), 1,21 (с, 6 H)

Пример 109

2-Метил-6-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-илиден)проп-1-ин-1-ил]пиридин

2,2,6,6-Тетраметил-4-[3-(триметилсилл)проп-2-ин-1-илиден]пиперидин (соединение 109a)

Указанное в заголовке соединение получали способом, описанным выше для соединения 1a, используя вместо *трет*-бутил-3,3-диметил-4-оксопиперидин-1-карбоксилата 2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидинон. После обычного выделения продукта неочищенный продукт реакции использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки (58,6%).

2,2,6,6-Тетраметил-4-(проп-2-ин-1-илиден)пиперидин (соединение 109b)

Указанное в заголовке соединение получали способом, описанным выше для соединения 107a, используя вместо соединения 1a соединение 109a. После обычного выделения продукта неочищенный продукт реакции очищали

автоматизированной флэш-хроматографией (SP1[®] Biotage, колонка HP 50 г), элюируя градиентом CHCl₃ – 3,8 н. метанольный раствор аммиака от 100:2 до 100:3, с получением указанного в заголовке продукта в виде коричневатого маслянистого вещества, склонного к затвердеванию (68%).

2-Метил-6-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-илиден)проп-1-ин-1-ил]пиридин

Указанное в заголовке соединение получали способом, описанным выше для соединения 107b, используя вместо соединения 107a соединение 109b и вместо 3-хлорбензоилхлорида 2-йод-6-метилпиридин. После обычного выделения продукта неочищенный продукт реакции очищали автоматизированной флэш-хроматографией (SP1[®] Biotage, колонка SNAP 10 г), элюируя градиентом CHCl₃ – 3,8 н. метанольный раствор аммиака, от 100:4 до 100:5, с получением указанного в заголовке продукта (55,5%).

СВЭЖХ-МС [M+H]⁺ = 341,195

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ м.д. 7,60 (шс, 1 H), 7,30 (шд, 1 H), 7,12 (шд, 1 H), 5,64 (quin, 1 H), 4,15 (к, 2 H), 2,86 (шс, 2 H), 2,56 - 2,69 (м, 5 H), 1,49 (с, 6 H), 1,43 (с, 6 H), 1,32 (т, 3 H)

Пример 110

трет-Бутил-8-[3-(6-метилпиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]-5-азаспиро[3.5]нонан-5-карбоксилат (смесь E:Z)

трет-бутил-8-[3-(триметилсилил)проп-2-ин-1-илиден]-5-азаспиро[3.5]нонан-5-карбоксилат (смесь E:Z) (соединение 110a)

Указанное в заголовке соединение получали способом, описанным выше для соединения 1a, используя вместо трет-бутил-3,3-диметил-4-оксопиперидин-1-карбоксилата трет-бутил-8-оксо-5-азаспиро[3.5]нонан-5-карбоксилат. После обычного выделения продукта неочищенный продукт

реакции очищали автоматизированной флэш-хроматографией (SP1[®] Biotage, колонка SNAP 25 г), элюируя градиентом PE - EtOAc от 1:0 до 8:2, с получением указанного в заголовке продукта в виде бесцветного маслянистого вещества (100%). Смесь E/Z 55:45 (¹H-ЯМР).

трет-бутил-8-[3-(6-метилпиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]-5-азаспиро[3.5]нонан-5-карбоксилат, смесь E/Z

Указанное в заголовке соединение получали способом, описанным выше для соединения из примера 1, используя соединение 110a вместо соединения 1a и 2-йод-6-метилпиридин вместо 3-хлорбензоилхлорида. После обычного выделения продукта неочищенный продукт реакции очищали автоматизированной флэш-хроматографией (SP1[®] Biotage, колонка SNAP 10 г), элюируя градиентом PE - EtOAc от 9:1 до 6:4, с получением указанного в заголовке продукта в виде плотного бесцветного маслянистого вещества (77,8%). Смесь E/Z 55:45 (¹H-ЯМР).

СВЭЖХ-МС [M+H]⁺ = 353,16, 353,23

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*), смесь изомеров, δ м.д. 7,57 (шс, 2 H), 7,20 - 7,27 (м, 2 H), 7,10 (шд, 2 H), 5,69 (с, 1 H) и 5,62 (с, 1 H), 3,26 - 3,41 (м, 4 H), 2,82 (с, 2 H), 2,59 (шс, 6 H), 2,51 (с, 2 H) и 2,53 (шс, 2 H), 2,23 - 2,34 (м, 4 H), 2,21 (м, 2 H) и 1,94 - 2,12 (м, 4 H), 1,62 - 1,81 (м, 4 H), 1,49 (м, 18 H)

Пример 111

Метил-8-[3-(6-метилпиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]-5-азаспиро[3.5]нонан-5-карбоксилат (смесь E:Z)

трет-бутил-8-[3-(6-метил-2-пиридил)проп-2-инилиден]-5-азаспиро[3.5]нонан-5-карбоксилат (смесь E:Z) (соединение 111a)

Указанное в заголовке соединение получали способом, описанным выше для соединения из примера 1, и заменяя соединение 1a соединением 110a.

Указанное в заголовке соединение получали в виде плотного бесцветного маслянистого вещества в результате обычного выделения продукта, и очищали флэш-хроматографией (77,8%).

8-[3-(6-Метилпиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]-5-азаспиро[3.5]нонан (смесь E:Z) (соединение 111b)

Указанное в заголовке соединение получали способом, описанным выше для соединения 3a, заменяя соединение из примера 1 соединением 111a и осуществляя реакцию при комнатной температуре. Указанное в заголовке соединение получали в виде коричневатого плотного маслянистого вещества в результате обычного выделения продукта, и использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки (93%).

Метил-8-[3-(6-метилпиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]-5-азаспиро[3.5]нонан-5-карбоксилат (смесь E:Z)

Способом, описанным выше для соединения из примера 3, но используя соединение 111b вместо соединения 3a и метилхлорформиат вместо этилхлорформиата. После обычного выделения продукта неочищенный остаток очищали автоматизированной флэш-хроматографией (Horizon SP1[®] Biotage, картридж SNAP10), элюируя градиентом PE – EtOAc от 9:1 до 5:5, с получением указанного в заголовке продукта в виде белого твердого вещества (80,5%). Смесь E/Z 55:45 (1H-ЯМР)

СВЭЖХ-МС $[M+H]^+ = 311,26$

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) смесь изомеров, δ м.д. 7,51 - 7,61 (м, 2 H), 7,23 - 7,28 (м, 2 H), 7,10 (шд, 2 H), 5,70 (с, 1 H) и 5,62 (с, 1 H), 3,71 (с, 6 H), 3,30 - 3,44 (м, 4 H), 2,81 (с, 2 H), 2,59 (с, 6 H), 2,51 (с, 2 H), 2,46 - 2,55 (м, 2 H), 2,24 - 2,37 (м, 4 H), 2,22 (шт, 2 H), 1,95 - 2,14 (м, 4 H), 1,62 - 1,87 (м, 4 H)

Пример 112

4-[3-(3-Хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-1,2,2,6,6-пентаметилпиперидин
1,2,2,6,6-Пентаметил-4-[3-(триметилсилил)проп-2-ин-1-илиден]пиперидин
(соединение 112a)

Указанное в заголовке соединение получали способом, описанным выше для соединения 1a, заменяя *трет*-бутил-3,3-диметил-4-оксо-пиперидин-1-карбоксилат на 1,2,2,6,6-пентаметил-4-пиперидон. Неочищенный остаток после выделения продукта очищали автоматизированной флэш-хроматографией (Horizon SP1[®] Biotage, картридж SNAP50), элюируя градиентом CHCl₃-MeOH от 100:0 до 85:15, с получением указанного в заголовке продукта в виде бесцветного маслянистого вещества (82,5%).

4-[3-(3-Хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-1,2,2,6,6-пентаметилпиперидин

Соединение 112a подвергали взаимодействию с 1-бром-3-хлорбензолом вместо 2-бром-6-метилпиперидина способом, описанным для соединения из примера 1. После обычного выделения продукта неочищенный остаток очищали автоматизированной флэш-хроматографией (Horizon SP1[®] Biotage, картридж SNAP25), элюируя градиентом EtOAc – 3,8 н. метанольный раствор аммиака от 99:1 до 97:3, с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневатого плотного маслянистого вещества (45,9%).

СВЭЖХ-МС [M+H]⁺ = 301,98

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ м.д. 7,39 - 7,44 (м, 1 H), 7,21 - 7,33 (м, 3 H), 5,55 (с, 1 H), 2,47 (с, 2 H), 2,29 (с, 3 H), 2,21 (с, 2 H), 1,14 (с, 6 H), 1,09 (с, 6 H)

Пример 113

2-Метил-6-[3-(1,2,2,6,6-пентаметилпиперидин-4-илиден)проп-1-ин-1-ил]пиперидин

Соединение 112a подвергали взаимодействию вместо соединения 1a способом, описанным для соединения из примера 1. После обычного

выделения продукта неочищенный остаток очищали автоматизированной флэш-хроматографией (Horizon SP1[®] Biotage, картридж SNAP25), элюируя градиентом PE – EtOAc – 3,8 н. метанольный раствор аммиака от 8:2:0,2 до 0:10:1, с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневатого плотного маслянистого вещества (91,5%).

СВЭЖХ-МС $[M+H]^+ = 283,14$

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ м.д. 7,53 (т, 1 H), 7,24 (д, 1 H), 7,07 (д, 1 H), 5,59 (с, 1 H), 2,57 (с, 3 H), 2,50 (с, 2 H), 2,28 (с, 3 H), 2,21 (с, 2 H), 1,13 (с, 6 H), 1,09 (с, 6 H)

Пример 114

Этил-3-[3-(6-метилпиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат

Этил-3-[3-(триметилсилил)проп-2-ин-1-илиден]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (соединение 114a)

Указанное в заголовке соединение получали способом, описанным выше для соединения 1a, используя вместо *трет*-бутил-3,3-диметил-4-оксопиперидин-1-карбоксилата 1-этоксикарбонилтропанон. После обычного выделения продукта неочищенную реакционную смесь очищали автоматизированной флэш-хроматографией (SP1[®] Biotage, колонка SNAP 25 г), элюируя градиентом PE - EtOAc от 95:5 до 8:2, с получением указанного в заголовке продукта в виде бесцветного маслянистого вещества (63,5%).

Этил-3-[3-(6-метилпиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат

Соединение 114a подвергали взаимодействию вместо соединения 1a способом, описанным для соединения из примера 1. После обычного выделения продукта неочищенный остаток очищали автоматизированной

флэш-хроматографией (Horizon SP1[®] Biotage, картридж SNAP25), элюируя градиентом PE - EtOAc от 8:2 до 3:7, с получением указанного в заголовке соединения в виде желтоватого твердого вещества (83,7%).

СВЭЖХ-МС $[M+H]^+ = 311,06$

Пример 115

8-(6-Метил-3-нитропиридин-2-ил)-3-[3-(6-метилпиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]-8-азабицикло[3.2.1]октан

*3-[3-(6-Метилпиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]-8-азабицикло[3.2.1]октан
(соединение 115a)*

К раствору соединения из примера 114 (160 мг, 0,115 ммоль) в 5 мл $CHCl_3$ при комнатной температуре по каплям добавляли йод(триметил)силан (0,088 мл, 0,618 ммоль), перемешивали при нагревании до кипения с обратным холодильником в течение 4 часов. Реакционную смесь гасили метанолом и выпаривали досуха. Остаток растворяли в ДХМ и воде, органический слой отделяли и сушили над сульфатом натрия. Полученное таким образом коричневатое твердое вещество использовали в таком виде на следующей стадии.

8-(6-Метил-3-нитропиридин-2-ил)-3-[3-(6-метилпиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]-8-азабицикло[3.2.1]октан

Указанное в заголовке соединение получали так, как описано для соединения из примера 3, используя соединение 115a вместо соединения 3a. После обычного выделения продукта неочищенный остаток очищали автоматизированной флэш-хроматографией (Horizon SP1[®] Biotage, картридж SNAP25), элюируя градиентом PE - EtOAc от 95:5 до 7:3, с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (59,1%).

СВЭЖХ-МС $[M+H]^+ = 375,44$

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ м.д. 8,04 (д, 1 Н), 7,56 (т, 1 Н), 7,25 (д, 1 Н), 7,09 (д, 1 Н), 6,56 (д, 1 Н), 5,67 (с, 1 Н), 4,57 (шс, 1 Н), 4,50 (шс, 1 Н), 3,00 (д, 1 Н), 2,75 (д, 1 Н), 2,63 (шд, 1 Н), 2,59 (шс, 3 Н), 2,46 (с, 3 Н), 2,24 (д, 1 Н), 1,90 - 2,03 (м, 2 Н), 1,65 - 1,78 (м, 2 Н)

Пример 116

3-((3E)-3-[1-(3-Хлорбензоил)-3,3-диметилпиперидин-4-илиден]проп-1-ин-1-ил}бензонитрил

3,3-Диметилпиперидин-1-ий-4-он; 2,2,2-трифторацетат (соединение 116a)

К охлажденному на ледяной бане раствору *трет*-бутил-3,3-диметил-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (2,4 г, 10,56 ммоль) в CH_2Cl_2 (30 мл) по каплям добавляли 2,2,2-трифторуксусную кислоту (12,04 г, 105,59 ммоль, 10 экв., 8,09 мл) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. Растворитель выпаривали, а остаток растворяли в толуоле и выпаривали пять раз с получением указанного в заголовке соединения в виде трифторацетата (желтое маслянистое вещество). Последний использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

1-(3-Хлорбензоил)-3,3-диметилпиперидин-4-он (соединение 116b)

К охлажденному на ледяной бане раствору соединения 116a (2,54 г, 10,53 ммоль) в дихлорметане (30 мл) добавляли триэтиламин (52,65 ммоль, 7,3 мл, 5,33г), затем 3-хлорбензоилхлорид (2,76г, 15,80 ммоль, 2,022 мл) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение ночи. Затем реакционную смесь промывали водой (2х) и насыщенным соевым раствором (1х), органическую фазу отделяли и сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали. Неочищенный остаток очищали на системе Isolera One® Biotage, тип картриджа SNAP50, используя градиент от

петролейный эфир:EtAcO 2:8 до петролейный эфир:EtAcO 1:1. Собирали 2,720 г указанного в заголовке соединения (желтое маслянистое вещество).

(3-Хлорфенил)-[(4E)-3,3-диметил-4-(3-триметилсилилпроп-2-инилиден)-1-пиперидил]метанон (соединение 116с)

К раствору 3-диэтоксифосфорилпроп-1-инил(триметил)силана (3,300 г, 13 ммоль) в сухом ТГФ (40 мл), перемешиваемому при минус 60 °С в атмосфере азота, по каплям добавляли 1 М раствор в THF [бис(триметилсилил)амид]лития (13 ммоль, 1,3 экв., 13 мл) и перемешивали реакционный раствор при минус 60°С в течение 1 часа. По каплям добавляли раствор соединения 116b (2,520 г, 7,0 ммоль) в сухом ТГФ (20 мл) и перемешивали смесь при минус 60°С в течение 20 минут, нагревали до комнатной температуры за 2 часа, гасили водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Неочищенный остаток очищали на системе Isolera One[®] Biotage, тип картриджа SNAP50, используя градиент от 100% петролейного эфира до петролейный эфир:EtAcO 8:2. Собирали 2,52 г указанного в заголовке соединения (светло-желтый порошок).

3-{(3E)-3-[1-(3-хлорбензоил)-3,3-диметилпиперидин-4-илиден]проп-1-ин-1-ил}бензонитрил

К раствору соединения 116с (100 мг, 0,28 ммоль) в ДМФА (1 мл) добавляли 3-йодбензонитрил (В, 0,306 ммоль, 70 мг), затем ацетат натрия.3Н₂О (0,56 ммоль, 75,6 мг), TBAF (0,28 ммоль, 72,64 мг) и Pd *Тетракус* (0,01 ммоль, 12,84 мг), и нагревали смесь при 110 °С под микроволновым излучением в течение 10 минут. После охлаждения при комнатной температуре добавляли воду и EtAcO, две фазы разделяли, органический слой промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Неочищенный остаток очищали на системе Isolera One[®] Biotage, тип картриджа SNAP10, используя градиент от петролейный

эфир:EtAcO 9:1 до петролейный эфир:EtAcO 6:4. Собирали 88 мг указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого порошка (81%).

СВЭЖХ-МС $[M+H]^+ = 389,35$

Следующие соединения получали, исходя из соединения 116с, способом, описанным выше для соединения из примера 116, и заменяя 3-йодбензонитрил на соответствующее галогенароматическое соединение:

Пример 117

3-((3E)-3-[1-(3-Хлорбензоил)-3,3-диметилпиперидин-4-илиден]проп-1-ин-1-ил]-5-фторбензонитрил

Получали, используя 3-бром-5-фторбензонитрил. Желтый порошок (73%).

СВЭЖХ-МС $[M+H]^+ = 407,36$

Пример 118

(3-Хлорфенил){(4E)-4-[3-(3-метоксифенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}метанон

Из 1-йод-3-метоксибензола. Желтое маслянистое вещество (73%).

СВЭЖХ-МС $[M+H]^+ = 394,30$

Пример 119

(3-Хлорфенил)[(4E)-4-{3-[3-(гидроксиметил)фенил]проп-2-ин-1-илиден}-3,3-диметилпиперидин-1-ил]метанон

Из (3-йодфенил)метанола. Желтое маслянистое вещество (75,8%)

СВЭЖХ-МС $[M+H]^+ = 394,30$

Пример 120

(3-Хлорфенил){(4E)-4-[3-(4-фторфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}метанон

Из 1-фтор-4-йодбензола. Желтое маслянистое вещество (48%).

СВЭЖХ-МС $[M+H]^+ = 382,24$

Пример 121

(3-Хлорфенил)[(4E)-3,3-диметил-4-(3-{3-[(пирролидин-1-ил)метил]фенил}проп-2-ин-1-илиден)пиперидин-1-ил]метанон

Из 1-[(3-бромфенил)метил]пирролидина. Желтое маслянистое вещество (31,4%).

СВЭЖХ-МС $[M+H]^+ = 477,33$

Пример 122

(3-Хлорфенил){(4E)-3,3-диметил-4-[3-(6-метилпиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]пиперидин-1-ил}метанон

Из 2-бром-6-метил-пиридина. Желтое маслянистое вещество (83,61%).

СВЭЖХ-МС $[M+H]^+ = 379,27$

Пример 123

5-{(3E)-3-[1-(3-Хлорбензоил)-3,3-диметилпиперидин-4-илиден]проп-1-ин-1-ил}пиридин-2-карбонитрил

Из 5-бромпиридин-2-карбонитрила. Светло-желтый порошок (60,32%).

СВЭЖХ-МС $[M+H]^+ = 390,25$

Пример 124

(3-Хлорфенил){(4E)-4-[3-(6-метоксипиридин-3-ил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}метанон

Из 5-йод-2-метоксипиридина. Желтое маслянистое вещество (76,6%).

СВЭЖХ-МС $[M+H]^+ = 395,29$

Пример 125

(3-Хлорфенил){(4E)-4-[3-(3-фтор-5-гидроксифенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}метанон

Из 3-бром-5-фторфенола. Светло-желтый порошок (58,81%).

СВЭЖХ-МС $[M+H]^+ = 398,26$

Следующие соединения получали посредством взаимодействия соединения 4a с соответствующим дериватирующим реагентом, указанным в тексте:

Пример 126

{(4E)-4-[3-(3-Хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}(3-гидроксифенил)метанон

Раствор соединения 4a.HCl (45 мг, 0,150 ммоль), 3-гидроксибензойной кислоты (27,28 мг, 0,20 ммоль) и NATU (75,09 мг, 0,20 ммоль) в ДМФА (1,3503 мл, 0,017 моль) обрабатывали ТЭА (0,04 мл, 0,30 ммоль), затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали 1 н. раствором HCl, насыщенным водным раствором NaHCO₃, насыщенным солевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали досуха *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали на системе Biotage Isolera[®] (SiO₂, 10 г ULTRA, PE/EtOAc, 5% EtOAc 3 об. кол., 5-30% 20 об. кол., 30% 3 об. кол.). Получали 14,8 мг (25,1%) требуемого продукта в виде бежевого порошка.

СВЭЖХ-МС $[M+H]^+ = 380,2$

Пример 127

{{(4E)-4-[3-(3-Хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}(4-метоксипиридин-2-ил)метанон

Получали так, как описано для соединения из примера 126, но используя 4-метоксипиридин-2-карбоновую кислоту вместо 3-гидроксibenзойной кислоты (выход 21%).

СВЭЖХ-МС $[M+H]^+ = 395,3$

Пример 128

{{(4E)-4-[3-(3-Хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}(6-метилпиридин-2-ил)метанон

Получали так, как описано для соединения из примера 126, но используя 6-метилпиридин-2-карбоновую кислоту вместо 3-гидроксibenзойной кислоты (выход 21%).

СВЭЖХ-МС $[M+H]^+ = 379,5$

Пример 129

(4E)-4-[3-(3-Хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметил-N-(6-метилпиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксамид

Раствор 6-метилпиридин-2-амина (0,04 мл, 0,41 ммоль) в ДХЭ (1,5 мл), перемешиваемый при комнатной температуре, обрабатывали бис(трихлорметил)карбонатом (40,07 мг, 0,14 ммоль), затем по каплям добавляли ТЭА (0,11 мл, 0,81 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кипении с обратным холодильником в течение 1 часа. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры и выпаривали *in vacuo*. Остаток растворяли в ТГФ (4 мл) и обрабатывали раствором (4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-инилиден]-3,3-диметилпиперидина гидрохлорида (соединение 4a, 80 мг, 0,27 ммоль) и ТЭА (0,08 мл, 0,54 ммоль) в ТГФ (2 мл), и перемешивали

реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа, затем при 50 °С в течение 15 часов. Реакционную смесь разбавляли ДХМ, промывали водой, насыщенным соевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали досуха *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали на системе Biotage Isolera[®] (SiO₂, 10 г ULTRA, PE/EtOAc, 10% EtOAc 3 об. кол., 10-80% 30 об. кол., 800% 3 об. кол.). Получали 33,9 мг указанного в заголовке продукта в виде белого твердого вещества (выход 29,6%).

СВЭЖХ-МС [M+H]⁺ = 394,2

Пример 130

{{(4E)-4-[3-(3-Хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}(2,2-диметилморфолин-4-ил)метанон

Получали из соединения 4а способом синтеза, описанным выше для соединения из примера 129, используя 2,2-диметилморфолин вместо 6-метилпиперидин-2-амина. Указанный в заголовке продукт получали в виде белого порошка (выход 6,4%).

СВЭЖХ-МС [M+H]⁺ = 401,3

Пример 131

(4E)-4-[3-(3-Хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-N-(2,2-диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-3,3-диметилпиперидин-1-карбоксамид

Получали из соединения 4а способом синтеза, описанным выше для соединения из примера 129, используя 2,2-диметилтетрагидропиран-4-амин вместо 6-метилпиперидин-2-амина. Указанный в заголовке продукт получали в виде бежевого порошка (выход 12,3%).

СВЭЖХ-МС [M+H]⁺ = 415,3

Пример 132

(4E)-4-[3-(3-Хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметил-N-(пиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксамид

Получали из соединения 4a способом синтеза, описанным выше для соединения из примера 129, используя пиридин-2-амин вместо 6-метилпиридин-2-амина. Указанный в заголовке продукт получали в виде коричневого маслянистого вещества (выход 18,3%).

СВЭЖХ-МС $[M+H]^+ = 380,2$

Пример 133

2-(((4E)-4-[3-(3-Хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}карбонил)пиридин-4-карбонитрил

Получали так, как описано для соединения из примера 126, но используя 4-цианопиридин-2-карбоновую кислоту вместо 3-гидроксibenзойной кислоты. Бежевое маслянистое вещество (выход 37,5%).

СВЭЖХ-МС $[M+H]^+ = 390,2$

Пример 134

1-(((4E)-4-[3-(3-Хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}-2-(2,2-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)этанон

Получали так, как описано для соединения из примера 126, но используя 2-(2,2-диметилтетрагидропиран-4-ил)уксусную кислоту вместо 3-гидроксibenзойной кислоты. Бежевое твердое вещество (выход 41,47%).

СВЭЖХ-МС $[M+H]^+ = 414,3$

Пример 135

{{(4E)-4-[3-(3-Хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}(4-хлорпиридин-2-ил)метанон

Получали так, как описано для соединения из примера 126, но используя 4-хлорпиридин-2-карбоновую кислоту вместо 3-гидроксибензойной кислоты. Бежевое твердое вещество (выход 48,84%).

СВЭЖХ-МС $[M+H]^+ = 399,1$

Пример 136

{{(4E)-4-[3-(3-Хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}(4,5-диметилфуран-2-ил)метанон

Получали так, как описано для соединения из примера 126, но используя 4,5-диметил-2-фуранкарбоновую кислоту вместо 3-гидроксибензойной кислоты. Бежевое твердое вещество (выход 24,7%).

СВЭЖХ-МС $[M+H]^+ = 382,2$

Пример 137

{{(4E)-4-[3-(3-Хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}(3-метоксифенил)метанон

Получали так, как описано для соединения из примера 126, но используя 3-метоксибензойную кислоту вместо 3-гидроксибензойной кислоты. Коричневое твердое вещество (выход 63,82%).

СВЭЖХ-МС $[M+H]^+ = 394,2$

Пример 138

3-({(4E)-4-[3-(3-Хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}карбонил)бензонитрил

Получали так, как описано для соединения из примера 126, но используя 3-цианобензойную кислоту вместо 3-гидроксибензойной кислоты. Коричневое твердое вещество (выход 62,7%).

СВЭЖХ-МС $[M+H]^+ = 389,2$

Пример 139**(4E)-4-[3-(3-Хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-N-(4-хлорпиридин-2-ил)-3,3-диметилпиперидин-1-карбоксамид**

Получали из соединения 4а способом синтеза, описанным выше для соединения из примера 129, используя 4-хлорпиридин-2-амин вместо 6-метилпиридин-2-амина. Указанный в заголовке продукт получали в виде бежевого твердого вещества (выход 5,3%).

СВЭЖХ-МС $[M+H]^+ = 414,2$

Пример 140**2,2-Диметилпропил-(4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-карбоксилат**

Получали из соединения 4а способом синтеза, описанным выше для соединения из примера 129, используя 2,2-диметилпропан-1-ол вместо 6-метилпиридин-2-амина. Указанный в заголовке продукт получали в виде бежевого твердого вещества (выход 14,1%).

СВЭЖХ-МС $[M+H]^+ = 374,3$

Пример 141**(4E)-4-[3-(3-Хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметил-N-(3-метилфенил)пиперидин-1-карбоксамид**

Получали из соединения 4а способом синтеза, описанным выше для соединения из примера 129, используя 3-метиланилин вместо 6-метилпиридин-2-амина. Указанный в заголовке продукт получали в виде бежевого порошка (выход 9,8%).

СВЭЖХ-МС $[M+H]^+ = 393,2$

Пример 142**2-Метилпиридин-4-ил-(4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-карбоксилат**

Получали из соединения 4а способом синтеза, описанным выше для соединения из примера 129, используя 2-метилпиридин-4-ол вместо 6-метилпиридин-2-амина. Указанный в заголовке продукт получали в виде бежевого твердого вещества (выход 8,1%).

СВЭЖХ-МС $[M+H]^+ = 395,2$

Пример 143**(4E)-4-[3-(3-Хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-N-(2,2-диметилпропил)-3,3-диметилпиперидин-1-карбоксамид**

Получали из соединения 4а способом синтеза, описанным выше для соединения из примера 129, используя 2,2-диметилпропанамин вместо 6-метилпиридин-2-амина. Указанный в заголовке продукт получали в виде белого порошка (выход 31,3%).

СВЭЖХ-МС $[M+H]^+ = 373,3$

Пример 144**{(4E)-4-[3-(3-Хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}(4-гидроксипиперидин-1-ил)метанон**

Получали из соединения 4а способом синтеза, описанным выше для соединения из примера 129, используя пиперидин-4-ол вместо 6-метилпиридин-2-амина. Указанный в заголовке продукт получали в виде коричневого твердого вещества (выход 11,9%).

СВЭЖХ-МС $[M+H]^+ = 387,3$

Пример 145

Этил-4-(((4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}сульфонил)пиперидин-1-карбоксилат

К раствору соединения 4а (42 мг, 0,16 ммоль) и ТЭА (0,32 ммоль, 32,72 мг, 0,0451 мл) в CH_2Cl_2 (5 мл), охлажденному при 0 °С, добавляли этил-4-хлорсульфонилпиперидин-1-карбоксилат (0,24 ммоль, 62,01 мг) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение ночи. Затем добавляли воду, две фазы разделяли, органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали. Неочищенный остаток очищали на системе Biotage Isolera One[®], тип картриджа SNAP10, используя градиент от петролейный эфир:EtOAc 9:1 до петролейный эфир:EtOAc 6:4. Выделяли 25 мг указанного в заголовке соединения (желтое маслянистое вещество) (32%).

СВЭЖХ-МС $[\text{M}+\text{H}]^+ = 479,24$

¹H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ м.д. 7,50 - 7,55 (м, 1 H), 7,37 - 7,47 (м, 3 H), 5,68 (с, 1 H), 4,04 (к, 4 H), 3,34 - 3,44 (м, 3 H), 3,06 (с, 2 H), 2,73 - 2,92 (м, 2 H), 2,69 (т, 2 H), 1,89 - 2,02 (м, 2 H), 1,46 (м, 2 H), 1,18 (т, 3 H), 1,13 (с, 6 H)

Следующие соединения получали так, как описано выше для соединения 145, заменяя этил-4-хлорсульфонилпиперидин-1-карбоксилат на соответствующий доступный в продаже сульфонилхлорид.

Пример 166

{{(4E)-4-[3-(3-Хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}(4,6-диметоксипиримидин-2-ил)метанон

К раствору (4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-инилиден]-3,3-диметилпиперидина (соединение 4а, 37 мг, 0,14 ммоль) и 4,6-диметоксипиримидин-2-карбоновой кислоты (1,1 экв., 28,85 мг, 0,157 ммоль) в безводном ДМФА добавляли диэтилцианофосфонат (1,1 экв., 25,55 мг,

0,157 ммоль) и ТЭА (1,1 экв., 15,85 мг, 0,157 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 5 часов, выливали в воду и экстрагировали EtOAc. Собранные органические слои сушили над Na₂SO₄ и выпаривали растворитель досуха с получением неочищенного вещества, которое очищали автоматизированной флэш-хроматографией (Biotage Isolera Dalton[®]), картридж SNAP 25, элюируя градиентом EtOAc - петролейный эфир от 1:9 до 9:1, с получением 54 мг указанного в заголовке соединения (89%).

СВЭЖХ-МС [M+H]⁺ = 426,91

Пример 167

{{(4E)-4-[3-(3-Хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}(2-этил-5-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)метанон

Получали таким же способом, как описан для соединения из примера 166, но используя 2-этил-5-метилтриазол-4-карбоновую кислоту вместо 4,6-диметоксипиримидин-2-карбоновой кислоты. Бледно-желтое твердое вещество (65%).

СВЭЖХ-МС [M+H]⁺ = 397,26

Пример 168

{{(4E)-4-[3-(3-Хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}(4-метоксипиримидин-2-ил)метанон

Получали таким же способом, как описан для соединения из примера 166, но используя 4-метоксипиримидин-2-карбоновую кислоту вместо 4,6-диметоксипиримидин-2-карбоновой кислоты (40,9%).

СВЭЖХ-МС [M+H]⁺ = 396,23

Пример 169

{{(4E)-4-[3-(3-Хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}(6,7-дигидро-5Н-пиразоло[5,1-b][1,3]оксазин-3-ил)метанон

Получали таким же способом, как описан для соединения из примера 166, но используя 6,7-дигидро-5Н-пиразоло[5,1-b][1,3]оксазин-3-карбоновую кислоту вместо 4,6-диметоксипиримидин-2-карбоновой кислоты. Бледно-желтое твердое вещество (63,4%).

СВЭЖХ-МС $[M+H]^+ = 410,32$

Пример 170

{{(4E)-4-[3-(3-Хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил)метанон

Получали таким же способом, как описан для соединения из примера 166, но используя [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-карбоновую кислоту вместо 4,6-диметоксипиримидин-2-карбоновой кислоты. Бледно-желтое твердое вещество (63,4%).

СВЭЖХ-МС $[M+H]^+ = 405,27$

Пример 171

{{(4E)-4-[3-(3-Хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}(2,6-диметоксипиримидин-4-ил)метанон

Получали таким же способом, как описан для соединения из примера 166, но используя 2,6-диметоксипиримидин-4-карбоновую кислоту вместо 4,6-диметоксипиримидин-2-карбоновой кислоты (80,78%).

СВЭЖХ-МС $[M+H]^+ = 426,30$

Пример 172

4-(((4E)-4-[3-(3-Хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}карбонил)пиридин-2-карбонитрил

Получали таким же способом, как описан для соединения из примера 166, но используя 2-цианопиридин-4-карбоновую кислоту вместо 4,6-диметоксипиримидин-2-карбоновой кислоты (68,43%).

СВЭЖХ-МС $[M+H]^+ = 390,29$

Пример 173

{{(4E)-4-[3-(3-Хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}(1,5-диметил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метанон

Получали таким же способом, как описан для соединения из примера 166, но используя 1,5-диметилтриазол-4-карбоновую кислоту вместо 4,6-диметоксипиримидин-2-карбоновой кислоты. Бледно-желтое твердое вещество (68,8%).

СВЭЖХ-МС $[M+H]^+ = 383,25$

Пример 174

{{(4E)-4-[3-(3-Хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}(5,6-дигидро-8H-имидазо[2,1-с][1,4]оксазин-3-ил)метанон

Получали таким же способом, как описан для соединения из примера 166, но используя 5,6-дигидро-8H-имидазо[2,1-с][1,4]оксазин-3-карбоновую кислоту вместо 4,6-диметоксипиримидин-2-карбоновой кислоты. Бледно-желтое твердое вещество (50,7%).

СВЭЖХ-МС $[M+H]^+ = 410,32$

Пример 175

6-((4E)-4-[3-(3-Хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}карбонил)пиридин-2-карбонитрил

Получали таким же способом, как описан для соединения из примера 166, но используя 6-цианопиридин-2-карбоновую кислоту вместо 4,6-диметоксипиримидин-2-карбоновой кислоты (55,53%).

СВЭЖХ-МС $[M+H]^+ = 390,30$

Пример 176

{(4E)-4-[3-(3-Хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}(3-метокси-1-метил-1H-пиразол-5-ил)метанон

Получали таким же способом, как описан для соединения из примера 166, но используя 3-метокси-1-метил-1H-пиразол-5-карбоновую кислоту вместо 4,6-диметоксипиримидин-2-карбоновой кислоты. Бледно-желтое твердое вещество (78,35%).

СВЭЖХ-МС $[M+H]^+ = 398,31$

Пример 177

(3-Хлорфенил){(4E)-4-[3-(4-метоксипиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}метанон

Получали, исходя из соединения 116с, способом, описанным выше для соединения из примера 116 и заменяя 3-йодбензонитрил на 2-бром-4-метоксипиридин. Маслянистое вещество (выход 27,23%).

СВЭЖХ-МС $[M+H]^+ = 395,2$

Пример 178

(3-Хлорфенил)[(4E)-4-{3-[5-(гидроксиметил)фуран-2-ил]проп-2-ин-1-илиден}-3,3-диметилпиперидин-1-ил]метанон

трет-бутил-(4E)-4-[3-[5-(гидроксиметил)-2-фурил]проп-2-инилиден]-3,3-диметилпиперидин-1-карбоксилат (соединение 178a)

Получали, исходя из соединения 1a, способом, описанным выше для соединения из примера 1 и заменяя 2-бром-6-метилпиридин на 5-бром-2-фурилметанол. Оранжевое маслянистое вещество (выход 31,8%).

[5-[(3E)-3-(3,3-диметил-4-пиперидилиден)проп-1-инил]-2-фурил]метанол (соединение 178b)

Раствор соединения 178a (106 мг, 0,307 ммоль) в 1,4-диоксане (4,08 мл), охлажденный до 0 °С, обрабатывали хлороводородом (0,77 мл, 3,07 ммоль, 4 н. раствор в диоксане), затем оставляли в холодильнике на ночь. Затем реакционную смесь выпаривали досуха с получением 150 мг желтого остатка, который использовали в таком виде на следующей стадии.

(3-Хлорфенил)[(4E)-4-{3-[5-(гидроксиметил)фуран-2-ил]проп-2-ин-1-илиден}-3,3-диметилпиперидин-1-ил]метанол

Раствор 3-хлорбензойной кислоты (96,13 мг, 0,61 ммоль) и 1,1'-карбонилдидиимдазола (CDI) (99,56 мг, 0,61 ммоль) в ТГФ (3,08 мл) перемешивали в течение 60 минут при комнатной температуре, затем добавляли раствор соединения 178b (86 мг, 0,307 ммоль) в ТГФ (3,08 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Затем реакционную смесь концентрировали досуха *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали на системе Biotage Isolera[®] (SiO₂, 25 г Ultra, скорость потока 30 мл/мин., PE/EtOAc, 9/1 (1 об. кол.), от 9/1 до 1/1 (20 об. кол.), 1/1 (5 об. кол.)) с получением требуемого продукта (14 мг) в виде бесцветного маслянистого остатка. Полученное соединение снова очищали на системе Biotage Isolera (C18, 12 г Ultra, скорость потока 30 мл/мин., вода/MeCN, 10% воды (2 об. кол.), 10-70% (20 об. кол.), 70% (1 об. кол.)) с получением требуемого продукта (4,99 мг) в виде белого твердого вещества.

СВЭЖХ-МС [M+H]⁺ = 384,1

Пример 179

(3-Хлорфенил)[(4E)-4-({3-[3-(гидроксиметил)фенил]-1H-пиразол-5-ил}метилен)-3,3-диметилпиперидин-1-ил]метанон

(Z)-1-(3-цианофенил)-4-этокси-3,4-диоксобут-1-ен-1-олат лития (соединение 179a)

К 1 М раствору (ТГФ) LHMDS (37,89 мл, 37,89 ммоль) в ТГФ (20 мл, 0,247 моль) медленно добавляли раствор 3-ацетилбензонитрила (5 г, 34,4 ммоль) в диэтиловом эфире (25 мл) и диэтиловый эфир (60 мл, 0,57 моль) для солюбилизации вещества, перемешивая при минус 78 °С. Через 45 минут при минус 78 °С по каплям добавляли диэтилоксалат (5,15 мл, 37,89 ммоль) и затем перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали и полученный таким образом неочищенный указанный в заголовке продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки, принимая количественный выход.

Этил-5-(3-цианофенил)-1H-пиразол-3-карбоксилат (соединение 179b)

К раствору соединения 179a (8,65 г, 34,45 ммоль) в абсолютном этаноле (100 мл) добавляли дигидрохлорид гидразина (3,98 г, 37,89 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 24 часов. Растворитель удаляли *in vacuo*; полученную таким образом смесь разделяли между водой (200 мл) и EtOAc (150 мл), фазы разделяли и экстрагировали водный слой EtOAc (150 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (100 мл) и сушили над сульфатом натрия. После выпаривания досуха получали этил-5-(3-цианофенил)-1H-пиразол-3-карбоксилат (8,2 г, 33,99 ммоль) в виде желтого порошка.

*Этил-5-(3-цианофенил)-2-[(4-метоксифенил)метил]пиразол-3-карбоксилат и
этил-5-(3-цианофенил)-1-[(4-метоксифенил)метил]пиразол-3-карбоксилат
(соединение 179с и 179 d)*

Суспензию этил-5-(3-цианофенил)-1Н-пиразол-3-карбоксилата (1 г, 4,15 ммоль) и йодида калия (825,7 мг, 4,97 ммоль) в MeCN (30 мл) обрабатывали 1-(хлорметил)-4-метоксибензолом (0,62 мл, 4,97 ммоль) и перемешивали при 40 °С в течение 5 часов. СВЭЖХ-МС показала, главным образом, исходные вещества и образование следов нового пика. Добавляли йодид калия (825,71 мг, 4,97 ммоль) и продолжали перемешивание при 40 °С, пока СВЭЖХ-МС не показала завершение образования указанных в заголовке соединений с двумя главными пиками. Реакционную смесь отфильтровывали и выпаривали досуха. Остаток разделяли между ДХМ и водой. Органическую фазу отделяли, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали досуха *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали на системе Biotage Isolera[®] (SiO₂, 100 г, РЕ/ЕА, 5% ЕА 3 об. кол., 5-50% 15 об. кол., 50% 3 об. кол.) с получением двух указанных в заголовке соединений: продукта А (RT 2,25 мин.), 1,03 г, белое твердое вещество (неизвестный региоизомер); продукта В (RT: 1,9 мин.), 0,33 г, желтое маслянистое вещество (неизвестный региоизомер). Продукты А и В объединяли и использовали на следующей стадии.

*3-[5-(Гидроксиметил)-1-[(4-метоксифенил)метил]пиразол-3-ил]бензальдегид
и 3-[5-(гидроксиметил)-2-[(4-метоксифенил)метил]пиразол-3-ил]бензальдегид (соединение 179e и 179f)*

Перемешанный раствор предварительно объединенных соединений 179с и 179d (1,07 г, 2,96 ммоль) в ТГФ (12,3 мл), охлажденный до минус 78 °С, медленно обрабатывали 1 М раствором LiAlH₄ в ТГФ (5,92 мл, 5,92 ммоль), затем нагревали до 0 °С и перемешивали при 0 °С в течение 30 минут. Реакционную смесь гасили, добавляя 1 н. раствор HCl, затем разбавляли EtOAc. Отделяли органическую фазу. Водную фазу экстрагировали EtOAc.

Органические фазы сушили (Na_2SO_4) и концентрировали досуха *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали на системе Biotage Isolera[®] (SiO_2 , 50 г, PE/EtOAc, 10% EA 1 об. кол., 10-100% 15 об. кол., 100% 3 об. кол.) с получением двух продуктов: А (неизвестный региоизомер), RT 1,51, 227 мг, бесцветное липкое твердое вещество, и В (неизвестный региоизомер), RT 1,37, 43 мг, желтое липкое твердое вещество. Продукты А и В объединяли (270 мг) и использовали на следующей стадии. Отношение ^1H -ЯМР 4/1.

3-[5-(Бромметил)-2-[(4-метоксифенил)метил]-1H-пиразол-3-ил]бензальдегид и 3-[5-(бромметил)-1-[(4-метоксифенил)метил]-1H-пиразол-3-ил]бензальдегид (соединение 179g и 179h)

Раствор предварительно объединенных соединений 179e и 179f (270 мг, 0,85 ммоль) в ДХМ (15,1 мл, 0,236 моль) обрабатывали трифенилфосфином (243,93 мг, 0,93 ммоль) и тетрабромидом углерода (420,6 мг, 1,27 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем добавляли еще 120 мг (0,55 экв.) трифенилфосфина и 210 мг (0,75 экв.) CBr_4 . Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре еще 2 часа. Наблюдение с помощью СВЭЖХ-МС показало, что реакция подошла к концу. Реакционную смесь концентрировали досуха и очищали неочищенный остаток на системе Biotage Isolera[®] (SiO_2 , 50 г, PE/EtOAc, 50% EtOAc 3 об. кол., 5-30% 15 об. кол., 30% 3 об. кол.) с получением двух продуктов, соответственно, с RT 2,07 (А) и 1,96 (В) мин., которые объединяли друг с другом с получением 290 мг желтого липкого твердого вещества в виде смеси региоизомерных указанных в заголовке соединений в соотношении 9/1 (^1H -ЯМР - СВЭЖХ), которую использовали на следующей стадии.

Диэтил-}{[3-(3-формилфенил)-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразол-5-ил]метил}фосфонат и диэтил-}{[5-(3-формилфенил)-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразол-3-ил]метил}фосфонат (соединение 179i и 179j)

Триэтилфосфит (0,4 мл, 2,31 ммоль) добавляли к раствору 3-[5-(бромметил)-1-[(4-метоксифенил)метил]пиразол-3-ил]бензальдегида и 3-[5-(бромметил)-2-[(4-метоксифенил)метил]пиразол-3-ил]бензальдегида (смесь соединений 179i и 179j, 650 мг, 1,7 ммоль) в толуоле (6,78 мл). Добавляли йодид калия (70,6 мг, 0,43 ммоль) и нагревали полученную суспензию при 120 °С на масляной бане, и выдерживали реакционную смесь при перемешивании. После охлаждения реакционную смесь выпаривали досуха и очищали полученное неочищенное вещество на системе Biotage Isolera[®] (SiO₂, 100 г, ДХМ/EtOAc, 0% EtOAc 1 об. кол., 0-100 20 об. кол., 100% 3 об. кол., затем EtOAc/MeOH 0-10% MeOH, 5 об. кол., 10% 3 об. кол.) с получением 2 продуктов: А (неизвестный региоизомер), 407 мг; В (неизвестный региоизомер), 33 мг. Продукты А и В снова объединяли (0,44 г) и использовали на следующей стадии (чистота по ВЭЖХ 90%, соотношение 75/25).

Диэтил-}{[3-[3-(гидроксиметил)фенил]-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразол-5-ил]метил}фосфонат и диэтил-}{[5-[3-(гидроксиметил)фенил]-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразол-3-ил]метил}фосфонат (соединение 179k и 179l)

Смесь соединения 179j и 179k (0,44 г, 0,990 ммоль) в метаноле (6,05 мл) обрабатывали при 0 °С NaBH₄ (0,06 г, 1,49 ммоль), который добавляли небольшими порциями. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили, добавляя насыщенный водный раствор NH₄Cl, и разбавляли EtOAc. Органическую фазу отделяли, промывали насыщенным солевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали досуха *in vacuo*. Неочищенное указанное в заголовке соединение (400 мг белого твердого липкого вещества)

использовали на следующей стадии, и его чистота по ВЭЖХ составляла 88% для смеси региоизомеров 75:25.

Диэтил-({3-[3-({трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)фенил]-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразол-5-ил}метил)фосфонат и диэтил-({5-[3-({трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)фенил]-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразол-3-ил}метил)фосфонат (соединение 179т и 179п)

Раствор соединений 179к и л; 440 мг, 0,99 ммоль) в ДХМ (9 мл) обрабатывали имидазолом (101,1 мг, 1,48 ммоль) и затем трет-бутилхлордифенилсиланом (326,52 мг, 1,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляли дополнительное количество имидазола (101,1 мг, 1,5 ммоль) и трет-бутилхлордифенилсилана (326,52 мг, 1,2 ммоль) и перемешивали реакцию в течение 1 часа. СВЭЖХ показала, что осталось еще 20% исходных веществ. Затем снова добавляли имидазол (101,1 мг, 1,48 ммоль) и трет-бутилхлордифенилсилан (326,52 мг, 1,19 ммоль) и продолжали перемешивание в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали досуха, разбавляли ДХМ и отфильтровывали. Неочищенный продукт очищали на системе Biotage Isolera[®] (SiO₂, 50 г Ultra, PE/EtOAc, 20% EtOAc 2 об. кол., 20-100 10 об. кол., 100% 3 об. кол., затем EtOAc/MeOH, 0-10% MeOH 5 об. кол., 10% 3 об. кол.) с получением требуемых продуктов в виде бесцветного маслянистого вещества (0,59 г). Соотношение указанных в заголовке соединений составляло 9:1, и их использовали в таком виде на следующей стадии.

[(4E)-4-[[5-[3-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]фенил]-2-[(4-этоксифенил)метил]пиразол-3-ил]метилен]-3,3-диметилпиперидин-1-ил]-(3-хлорфенил)метанон *и* *[(4E)-4-[[5-[3-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]фенил]-1-[(4-этоксифенил)метил]пиразол-3-ил]метилен]-3,3-диметилпиперидин-1-ил]-(3-хлорфенил)метанон*
(соединение 179о и 179р)

LHMDS (0,44 мл, 0,440 ммоль, 1 М раствор в ТГФ) по каплям добавляли к раствору смеси соединений 179m и 179 (258,94 мг, 0,440 ммоль) в ТГФ (6 мл), охлажденному при минус 78 °С. После перемешивания в течение 30 минут проверяли образование аниона, гася реакцию смесь непосредственно D₂O и анализируя образец в помощью СВЭЖХ-МС. Реакционную смесь выдерживали при перемешивании в течение 1 часа при минус 78 °С. Вторая проверка показала отсутствие прогресса реакции, поэтому снова добавляли LHMDS (0,44 мл, 0,440 ммоль) и через 30 минут проводили третью проверку. Затем по каплям добавляли раствор 1-(3-хлорфенил)карбонил-3,3-диметилпиперидин-4-она (90 мг, 0,340 ммоль) в ТГФ (2 мл). Затем реакцию смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры. Смесь гасили водой, затем реакцию смесь разбавляли EtOAc. Органическую фазу отделяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и выпаривали растворитель с получением неочищенного желтого маслянистого вещества, которое очищали на системе Biotage Isolera[®] (SiO₂, 25 г, PE/EtOAc, 10% EtOAc 3 об. кол., 10-100% 20 об. кол., 100% 3 об. кол.) с получением указанных в заголовке продуктов (150 мг бесцветного липкого твердого вещества) в виде смеси требуемых продуктов (чистота 87%, соотношение по СВЭЖХ 87/13), которую использовали на следующей стадии.

(3-Хлорфенил)[(4E)-4-({3-[3-(гидроксиметил)фенил]-1H-пиразол-5-ил}метилен)-3,3-диметилпиперидин-1-ил]метанон

Раствор соединений 179o и 179p (75 мг, 0,110 ммоль) в ДХЭ (1 мл) охлаждали до 0°С и обрабатывали ТФК (1 мл, 13,07 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. После проверки СВЭЖХ-МС реакцию смесь нагревали при 60 °С в течение 2 часов. Добавляли 0,5 мл ТФК и нагревали реакцию смесь при кипении с обратным холодильником в течение 5 дней. Реакционную смесь

концентрировали досуха, разбавляли ДХМ, охлаждали до 0 °С и добавляли 1 н. раствор NaOH (2 мл). Отделяли органическую фазу. Водную фазу экстрагировали ДХМ (3х). Объединенные органические фазы сушили над Na₂SO₄ и выпаривали досуха с получением 64 мг желтого твердого вещества, которое очищали на системе Biotage Isolera (SiO₂, 10 г Ultra, PE/EtOAc, 10% EtOAc 3 об. кол., 10-100% 20 об. кол., 100% 3 об. кол.) с получением требуемого продукта (22,6 мг белого твердого вещества).

СВЭЖХ-МС [M+H]⁺ = 436,3

Пример 180

3-(5-{{(E)-[1-(3-Хлорбензоил)-3,3-диметилпиперидин-4-илиден]метил}-1Н-пиразол-3-ил)бензонитрил

3-[5-(Гидроксиметил)-2-[(4-метоксифенил)метил]пиразол-3-ил]бензолкарбонитрил и *3-[5-(гидроксиметил)-1-[(4-метоксифенил)метил]пиразол-3-ил]бензолкарбонитрил* (соединение 180a и 180b)

Раствор этил-5-(3-цианофенил)-1-[(4-метоксифенил)метил]пиразол-3-карбоксилата и этил-5-(3-цианофенил)-2-[(4-метоксифенил)метил]пиразол-3-карбоксилата (2 г, 5,53 ммоль, соединения 179c и 179d) в ТГФ (39,53 мл, 0,487 моль) обрабатывали раствором дигидрата хлорида кальция (1,23 г, 11,07 ммоль) в этаноле (39,53 мл), затем добавляли NaBH₄ (0,84 г, 22,14 ммоль) 3 порциями в течение 30 минут. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов. Реакционную смесь гасили, добавляя насыщенный водный раствор NH₄Cl, и разбавляли EtOAc. Реакционную смесь отфильтровывали. Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали досуха *in vacuo*. Неочищенный продукт (1,4 г белого пенистого вещества) использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

СВЭЖХ-МС: смесь указанных в заголовке продуктов (чистота 91%, соотношение 75/25) и 8% исходного вещества с $RT = 2,2$ мин.; 1H -ЯМР: смесь требуемых продуктов (соотношение 75/25) и исходного вещества (8%).

3-[5-(бромметил)-2-[(4-метоксифенил)метил]пиразол-3-ил]бензолкарбонитрил и *3-[5-(бромметил)-1-[(4-метоксифенил)метил]пиразол-3-ил]бензолкарбонитрил* (соединение 180с и 180d)

Раствор предварительно смешанных соединений 180а и 180b (1,6 г, 5,01 ммоль) в ДХМ (100 мл) обрабатывали трифенилфосфином (1,97 г, 7,52 ммоль) и тетрабромидом углерода (3,32 г, 10,02 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. Затем добавляли дополнительное количество PPh_3 (1 г, 1 экв.) и CBr_4 (1,7 г, 2 экв.) и перемешивали реакцию при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакционную смесь концентрировали досуха *in vacuo* и очищали неочищенный остаток на системе Biotage Isolera[®] (SiO_2 , 100 г Ultra, PE/EtOAc, 5% EtOAc 3 об. кол., 5-50% 15 об. кол., 50% 3 об. кол.) с получением двух продуктов и RT 2,07 (А) и 1,96 (В) мин., которые объединяли друг с другом. Получали 1 г белого твердого вещества. СВЭЖХ-МС: смесь региоизомеров в соотношении 75/25. 1H -ЯМР: указанные в заголовке продукты (смесь региоизомеров в соотношении 72/28). Смесь указанных продуктов использовали на следующей стадии.

Диэтил-}{3-(3-цианофенил)-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразол-5-ил}метил}фосфонат и диэтил-}{5-(3-цианофенил)-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразол-3-ил}метил}фосфонат (соединение 180е и 180f)

Триэтилфосфит (0,61 мл, 3,56 ммоль) добавляли к раствору соединения 180с и 180d (1 г, 2,62 ммоль) в толуоле (10,46 мл). Добавляли йодид калия (108,54 мг, 0,650 ммоль) и нагревали полученную суспензию при 120 °С на масляной бане (реагент солюбилизировался), и перемешивали реакцию в

течение 6 часов, затем снова добавляли реагенты (триэтилфосфит (0,61 мл, 3,56 ммоль) и йодид калия (108,54 мг, 0,650 ммоль) и продолжали перемешивание, пока проверка с помощью СВЭЖХ-МС не показала завершение реакции. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь выпаривали досуха *in vacuo* и очищали полученный неочищенный продукт на системе Biotage Isolera[®] (SiO₂, 50 г, ДХМ/EtOAc 0% EtOAc 3 об. кол., 0-100 20 об. кол., 100% 3 об. кол.) с получением 2 указанных в заголовке соединений, которые объединяли друг с другом с получением 1,82 г желтого маслянистого вещества, содержащего 2 региоизомера (СВЭЖХ-МС: соотношение 7/3) и триэтилфосфит. Полученный продукт снова очищали на системе Biotage Isolera[®] (SiO₂, 100 г Ultra, ДХМ/EtOAc, 0% EtOAc 1 об. кол., 0-100 15 об. кол., 100% 1 об. кол., затем EtOAc/MeOH, 0-10% MeOH 5 об. кол., 10% 3 об. кол.) с получением 2 продуктов, которые снова объединяли друг с другом с получением 0,41 г желтого маслянистого вещества. СВЭЖХ-МС: смесь указанных в заголовке продуктов (соотношение 68/32). Выделяли также 1,1 г бесцветного маслянистого вещества. СВЭЖХ-МС: смесь требуемого продукта с RT = 1,79 и триэтилфосфита. Последний продукт снова очищали на системе Biotage Isolera[®] (SiO₂, 100 г, PE/EtOAc, 0% EtOAc 3 об. кол., 0-100 20 об. кол., 100% 5 об. кол.) с получением требуемого продукта в виде бесцветного маслянистого вещества. Полученный продукт объединяли с полученной ранее смесью (1,01 г желтого маслянистого остатка) и использовали на следующей стадии. СВЭЖХ-МС: смесь указанных в заголовке продуктов (соотношение 72/28); ¹H-ЯМР: указанные в заголовке продукты (соотношение 72/28).

3-[5-[(E)-[1-(3-Хлорфенил)карбонил-3,3-диметилпиперидин-4-илиден]метил]-1-[(4-метоксифенил)метил]пирозол-3-ил]бензолкарбонитрил и 3-[5-[(E)-[1-(3-хлорфенил)карбонил-3,3-диметилпиперидин-4-илиден]метил]-2-[(4-

метоксифенил)метил]пирозол-3-ил]бензолкарбонитрил (соединение 180g и 180h)

Получали, исходя из смеси соединений 180e и 180f, способом, описанным для соединений 179o и p.

После очистки на системе Biotage Isolera[®] (SiO₂, 25 г, PE/EtOAc, 10%EtOAc 3 об. кол., 10-100% 20 об. кол., 100% 3 об. кол.) получали 98 мг (52%) указанных в заголовке продуктов в виде бесцветного липкого твердого вещества. СВЭЖХ-МС: смесь требуемых продуктов (соотношение 55/45); ¹H-ЯМР: смесь требуемых продуктов. Использовали на следующей стадии.

3-[5-[(E)-[1-(3-Хлорфенил)карбонил-3,3-диметилпиперидин-4-илиден]метил]-1H-пирозол-3-ил]бензолкарбонитрил

Получали способом, описанным для соединения из примера 179, но исходя из предварительно смешанных соединений 180g и 180h. После очистки неочищенного продукта на системе Biotage Isolera[®] (SiO₂, 10 г Ultra, PE/EtOAc, 10% EtOAc 3 об. кол., 10-80% 20 об. кол., 80% 3 об. кол.) получали указанный в заголовке продукт (39,7 мг белого порошка).

СВЭЖХ-МС [M+H]⁺ = 431,2

Пример 181

(3-Хлорфенил)[(4E)-3,3-диметил-4-{{3-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-пирозол-5-ил]метилен}пиперидин-1-ил]метанол

Этил-5-(6-метил-2-пиридил)-1H-пирозол-3-карбоксилат (соединение 181a)

Указанное в заголовке соединение получали из 1-ацетил-6-метилпиридина, следуя стадиям а и б получения соединения из примера 179.

Этил-1-[(4-метоксифенил)метил]-5-(6-метил-2-пиридил)пирозол-3-карбоксилат и этил-2-[(4-метоксифенил)метил]-5-(6-метил-2-пиридил)пирозол-3-карбоксилат (соединение 181b и 181c)

Указанные в заголовке соединения получали из соединения 181a способом синтеза, описанным выше для соединений 179c и 179d. Бесцветное маслянистое вещество (92,1%), 2:1 смесь региоизомеров (СВЭЖХ-МС).

[1-[(4-метоксифенил)метил]-5-(6-метил-2-пиридил)пиразол-3-ил]метанол и [2-[(4-метоксифенил)метил]-5-(6-метил-2-пиридил)пиразол-3-ил]метанол (соединение 181d и 181e)

Указанные в заголовке соединения получали из смеси соединений 181b и 181c способом синтеза, описанным выше для синтеза соединений 180a и 180b. Бесцветное маслянистое вещество (92,8%), 2:1 смесь региоизомеров (СВЭЖХ-МС).

2-[5-(Бромметил)-1-[(4-метоксифенил)метил]пиразол-3-ил]-6-метилпиридин и 2-[5-(бромметил)-2-[(4-метоксифенил)метил]пиразол-3-ил]-6-метилпиридин (соединение 181f и 181g)

Указанные в заголовке соединения получали из смеси соединений 181d и 181e способом синтеза, описанным выше для соединений 180c и 180d. Желтое маслянистое вещество в виде неочищенной смеси региоизомеров, содержащей также трифенилфосфин, но ее использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Диэтил-{[1-(4-метоксибензил)-3-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]метил}фосфонат и диэтил-{[1-(4-метоксибензил)-5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-пиразол-3-ил]метил}фосфонат (соединение 181h и 181i)

Указанные в заголовке соединения получали из смеси соединений 181f и 181g способом синтеза, описанным выше для соединений 180e и 180f. Бесцветное маслянистое вещество. Смесь 4:3 (СВЭЖХ-МС, ¹H-ЯМР) региоизомеров (выход 25%).

(3-Хлорфенил)-[(4E)-4-[[1-[(4-гидроксифенил)метил]-5-(6-метил-2-пиридил)пиразол-3-ил]метилен]-3,3-диметил-1-типеридил]метанон и (3-хлорфенил)-[(4E)-4-[[2-[(4-метоксифенил)метил]-5-(6-метил-2-

*пиридил)пиразол-3-ил]метилен]-3,3-диметил-1-пиперидил]метанон
(соединение 181j и 181k)*

Указанные в заголовке соединения получали из смеси соединений 181h и 181i способом синтеза, описанным выше для соединений 180g и 180h. Выход 33%. 1:1 смесь (СВЭЖХ-МС, ¹Н-ЯМР) региоизомеров (25%).

(3-Хлорфенил)[(4E)-3,3-диметил-4-{[3-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]метилен}пиперидин-1-ил]метанон

Указанное в заголовке соединение получали из смеси соединений 181j и 181k способом синтеза, описанным выше для соединения из примера 180. Белое твердое вещество. Выход 53%.

СВЭЖХ-МС [M+H]⁺ = 421,3

Пример 182

[(4E)-4-{[5-(3-Хлорфенил)-1H-пиразол-3-ил]метилен}-3,3-диметилпиперидин-1-ил](2,5-диметилфуран-3-ил)метанон
[5-(3-Хлорфенил)-1-[(4-метоксифенил)метил]пиразол-3-ил]метанол и [5-(3-хлорфенил)-2-[(4-метоксифенил)метил]пиразол-3-ил]метанол (соединение 182a и 182b)

Указанные в заголовке соединения получали из метил-5-(3-хлорфенил)-1H-пиразол-3-карбоксилата (доступного в продаже) способом синтеза, описанным выше для синтеза соединений 180a и 180b. Соединения 182a и 182b объединяли для использования на следующей стадии. Желтое твердое вещество (89%), 78:21 смесь региоизомеров (СВЭЖХ-МС, ¹Н-ЯМР).

*3-(Бромметил)-5-(4-хлорфенил)-1-[(4-метоксифенил)метил]пиразол и 5-(бромметил)-3-(3-хлорфенил)-1-[(4-метоксифенил)метил]пиразол
(соединение 182c и 182d)*

Указанные в заголовке соединения получали из смеси соединений 182a и 182b способом синтеза, описанным выше для соединений 180c и 180d.

Желтое липкое твердое вещество в виде 60:40 смеси региоизомеров (СВЭЖХ-МС). Использовали в таком виде на следующей стадии.

Диэтил-}{[3-(3-хлорфенил)-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразол-5-ил]метил}фосфонат и диэтил-}{[5-(3-хлорфенил)-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразол-3-ил]метил}фосфонат (соединение 182e и 182f)

Указанные в заголовке соединения получали из смеси соединений 182c и 182d способом синтеза, описанным выше для соединений 180e и 180f. Бесцветное маслянистое вещество в виде неопределенной смеси региоизомеров, использовали на следующей стадии.

(3-Хлорфенил)-[(4E)-4-[[5-(3-хлорфенил)-1-[(4-гидроксифенил)метил]пиразол-3-ил]метилен]-3,3-диметил-1-пиперидил]метанон и (3-хлорфенил)-[(4E)-4-[[5-(3-хлорфенил)-2-[(4-метоксифенил)метил]пиразол-3-ил]метилен]-3,3-диметил-1-пиперидил]метанон (соединение 182g и 182h)

Указанные в заголовке соединения получали из смеси соединений 182e и 182f способом синтеза, описанным выше для соединений 180g и 180h, но используя N-Вос-3,3-диметил-4-пиперидон. Бесцветное маслянистое вещество. Выход 33% в виде 1:1 смеси региоизомеров (СВЭЖХ-МС).

(4E)-4-[[3-(3-Хлорфенил)-1H-пиразол-5-ил]метилен]-3,3-диметилпиперидин (соединение 182i)

Раствор соединений 182g и 182h (116 мг, 0,222ммоль) в ДХЭ/ТФК 1/1 (4 мл) нагревали при 100 °С под микроволновым излучением в течение 15 минут. Реакционную смесь разбавляли ДХМ, охлаждали до 0 °С и медленно добавляли 2 н. раствор NaOH (10-15 мл). Органическую фазу отделяли. Водную фазу экстрагировали ДХМ (3х). Объединенные органические фазы сушили над Na₂SO₄ и выпаривали досуха с получением 68 мг желтого маслянистого остатка. Использовали на следующей стадии.

(3-Хлорфенил)[(4E)-3,3-диметил-4-{[3-(6-метилтиридин-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]метилен}пиперидин-1-ил]метанон

Указанное в заголовке соединение получали из соединения 182i способом синтеза, описанным выше для соединения из примера 126, используя 2,5-диметилфуран-3-карбоновую кислоту. Белое твердое вещество. Выход 53,89%.

СВЭЖХ-МС $[M+H]^+ = 424,3$

Пример 183

(3-Хлорфенил){(4E)-3,3-диметил-4-[(5-фенил-1,2-оксазол-3-ил)метилен]пиперидин-1-ил}метанон

Диэтил-[(5-фенил-1,2-оксазол-3-ил)метил]фосфонат (соединение 183a)

Триэтилфосфит (452,8 мг, 2,72 ммоль) добавляли к 3-(хлорметил)-5-фенил-1,2-оксазолу (388 мг, 2 ммоль, доступен в продаже), предварительно взвешенному в 2 мл пробирке для работы в микроволновой печи. Полученную суспензию нагревали при 120 °С на масляной бане и контролировали реакцию по СВЭЖХ-МС. Через 5 часов добавляли KI (83,1 мг, 0,501 ммоль) и нагревали реакционную смесь до 150 °С. Через 30 минут при указанной температуре реакционную смесь охлаждали, полученное неочищенное вещество очищали автоматизированной флэш-хроматографией (Horizon - Biotage[®], колонка SNAP 100 G), элюируя смесью ДХМ/EtOAc (от 100:0 до 75:25). После выпаривания растворителя досуха получали 503 мг бесцветного маслянистого вещества, которое затвердевало в холодильнике.

(3-Хлорфенил){(4E)-3,3-диметил-4-[(5-фенил-1,2-оксазол-3-ил)метилен]пиперидин-1-ил}метанон

LHMDS (1 M раствор в ТГФ) по каплям добавляли к раствору фосфоната 183a (108 мг, 0,36 ммоль) в ТГФ (1,8 мл), охлажденному при минус 70 °С. После перемешивания в течение 1 часа и 20 минут по каплям добавляли

раствор соединения 116b (75 мг, 0,28 ммоль) в ТГФ (0,9 мл). Затем реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при минус 70 °С и оставляли медленно нагреваться. Через 2 часа убирали охлаждающую баню и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи, и контролировали по СВЭЖ-МС. Реакцию гасили водой (0,5 мл), затем реакционную смесь разбавляли EtOAc (50 мл) и промывали водой (2 x 50 мл). Органическую фазу сушили (Na₂SO₄) и выпаривали растворитель с получением 149 мг маслянистого вещества. Неочищенное вещество очищали автоматизированной флэш-хроматографией (Horizon - Biotage[®], колонка SNAP KP-Sil 10 G), элюируя смесью петролейный эфир/EtOAc (от 95:5 до 70:30). После выпаривания растворителя получали 26 мг белого порошка.
СВЭЖХ-МС [M+H]⁺ = 407,2

Пример 184

(3-Хлорфенил)[(4E)-4-{{5-(3-хлорфенил)-1,3-оксазол-2-ил}метилен}-3,3-диметилпиперидин-1-ил]метанон

Диэтил-{{5-(3-хлорфенил)-1,3-оксазол-2-ил}метил}фосфонат (соединение 184a)

Получали из доступного в продаже 2-хлорметил-5-(3-хлорфенил)-1,3-оксазола, как описано для соединения 183a. После очистки автоматизированной колоночной хроматографией получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного маслянистого вещества (73,8%).

(3-Хлорфенил)[(4E)-4-{{5-(3-хлорфенил)-1,3-оксазол-2-ил}метилен}-3,3-диметилпиперидин-1-ил]метанон

Получали способом синтеза, описанным выше для соединения из примера 183. Белый порошок (14,2%).

СВЭЖХ-МС [M+H]⁺ = 441,2

Пример 185

3-Хлорфенил[(4E)-4-{[5-(3-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]метилен}-3,3-диметилпиперидин-1-ил]метанон

Диэтил-{[5-(3-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]метил}фосфонат
(соединение 185a)

Получали из доступного в продаже 3-хлорметил-5-(3-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазола, как описано для соединения 183a. После очистки автоматизированной колоночной хроматографией получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного маслянистого вещества (85%).

3-Хлорфенил[(4E)-4-{[5-(3-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]метилен}-3,3-диметилпиперидин-1-ил]метанон

Получали способом синтеза, описанным выше для соединения из примера 183. Белый порошок (40,4%).

СВЭЖХ-МС $[M+H]^+ = 442,2$

Пример 186

3-Хлорфенил[(4E)-4-{[5-(3-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]метилен}-3,3-диметилпиперидин-1-ил]метанон

Диэтил-{[5-(3-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]метил}фосфонат
(соединение 186a)

Получали из доступного в продаже 2-хлорметил-5-(3-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазола, как описано для соединения 183a. После очистки автоматизированной колоночной хроматографией получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного маслянистого вещества (68%).

3-Хлорфенил[(4E)-4-{[5-(3-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]метилен}-3,3-диметилпиперидин-1-ил]метанон

Получали способом синтеза, описанным выше для соединения из примера 183. Белый порошок (43,6%).

СВЭЖХ-МС $[M+H]^+ = 442,2$

Пример 187

*(3-Хлорфенил)[(4E)-4-(3-циклогексилпроп-2-ин-1-илиден)-3,3-диметилпиперидин-1-ил]метанон
трет-бутил-(4E)-4-(бромметилен)-3,3-диметилпиперидин-1-карбоксилат
(соединение 187a)*

Перемешанную суспензию бромметил(трифенил)фосфония бромида (2,014 г, 4,62 ммоль) в ТГФ (12 мл) охлаждали до минус 15 °С и обрабатывали LHMDS (4,62 мл, 4,62 ммоль). Перемешивание продолжали в течение 15 минут, затем медленно добавляли раствор трет-бутил-3,3-диметил-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (1 г, 4,4 ммоль) в ТГФ (10 мл). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили водой, затем разбавляли EtOAc. Органическую фазу отделяли, промывали водой (3х), насыщенным соевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Неочищенный остаток (1,6 г) очищали на системе Biotage Isolera[®] (SiO₂, 100г, PE/EtOAc, 0% EtOAc 3 об. кол., 0-20% 15 об. кол., 20% 3 об. кол.) с получением 140 мг указанного в заголовке продукта в виде бесцветного маслянистого вещества, которое использовали на следующей стадии.

трет-бутил-(4E)-4-(3-циклогексилпроп-2-инилиден)-3,3-диметилпиперидин-1-карбоксилат (соединение 187b)

Раствор этинилциклогексана (0,07 мл, 0,51 ммоль) в ДМФА (2,5 мл, 0,032 моль), охлажденный до минус 78 °С, обрабатывали *n*-BuLi (0,37 мл, 0,590 ммоль) и перемешивали при минус 78 °С в течение 1 часа. Добавляли триизопропилборат (0,13 мл, 0,55 ммоль) и продолжали перемешивание при минус 78 °С в течение 2 часов. После нагревания до комнатной температуры (30 минут) полученный раствор добавляли к перемешанному раствору соединения 187a (120 мг, 0,39 ммоль) и Pd Тетракис (45,58 мг, 0,040 ммоль)

в диэтиловом эфире (5 мл, 0,048 моль). Добавляли CuI (7,5 мг, 0,040 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 80 °С в течение 4 часов. Через 3 часа реакционную смесь разбавляли EtOAc и водой. Органическую фазу отделяли. Водную фазу снова экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Неочищенный коричневый остаток (183 мг) очищали на системе Biotage Isolera[®] (SiO₂, 25 г Ultra, PE/EtOAc, 5% EtOAc 3 об. кол., 5-20% 20 об. кол., 20% 3 об. кол.) с получением 38 мг указанного в заголовке продукта в виде липкого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии.

(4E)-4-(3-циклогексилпроп-2-инилиден)-3,3-диметилпиперидин (соединение 187с)

Раствор *трет*-бутил-(4E)-4-(3-циклогексилпроп-2-инилиден)-3,3-диметилпиперидин-1-карбоксилата (соединение 187b, 38 мг, 0,110 ммоль) в ДХМ (1 мл), охлажденный до 0 °С, обрабатывали ТФК (0,1 мл, 0,110 ммоль), затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Отделяли органическую фазу. Водный слой экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и выпаривали с получением 22,6 мг желтого маслянистого вещества. Использовали на следующей стадии.

(3-Хлорфенил)[(4E)-4-(3-циклогексилпроп-2-ин-1-илиден)-3,3-диметилпиперидин-1-ил]метанон

Раствор соединения 187с (26,61 мг, 0,120 ммоль) и ТЭА (0,03 мл, 0,230 ммоль) в ДХМ (1 мл) обрабатывали 3-хлорбензоилхлоридом (0,02 мл, 0,150 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли ДХМ, промывали 1 н. раствором HCl, насыщенным соевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Неочищенный остаток (65 мг) очищали на системе Biotage Isolera[®] (SiO₂, 10

г, PE/EtOAc, 5% EtOAc 3 об. кол., 5-30% 15 об. кол., 30% 3 об. кол.) с получением требуемого продукта в виде желтого липкого твердого вещества. СВЭЖХ-МС показала, что указанный в заголовке продукт не является чистым и содержит 5% 3-хлорбензойной кислоты. Поэтому его растворяли в ДХМ и промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Органическую фазу сушили и концентрировали с получением 25 мг требуемого продукта в виде желтого липкого твердого вещества. Следующая СВЭЖХ-МС показала, что чистота образца составляет 75%. Затем соединение снова очищали на системе Biotage Isolera[®] (SiO_2 , 10 г, PE/EtOAc, 5% EtOAc 3 об. кол., 5-30% 15 об. кол., 30% 3 об. кол.). Получали 9,3 мг требуемого продукта в виде желтого липкого твердого вещества.

СВЭЖХ-МС $[\text{M}+\text{H}]^+ = 370,3$

Пример 188

(3-Хлорфенил){(4E)-4-[3-(4-хлорпиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}метанон

Получали из соединения 116с способом, описанным выше для соединения из примера 116, используя 2-йод-4-хлорпиридин вместо 3-йодбензонитрила. Липкое твердое вещество (42,8%)

СВЭЖХ-МС $[\text{M}+\text{H}]^+ = 399$

Пример 189

(3-Хлорфенил)[(4E)-3,3-диметил-4-{3-[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]проп-2-ин-1-илиден}пиперидин-1-ил]метанон

Получали из соединения 116с способом, описанным выше для соединения из примера 116, используя 2-йод-6-трифторметилпиридин вместо 3-йодбензонитрила. Грязновато-белое твердое вещество (43,9%).

СВЭЖХ-МС $[\text{M}+\text{H}]^+ = 433,2$

Пример 190

(3-Хлорфенил){(4E)-4-[3-(6-метоксипиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}метанон

Получали из соединения 116с способом, описанным выше для соединения из примера 116, используя 2-бром-6-метоксипиридин вместо 3-йодбензонитрила. Желтое маслянистое вещество (47%)

СВЭЖХ-МС $[M+H]^+ = 395,3$

Пример 191

(3-Хлорфенил){(4E)-4-[3-(3-гидроксифенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}метанон

трет-бутил-(4E)-4-[3-(3-гидроксифенил)проп-2-инилиден]-3,3-диметилпиперидин-1-карбоксилат (соединение 190а)

Получали, исходя из соединения 1а, способом, описанным выше для соединения из примера 1 и заменяя 2-бром-6-метилпиридин на 3-йодфенол. Оранжевое маслянистое вещество (выход 31,8%).

3-[(3E)-3-(3,3-Диметил-4-пиперидилиден)проп-1-инил]фенол (соединение 191b)

Получали, исходя из соединения 190а, способом, описанным выше для соединения 3а. Светло-коричневое твердое вещество, которое использовали без дополнительной очистки.

(3-Хлорфенил){(4E)-4-[3-(3-гидроксифенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}метанон

Получали, исходя из соединения 191b, посредством ацилирования с использованием 3-хлорбензоилхлорида в ДХМ/ТЭА. Светло-желтое маслянистое вещество (57%).

СВЭЖХ-МС $[M+H]^+ = 380,26$

Пример 192

[(4E)-3,3-Диметил-4-(3-фенилпроп-2-ин-1-илиден)пиперидин-1-ил](фенил)метанон

[(3E)-3-(3,3-Диметил-4-пиперидилиден)проп-1-инил]-триметилсилан
(соединение 192a)

Получали так, как описано для соединения 3a, но исходя из соединения 1a и нагревая при кипении с обратным холодильником в течение 2 часов. Использовали на следующей стадии без дополнительной очистки после обычного выделения продукта.

[(4E)-3,3-Диметил-4-(3-триметилсилилпроп-2-инилиден)-1-пиперидил]-фенилметанон (соединение 192b)

Раствор бензоилхлорида (171,7 мг, 1,22 ммоль, 1,30 экв., 0,1418 мл), соединения 192a (208 мг, 0,9395 ммоль, 208 мг) и DIPEA (242,8 мг, 1,88 ммоль, 2 экв., 0,327 мл) в хлороформе, не содержащем этанола (10 мл), перемешивали в течение 3 часов. Реакционную смесь промывали водой, сушили над Na₂SO₄ и выпаривали растворитель досуха с получением неочищенного вещества, которое дважды очищали автоматизированной флэш-хроматографией (Isolera-Dalton[®]), картридж SNAP25, элюируя градиентом EtOAc/PE от 0:1 до 3:7, с получением 118 мг указанного в заголовке соединения, содержащего также небольшое количество десилилированного продукта, но использовали в таком виде на следующей стадии.

[(4E)-3,3-Диметил-4-(3-фенилпроп-2-ин-1-илиден)пиперидин-1-ил](фенил)метанон

Получали так, как описано для соединения из примера 116, но исходя из соединения 192b и используя йодбензол вместо 3-йодбензонитрила (60%).

СВЭЖХ-МС [M+H]⁺ = 330,29

Пример 193

3-[(3E)-3-{1-[(2,5-Диметилфуран-3-ил)карбонил]-3,3-диметилпиперидин-4-илиден}проп-1-ин-1-ил]бензонитрил
(2,5-Диметил-3-фурил)-[(4E)-3,3-диметил-4-(3-триметилсилилпроп-2-инилиден)-1-пиперидил]метанон (соединение 193a)

Получали так, как описано для соединения 192b, но используя 2,5-диметилфуран-3-карбонилхлорид. Использовали на следующей стадии после очистки.

3-[(3E)-3-{1-[(2,5-Диметилфуран-3-ил)карбонил]-3,3-диметилпиперидин-4-илиден}проп-1-ин-1-ил]бензонитрил

Получали так, как описано для соединения из примера 116, но исходя из соединения 193a (58,7%).

СВЭЖХ-МС $[M+H]^+ = 373,32$

Пример 194

{(4E)-4-[3-(3-Хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}(фенил)метанон

Получали так, как описано для соединения из примера 116, но исходя из соединения 192b и заменяя 3-йодбензонитрил на 3-хлорйодбензол (40%).

СВЭЖХ-МС $[M+H]^+ = 364,32$

Пример 195

3-{(3E)-3-[3,3-Диметил-1-(3-метилбензоил)пиперидин-4-илиден]проп-1-ин-1-ил}бензонитрил

трет-бутил-(4E)-4-[3-(3-цианофенил)проп-2-инилиден]-3,3-диметилпиперидин-1-карбоксилат (соединение 195a)

Получали, исходя из соединения 1а, способом, описанным выше для соединения из примера 1 и заменяя 2-бром-6-метилпиридин на 3-йодбензонитрил. Желтое липкое твердое вещество (75%).

*3-[(3E)-3-(3,3-Диметил-4-пиперидилиден)проп-1-инил]бензонитрил
(соединение 195b)*

Получали способом, описанным выше для соединения 3а, и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Желтое липкое твердое вещество.

3-{(3E)-3-[3,3-Диметил-1-(3-метилбензоил)пиперидин-4-илиден]проп-1-ин-1-ил}бензонитрил

Синтезировали так, как описано для соединения из примера 126, но исходя из соединения 195b и используя 3-метилбензойную кислоту вместо 3-гидроксibenзойной кислоты. Бесцветное маслянистое вещество.

СВЭЖХ-МС $[M+H]^+ = 369,3$

Пример 196

3-{(3E)-3-[1-(3-метоксибензоил)-3,3-диметилпиперидин-4-илиден]проп-1-ин-1-ил}бензонитрил

Синтезировали ацилированием соединения 195b с использованием 3-метоксибензоилхлорида. Желтое липкое твердое вещество.

СВЭЖХ-МС $[M+H]^+ = 385,3$

Пример 197

*(4E)-4-{3-[3-(Гидроксиметил)фенил]проп-2-ин-1-илиден}-3,3-диметил-
N-(6-метилпиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксамид
трет-бутил-(4E)-4-[3-[3-(гидроксиметил)фенил]проп-2-инилиден]-3,3-
диметилпиперидин-1-карбоксилат (соединение 197a)*

Получали из соединения 1а способом, описанным в настоящем документе для соединения 3а, но используя 3-йод-2-гидроксиметилбензол вместо 6-метил-2-бромпиридина.

[3-[(3E)-3-(3,3-Диметил-4-пиперидилиден)проп-1-инил]фенил]метанол

Из соединения 197а способом, описанным для соединения 3а. Желтое маслянистое вещество. Использовали на следующей стадии.

(4E)-4-{3-[3-(Гидроксиметил)фенил]проп-2-ин-1-илиден}-3,3-диметил-N-(6-метилпиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксамид

Получали так, как описано выше для соединения из примера 129, но исходя из соединения 197b. Белое твердое вещество (19,8%).

СВЭЖХ-МС $[M+H]^+ = 390,4$

Пример 198

(3-Хлорфенил){(4E)-4-[4-(3-хлорфенил)бут-3-ин-2-илиден]-3,3-дифторпиперидин-1-ил}метанон

трет-бутил-3,3-дифтор-4-[метокси(метил)карбамоил]пиперидин-1-карбоксилат (соединение 198а)

Смесь 3,3-дифтор-1-[(2-метил-2-пропанил)окси]карбонил}-4-пиперидинкарбоновой кислоты (492 мг, 1,85 ммоль), N-метоксиметанамина гидрохлорида (416,12 мг, 4,27 ммоль) и НАТУ (1058 мг, 2,78 ммоль) в ДМФА (6,28 мл) обрабатывали DIPEA (1,55 мл, 8,9 ммоль) и затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем смесь разбавляли EtOAc, промывали 1 н. раствором HCl, насыщенным водным раствором NaHCO₃, насыщенным соевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали досуха *in vacuo*. Неочищенное вещество очищали на системе Biotage Isolera[®] (SiO₂, 50 г, PE/EtOAc, 5% EtOAc 3 об. кол., 5-50% 15 об. кол., 50% 3 об. кол.) с получением 540 мг (94,4%)

требуемого продукта в виде бледно-желтого маслянистого вещества, которое использовали на следующей стадии.

трет-бутил-4-ацетил-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилат (соединение 198b)

Раствор соединения 198a (540 мг, 1,58 ммоль) в ТГФ (5,2 мл), охлажденный до минус 78 °С, медленно обрабатывали метилмагнийбромидом (6,76 мл, 9,46 ммоль) (1,4 М раствор в смеси толуол/ТГФ). Реакционную смесь нагревали до 0 °С и перемешивали в течение 30 минут. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, затем выливали в воду. Отделяли органическую фазу. Водную фазу экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали на системе Biotage Isolera[®] (SiO₂, 50 г, PE/EtOAc, 5% EtOAc 3 об. кол., 5-50% 15 об. кол., 50% 3 об. кол.) с получением требуемого продукта в виде бесцветного маслянистого вещества. 410 мг (98,7%).

трет-бутил-4-[3-(3-хлорфенил)-1-гидрокси-1-метилпроп-2-инил]-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилат (соединение 198c), смесь диастереоизомеров

Этилмагнийбромид (1,14 мл, 3,43 ммоль) (3 М раствор в Et₂O) обрабатывали раствором 1-хлор-3-этинилбензола (0,38 мл, 3,11 ммоль) в ТГФ (6 мл). Смесь перемешивали при 85-95 °С в течение 2 часов. Раствор охлаждали до комнатной температуры и через шприц добавляли к раствору соединения 198b (410 мг, 1,56 ммоль) в ТГФ (16 мл), охлажденному до минус 10 °С. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем реакционную смесь гасили, добавляя насыщенный водный раствор NH₄Cl, и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали на системе Biotage

Isolera[®] (SiO₂, 100 г, PE/EtOAc, 10% EtOAc 3 об. кол., 10-50% 10 об. кол., 50% 3 об. кол.) с получением 396 мг указанного в заголовке продукта в виде смеси диастереоизомеров. Бледно-желтое липкое твердое вещество.

трет-бутил-4-[3-(3-хлорфенил)-1-метилпроп-2-инилиден]-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилат (соединение 198d), смесь E/Z

Смесь соединения 198с (544 мг, 1,36 ммоль) и реагента Бургесса (518,72 мг, 2,18 ммоль) в ТГФ (13,63 мл) нагревали при 60 °С в течение 1,5 часа, затем 1 час при комнатной температуре. Добавляли еще 260 мг реагента Бургесса (0,8 экв.) и перемешивали реакционную смесь при 60 °С в течение 30 минут. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в воду и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Неочищенный продукт, 830 мг, очищали на системе Biotage Isolera[®] (SiO₂, 50 г, PE/EtOAc, 0% EtOAc 3 об. кол., 0-20% 15 об. кол., 20% 3 об. кол.) с получением двух фракций: продукта А, 33 мг желтого маслянистого вещества (RT 2,74 мин.), требуемый региоизомер, E-диастереоизомер, который использовали на следующей стадии; продукта В, 112 мг желтого маслянистого вещества (RT 2,56 и 2,61 мин., соотношение 3/7), смесь Z-диастереомера; а также нежелательного региоизомера *трет-бутил-4-[3-(3-хлорфенил)-1-метилпроп-2-инил]-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилата*.

(4E)-4-[3-(3-Хлорфенил)-1-метилпроп-2-инилиден]-3,3-дифторпиперидин (соединение 198 e)

Получали из E-изомера соединения 198d способом, описанным выше для соединения 3а.

(3-Хлорфенил){(4E)-4-[4-(3-хлорфенил)бут-3-ин-2-илиден]-3,3-дифторпиперидин-1-ил}метанол

Раствор 3-хлорбензойной кислоты (15,89 мг, 0,100 ммоль), НОВТ (13,72 мг, 0,100 ммоль), EDC (15,76 мг, 0,100 ммоль) и ТЭА (0,02 мл, 0,160 ммоль) в ДМФА (0,5 мл) перемешивали в течение 15 минут при комнатной температуре. Затем добавляли раствор (4E)-4-[4-(3-хлорфенил)бут-3-ин-2-илиден]-3,3-бис(флуоранил)пиперидина (соединение 198e, 22 мг, 0,080 ммоль) в ДМФА (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре, пока СВЭЖХ-МС не показала, что реакция завершена. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали 1 н. раствором HCl, насыщенным водным раствором NaHCO₃, насыщенным соевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали на системе Biotage Isolera[®] (SiO₂, 10 г, PE/EtOAc, 0% EtOAc 3 об. кол., 0-40% 10 об. кол., 40% 3 об. кол.) с получением требуемого продукта в виде желтого липкого маслянистого вещества (18 мг).

СВЭЖХ-МС [M+H]⁺ = 420,2

Пример 199

(3-Хлорфенил){(4Z)-4-[4-(3-хлорфенил)бут-3-ин-2-илиден]-3,3-дифторпиперидин-1-ил}метанол

Указанное в заголовке соединение получали способом, описанным в настоящем документе для синтеза соединения из примера 198 на последних двух стадиях, но исходя из смеси Z-изомера соединения 198d и трет-бутил-4-[3-(3-хлорфенил)-1-метилпроп-2-инил]-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилата. После очистки получали коричневое липкое твердое вещество (23 мг).

СВЭЖХ-МС [M+H]⁺ = 420,2

Пример 200

3-[(3E)-3-{1-[(2,5-Диметилфуран-3-ил)карбонил]-3,3-диметилпиперидин-4-илиден}проп-1-ин-1-ил]-5-фторбензонитрил

Получали так, как описано для соединения из примера 116, но исходя из соединения 193а, посредством приведения его во взаимодействие с 3-фтор-5-йодбензонитрилом (57%).

СВЭЖХ-МС $[M+H]^+ = 391,33$

Пример 201

(3-Хлорфенил){(4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-дифторпиперидин-1-ил}метанон

(4E)-4-[3-(3-Хлорфенил)проп-2-инилиден]-3,3-дифторпиперидин (соединение 201а)

Посредством реакции соединения из примера 8, как описано для соединения 3а, получали указанное в заголовке соединение и использовали его без дополнительной очистки на следующей стадии. Желтое маслянистое вещество.

(3-Хлорфенил){(4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-дифторпиперидин-1-ил}метанон

Получали из соединения 201а способом, описанным для соединения из примера 126, но приводя во взаимодействие 3-хлорбензойную кислоту с соединением 201а. Бежевое твердое вещество. Выход 17,17%.

СВЭЖХ-МС $[M+H]^+ = 406,1$

Пример 202

{(4E)-4-[3-(3-Хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-дифторпиперидин-1-ил}{4-метоксипиперидин-2-ил}метанон

Получали из соединения 201a способом, описанным для соединения из примера 126, но приводя во взаимодействие 4-метоксипиридин-2-карбоновую кислоту с соединением 201a. Выход 68%.

СВЭЖХ-МС $[M+H]^+ = 403,2$

Биологический анализ

Получали стабильно трансфицированные клеточные линии, используя индуцибельные векторы экспрессии, кодирующие человеческий рецептор mGlu₅, с использованием регулируемой тетрациклином системы экспрессии (система T-RExTM, Invitrogen, Life Technologies). Открытую рамку считывания (ORF) человеческого mGluR₅, содержащую стоп-кодон, клонировали в вектор pcDNA4/TO/мус-HisTM A, несущий TetO2. Сайтом вставки был HindIII-PstI для рецепторов mGluR₅. Затем полученные конструкции трансфицировали в клеточную линию T-REx CHOTM по протоколу FuGENE (Roche); клеточная линия CHO T-RExTM стабильно экспрессирует репрессор Tet (из плазмиды pcDNA6/TR) с селекцией по бластицидину, 10 мкг/мл. Стабильные клоны получали посредством селекции с зеоцином, 1 мг/мл, и выдерживания в среде ULTRA CHO (LONZA), дополненной диализированным FBS, зеоцином, бластицидином, при 37 °C в атмосфере 5% CO₂. Экспрессию рецепторов h-mGluR₅ дерепрессировали, используя 1 мкг/мл тетрациклина, за 18 часов до начала эксперимента, и экспрессию рецепторов h-mGluR₅ дерепрессировали, используя, соответственно, 3 нг/мл и 10 нг/мл тетрациклина, за 18 часов до начала экспериментов флуоресценции с кальцием.

Анализ радиолигандного связывания в клонированном подтипе

человеческого рецептора mGluR₅

Аффинность у трансмембранного метаботропного рецептора глутамата клонированного человеческого mGluR₅ оценивали в соответствии со способами, предложенными автором (Anderson *et al.*, *J Pharmacol. Exp. Ther.*, (2002), том 303(3), сс. 1044-51), с небольшими изменениями. Клонированный человеческий mGluR₅ получали повторным суспендированием клеток CHO T-REx h-mGluR₅ (50 мкг/лунка) в 20 мМ HEPES, 2 мМ MgCl₂, 2 мМ CaCl₂, pH 7,4, которые затем инкубировали в конечном объеме 1 мл в течение 60 минут при 25 °С с 4 нМ [³H]МРЕР в отсутствие или в присутствии конкурирующих лекарственных средств. Неспецифическое связывание определяли в присутствии 10 мкМ МРЕР. Инкубацию останавливали добавлением холодного буфера Tris с pH 7,4 и быстрой фильтрацией через фильтры Filtermat 1204-401 (Perkin Elmer), предварительно обработанные 0,2% полиэтиленимином. Затем фильтры промывали холодным буфером и считывали радиоактивность, задержанную на фильтрах, с помощью жидкостно-сцинтилляционной спектрометрии (Betaplate 1204 BS-Wallac).

Результаты

K_i аффинности соединений, согласно настоящему изобретению, к человеческим рецепторам mGlu₅ составляет от 0,1 до 1000 нМ. Например и в частности, соединения 31, 34, и 48 имеют K_i 2,93, 0,99 и 2,44 нМ, соответственно.

Выборочные данные связывания, выраженные как K_i (нМ), для некоторых перспективных соединений, полученных в соответствии с настоящим изобретением, представлены в Таблице 3.

Измерение флуоресценции с кальцием

Клетки высевали в 96-луночные планшеты с черными стенками и прозрачным дном с плотностью 80000 клеток/лунка в среде RPMI (без

фенолового красного, без L-глутамин; Gibco LifeTechnologies, штат Калифорния), дополненной 10% диализированным FBS. После 18-часовой инкубации с тетрациклином клетки нагружали 2 мМ Ca^{2+} -чувствительного флуоресцентного красителя Fluo-4/AM (Molecular Probes) в сбалансированном солевом растворе Хэнкса (HBSS, Gibco LifeTechnologies, штат Калифорния) с 20 мкМ Nерес (Sigma) и 2,5 мМ пробенецида (Sigma), в течение 1 часа при 37 °С. Клетки три раза промывали HBSS для удаления внеклеточного красителя. Сигналы флуоресценции измеряли с помощью флуоресцентного микропланшет-ридера Flexstation III (Molecular Devices) с интервалами отбора проб по 1,5 с в течение 60 с.

Силу антагониста определяли с используемого EC_{80} квисквалата, применяемого в качестве агониста, а усиление активации mGlu₅ определяли с использованием EC_{20} агониста (квисквалата или глутамата). Соединения наносили за 10 минут до нанесения агониста.

Активность отрицательного аллостерического модулятора (выраженная как IC_{50}) и активность положительного аллостерического модулятора (выраженная как EC_{50}) соединений, согласно настоящему изобретению, в отношении рецепторов mGlu₅ составляет от 0,1 до 1000 нМ. Например и в частности, соединения 31 и 48 имеют IC_{50} 13,5 и 2,02 нМ, соответственно, а соединение 34 имеет EC_{50} 107,2 нМ.

Определение кратности изменения кривой агониста.

Эффективность РАМ оценивали посредством построения кривой ответной концентрации агониста в присутствии рассматриваемых соединений. Соединения в фиксированной концентрации (0,01, или 0,1, или 1 мкМ), наносили за 10 минут до инкубации агониста (квисквалата или глутамата) на дозозависимой кривой. Кратность изменения определяли как отношение кривых EC_{50} агониста в присутствии и в отсутствие экспериментального

соединения. Выборочные кратности изменения для некоторых перспективных соединений, полученных в соответствии с настоящим изобретением, представлены в Таблице 5. Например и в частности, соединение 34 имеет кратность изменения 2,7.

Для анализов связывания, анализов с кальцием и анализов изменения кратности соединения растворяли в ДМСО или в деминерализованной воде в соответствии с их растворимостью. Все указанные дозы являются дозами соответствующих солей или оснований.

Статистический анализ.

Кривые ингибирования экспериментальных соединений с использованием клонированных подтипов mGluR₅ определяли анализом нелинейной регрессии с помощью программного обеспечения Prism 4.0 (Graphpad, Сан-Диего, штат Калифорния). С помощью указанной программы оценивали значения IC₅₀ и угловые коэффициенты псевдо-Хилла. Значения для константы ингибирования, K_i, рассчитывали по уравнению $K_i = IC_{50} / (1 + [L] / K_d)$, где [L] является концентрацией радиолиганда, и K_d является равновесной константой диссоциации комплекса радиолиганд-рецептор (Cheng *et al.*, *Biochem. Pharmacol.* (1973), том 22, сс. 3099–3108). Активность выборочных отрицательных аллостерических модуляторов, выраженная как IC₅₀ (нМ), для некоторых перспективных соединений, полученных в соответствии с настоящим изобретением, представлена в Таблице 4.

Активность выборочных положительных аллостерических модуляторов, выраженная как EC₅₀ (нМ), и кратность изменения для некоторых перспективных соединений, полученных в соответствии с настоящим изобретением, представлены в Таблице 5.

Влияние на цистометрию у крыс, находящихся в сознании.

Использовали самцов крыс Спрага-Дуули [CrI:CD(SD) IGS BR] с массой тела 300-400 г, которых приобретали у компании Charles River, Италия. Животных содержали со свободным доступом к пище и воде и выдерживали на принудительном цикле 12 часов освещения/12 часов темноты при температуре 22-24°C, за исключением периода эксперимента. Для количественного определения уродинамических параметров у крыс, находящихся в сознании, проводили цистометрографические исследования в соответствии с ранее описанным способом (Guarneri *et al.*, Pharmacol. Res., том 24, № 2, сс. 175-187, 1991).

Вкратце, крыс анестезировали внутрибрюшинным введением 3 мл/кг раствора эквипензина (пентобарбитал 30 мг/кг и хлоральгидрат 125 мг/кг) и укладывали в положении лежа на спине. Делали срединный разрез выбритой и вымытой брюшной стенки длиной приблизительно 10 мм. Осторожно освобождали мочевой пузырь от приросших тканей, опустошали, а затем канюлировали через разрез в теле мочевого пузыря, используя полиэтиленовую канюлю (внутренний диаметр 0,58 мм, внешний диаметр 0,96 мм), который перманентно сшивали шелковой нитью. Конец канюли выводили наружу через подкожный канал в задней лопаточной области, где ее соединяли с пластиковым адаптером во избежание риска отрыва животным. Для испытания лекарственного средства крыс использовали через один день после имплантации.

В день эксперимента крыс помещали в модифицированные клетки Больмана, т.е. камеры для иммобилизации, которые являются достаточно большими для того, чтобы крысы принимали обычную скорченную позу, но достаточно узкими для предотвращения переворачивания. После периода стабилизации в течение приблизительно 20 минут, свободный конец канюли мочевого пузыря соединяли через Т-образную трубку с преобразователем

давления (Statham P23XL) и перистальтическим насосом (Gilson Minipuls 2) для непрерывной инфузии теплого (37 °С) солевого раствора в мочевой пузырь с постоянной скоростью 0,1 мл/мин. Сигнал внутрисветного давления во время инфузии солевого раствора в мочевой пузырь (цистометрограмму) непрерывно записывали на полиграфе (Rectigraph-8K San-ei с усилителем VM614/2 компании Biomedica Mangoni) или хранили на ПК с помощью системы сбора данных (PowerLab, программное обеспечение Chart 4, AD Instruments). На основании цистометрограммы оценивали объемную емкость мочевого пузыря (BVC). BVC (в мл) определяют как объем солевого раствора, введенного в мочевой пузырь, который необходим для инициации сокращения детрузора с последующим мочеиспусканием. Исходное значение BVC оценивали как среднее значение показателей, наблюдаемых на цистометрограммах, записанных в первоначальном периоде, составляющем 30-60 минут. В этот момент анализа инфузию прерывали и перорально вводили экспериментальные соединения через желудочный зонд. Снова начинали наполнение мочевого пузыря и оценивали изменение BVC относительно средних значений, полученных по цистометрограммам, наблюдаемым в течение 1, 2 и 3 часов после лечения. Соединения вводили в объеме 2 мл/кг. Группам контрольных животных вводили такое же количество носителя, соответствующего раствору 0,5% метоцела в воде.

В данных экспериментальных условиях измерение BVC эквивалентно измерению временного интервала между мочеиспусканиями.

Статистический анализ.

Каждая экспериментальная группа состояла из 4-11 животных. Все данные выражали как среднее значение \pm стандартное отклонение. Также оценивали процентное изменение BVC относительно исходного значения и значение Δ

(разность в мл) BVC (BVC во время «х» минус исходное значение) для каждой крысы/в каждый момент времени.

Статистический анализ значений BVC, а также значений Δ проводили с помощью программного обеспечения S.A.S./STAT версии 6.12. Разность между эффектом носителя и активного лечения оценивали по значениям Δ BVC, а разность между значениями в разное время по сравнению с исходными значениями оценивали по первоначальным данным BVC.

Результаты.

Активность соединений, согласно настоящему изобретению, и эталонного стандарта, выраженная как MED (т.е. минимально эффективная доза, которая вызывает статистически значимое увеличение объемной емкости мочевого пузыря), представлена в Таблице 6.

Испытание распознавания нового объекта у мышей.

Запоминание нового объекта оценивали в ходе трех сеансов. Данное испытание основано на врожденной склонности мышей к приоритетному изучению незнакомых объектов, а не знакомых объектов. Испытание проводили на площадке в «открытом поле». За 24 часа до обучения проводили ознакомление самцов мышей C57/BL/6J возрастом 5 недель с площадкой в течение 10 минут (сеанс 1).

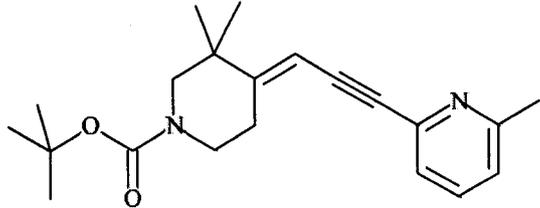
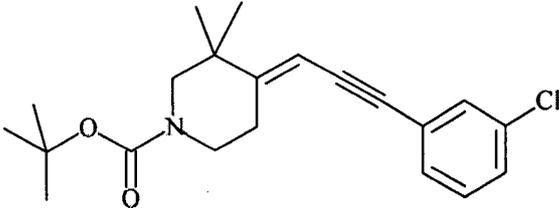
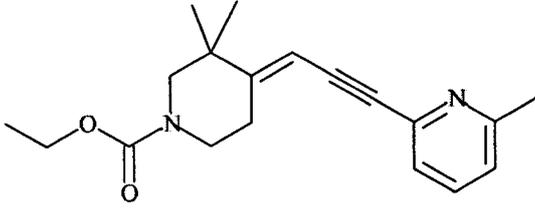
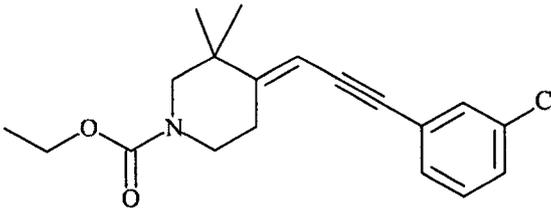
Во время обучения мышам внутрибрюшинно вводили носитель или экспериментальное соединение и через 30 минут давали им 5 минут на изучение двух одинаковых объектов (A+A, сеанс 2). Долговременное запоминание объекта оценивали через 24 часа после завершения обучения, во время которого мышам давали 5 минут на изучение знакомого (A) или нового (B) объекта (A+B, сеанс 3). Измеряли продолжительность изучения (которое определяли как физическое касание или приближение морды или

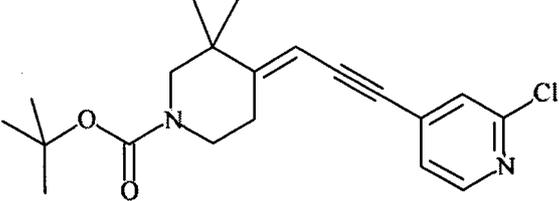
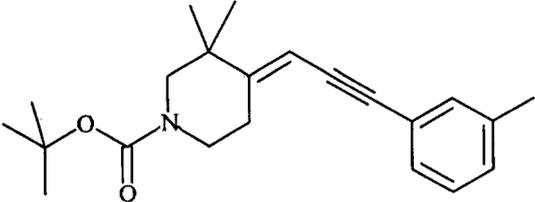
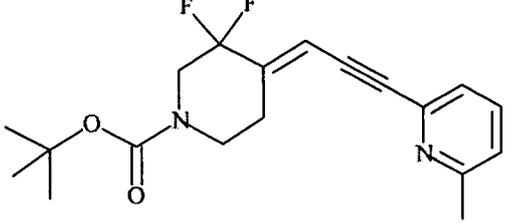
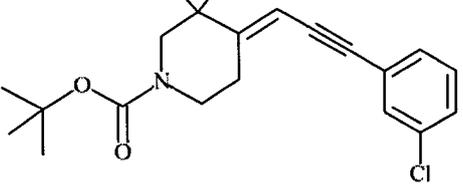
передних конечностей мыши к объекту на 1 см) знакомого и нового объекта. Время, затраченное на изучение нового объекта, относительно общего времени изучения нового и знакомого объекта в каждом сеансе использовали для измерения запоминания объекта.

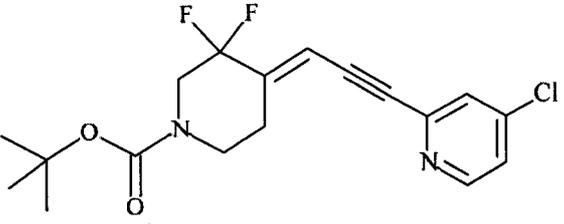
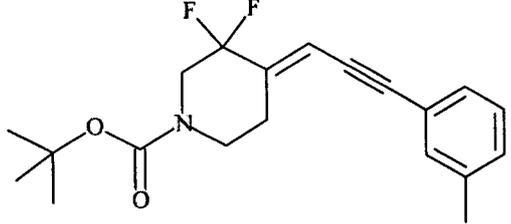
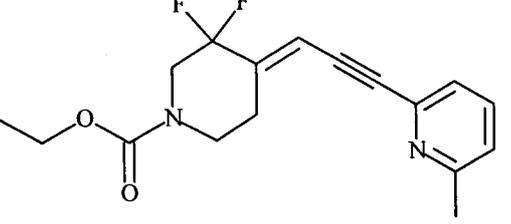
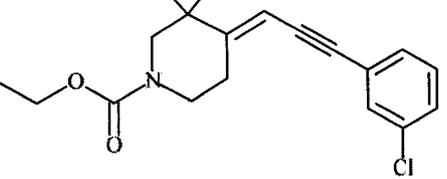
Результаты.

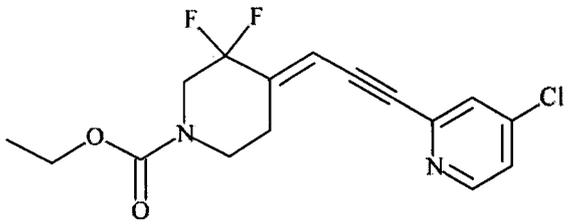
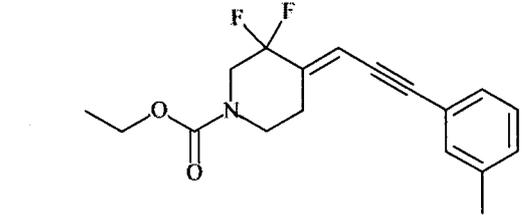
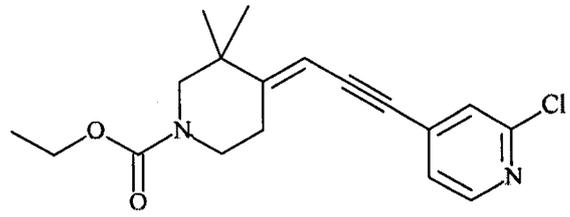
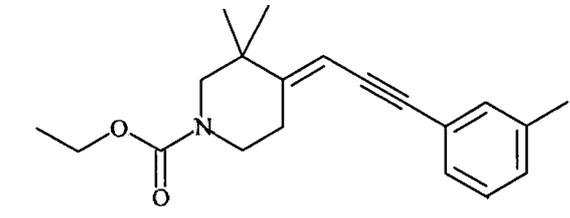
Например и в частности, активность соединения из примера 34, выраженная как MED (минимально эффективная доза, которая вызывает статистически значимую разность при изучении двух объектов), составляет 10 мг/кг. Статистический анализ значений времени изучения проводили с использованием парного критерия Стьюдента, который рассчитывали с помощью GraphPad Prisma 4.

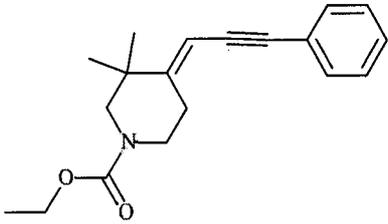
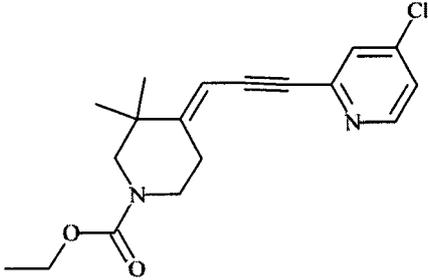
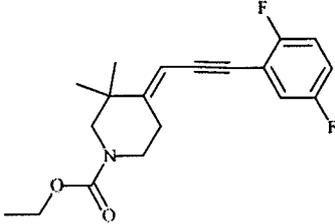
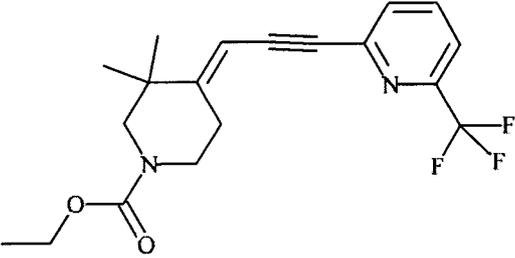
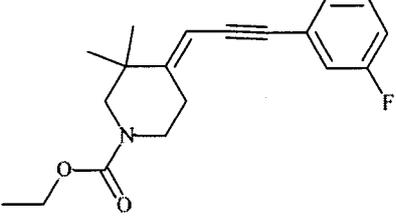
Таблица 1.

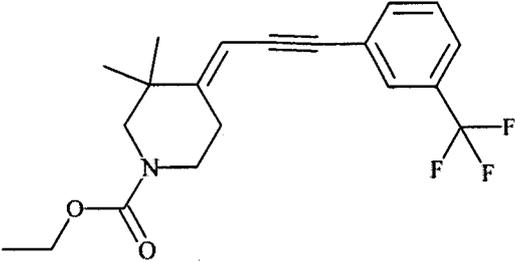
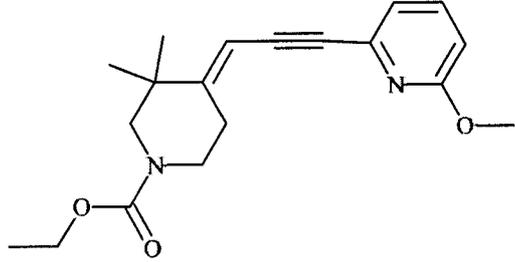
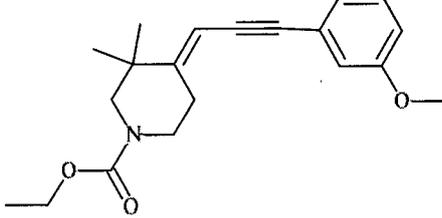
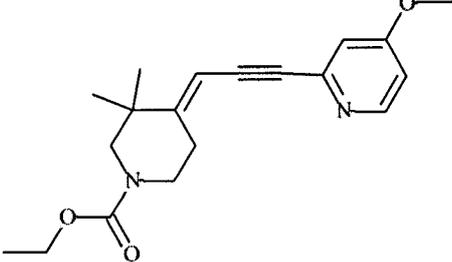
Пример	Соединение	Химическое название
1		трет-бутил-(4E)-3,3-диметил-4-[3-(6-метилпиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]пиперидин-1-карбоксилат
2		трет-бутил-(4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-карбоксилат
3		этил-(4E)-3,3-диметил-4-[3-(6-метилпиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]пиперидин-1-карбоксилат
4		этил-(4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-карбоксилат

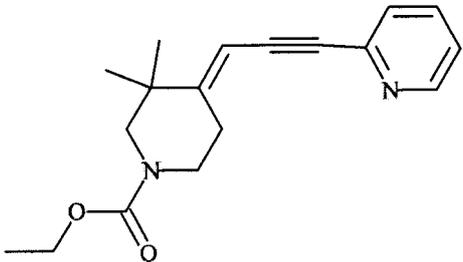
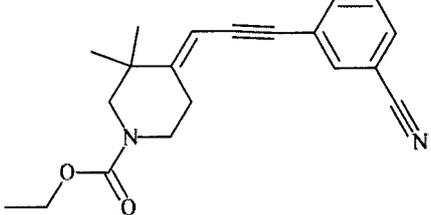
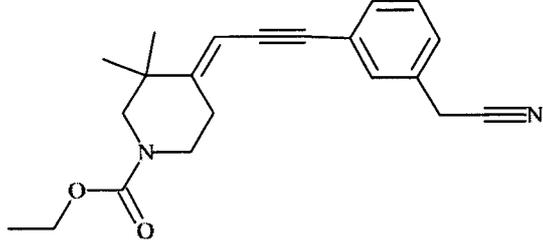
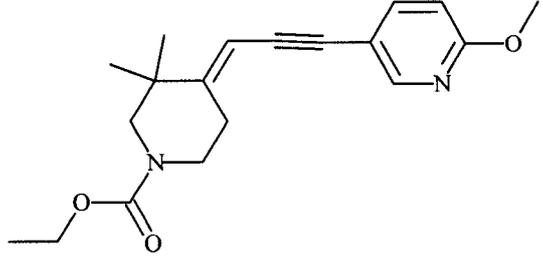
Пример	Соединение	Химическое название
5		трет-бутил-(4E)-4-[3-(2-хлорпиридин-4-ил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-карбоксилат
6		трет-бутил-(4E)-3,3-диметил-4-[3-(3-метилфенил)проп-2-ин-1-илиден]пиперидин-1-карбоксилат
7		трет-бутил-(4E)-3,3-дифтор-4-[3-(6-метилпиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]пиперидин-1-карбоксилат
8		трет-бутил-(4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилат

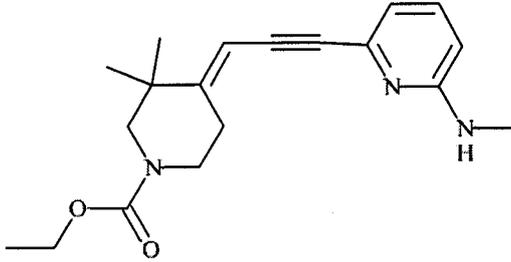
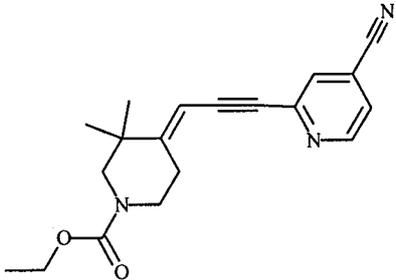
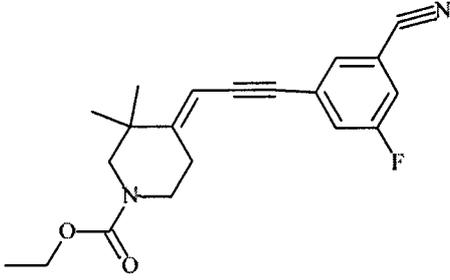
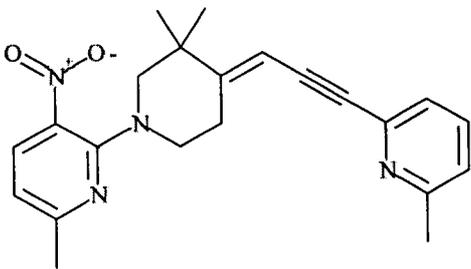
Пример	Соединение	Химическое название
9		трет-бутил-(4E)-4-[3-(4-хлорпиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилат
10		трет-бутил-(4E)-3,3-дифтор-4-[3-(3-метилфенил)проп-2-ин-1-илиден]пиперидин-1-карбоксилат
11		этил-(4E)-3,3-дифтор-4-[3-(6-метилпиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]пиперидин-1-карбоксилат
12		этил-(4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилат

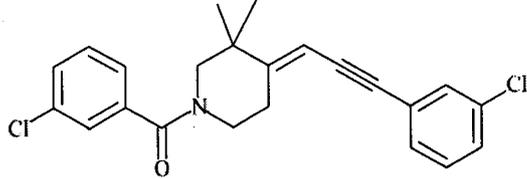
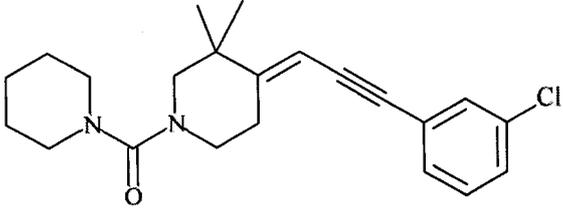
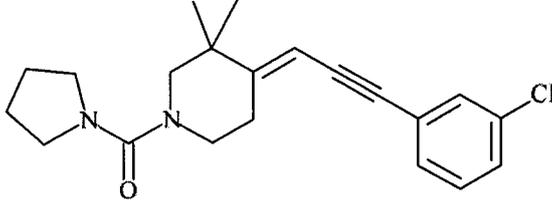
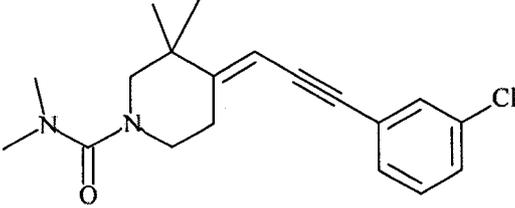
Пример	Соединение	Химическое название
13		этил-(4E)-4-[3-(4-хлорпиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилат
14		этил-(4E)-3,3-дифтор-4-[3-(3-метилфенил)проп-2-ин-1-илиден]пиперидин-1-карбоксилат
15		этил-(4E)-4-[3-(2-хлорпиридин-4-ил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-карбоксилат
16		этил-(4E)-3,3-диметил-4-[3-(3-метилфенил)проп-2-ин-1-илиден]пиперидин-1-карбоксилат

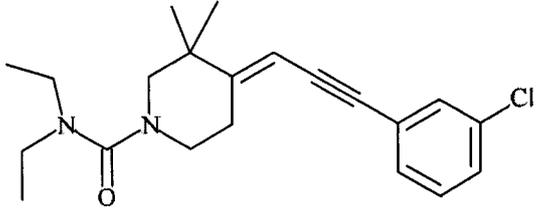
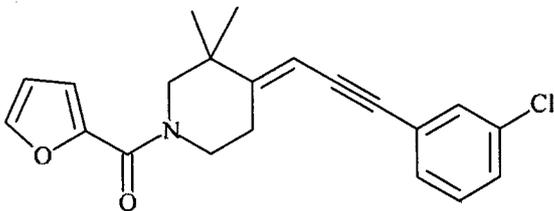
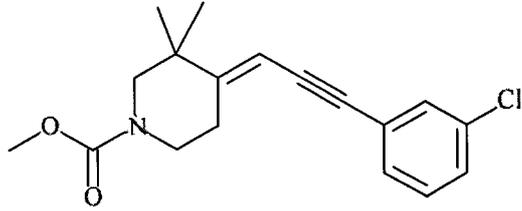
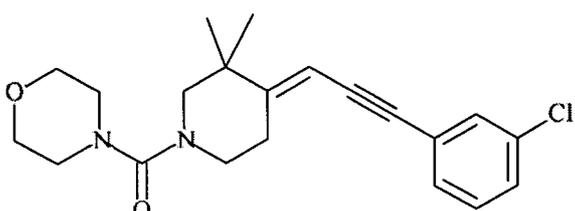
Пример	Соединение	Химическое название
17		этил-(4E)-3,3- диметил-4-(3- фенилпроп-2-ин-1- илиден)пиперидин-1- карбоксилат
18		этил-(4E)-4-[3-(4- хлорпиридин-2- ил)проп-2-ин-1- илиден]-3,3- диметилпиперидин- 1-карбоксилат
19		этил-(4E)-4-[3-(2,5- дифторфенил)проп-2- ин-1-илиден]-3,3- диметилпиперидин- 1-карбоксилат
20		этил-(4E)-3,3- диметил-4-{3-[6- (трифторметил)пири дин-2-ил]проп-2-ин- 1-илиден}пиперидин- 1-карбоксилат
21		этил-(4E)-4-[3-(3- фторфенил)проп-2- ин-1-илиден]-3,3- диметилпиперидин- 1-карбоксилат

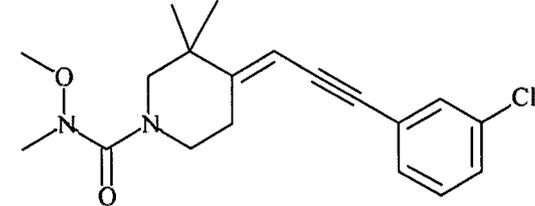
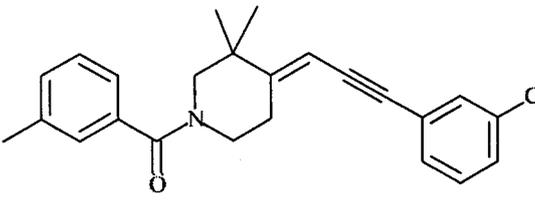
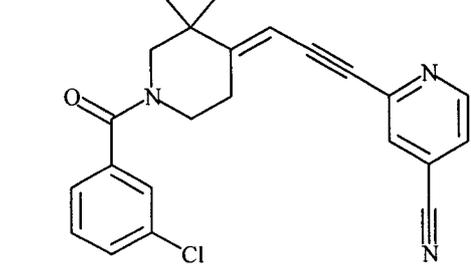
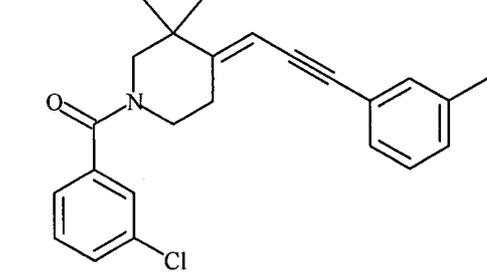
Пример	Соединение	Химическое название
22		этил-(4E)-3,3- диметил-4-{3-[3- (трифторметил)фени л]проп-2-ин-1- илиден}пиперидин-1- карбоксилат
23		этил-(4E)-4-[3-(6- метоксипиридин-2- ил)проп-2-ин-1- илиден]-3,3- диметилпиперидин- 1-карбоксилат
24		этил-(4E)-4-[3-(3- метоксифенил)проп- 2-ин-1-илиден]-3,3- диметилпиперидин- 1-карбоксилат
25		этил-(4E)-4-[3-(4- метоксипиридин-2- ил)проп-2-ин-1- илиден]-3,3- диметилпиперидин- 1-карбоксилат

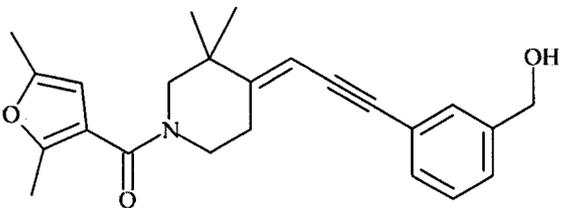
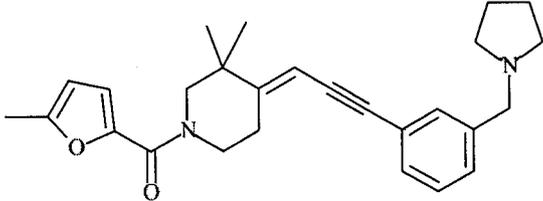
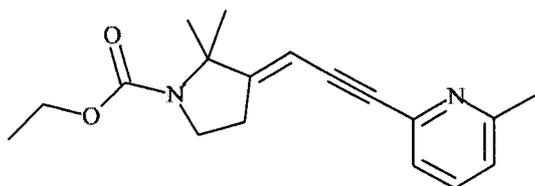
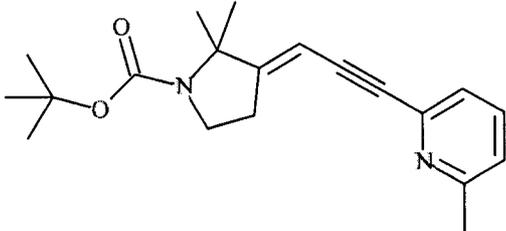
Пример	Соединение	Химическое название
26		этил-(4E)-3,3- диметил-4-[3- (пиридин-2-ил)проп- 2-ин-1- илиден]пиперидин-1- карбоксилат
27		этил-(4E)-4-[3-(3- цианофенил)проп-2- ин-1-илиден]-3,3- диметилпиперидин- 1-карбоксилат
28		этил-(4E)-4-{3-[3- (цианометил)фенил]п роп-2-ин-1-илиден}- 3,3- диметилпиперидин- 1-карбоксилат
29		этил-(4E)-4-[3-(6- метоксипиридин-3- ил)проп-2-ин-1- илиден]-3,3- диметилпиперидин- 1-карбоксилат

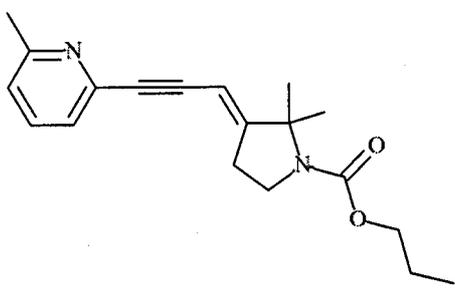
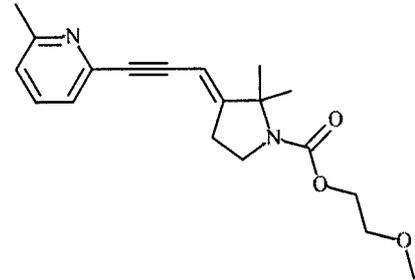
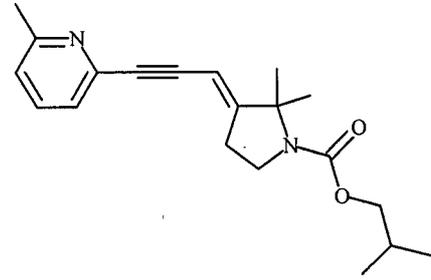
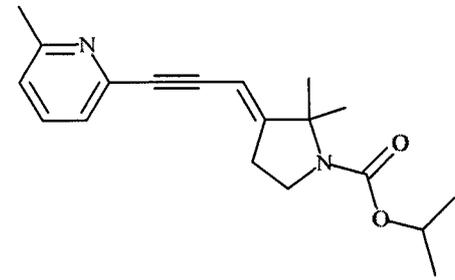
Пример	Соединение	Химическое название
30		этил-(4E)-3,3- диметил-4-{3-[6- (метиламино)пириди н-2-ил]проп-2-ин-1- илиден}пиперидин-1- карбоксилат
31		этил-(4E)-4-[3-(4- цианопиридин-2- ил)проп-2-ин-1- илиден]-3,3- диметилпиперидин- 1-карбоксилат
32		этил-(4E)-4-[3-(3- циано-5- фторфенил)проп-2- ин-1-илиден]-3,3- диметилпиперидин- 1-карбоксилат
33		2-{{(4E)-3,3-диметил- 4-[3-(6- метилпиридин-2- ил)проп-2-ин-1- илиден]пиперидин-1- ил}-6-метил-3- нитропиридин

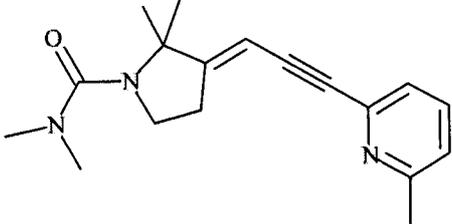
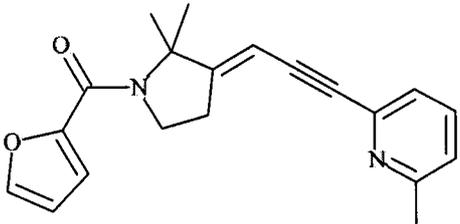
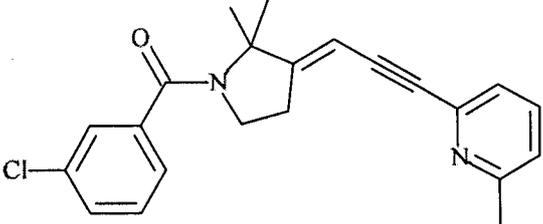
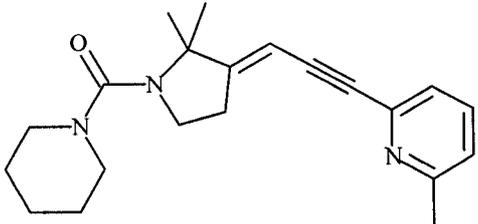
Пример	Соединение	Химическое название
34		(3-хлорфенил){(4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}метанон
35		{(4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}(пиперидин-1-ил)метанон
36		{(4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}(пирролидин-1-ил)метанон
37		(4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-N,N,3,3-тетраметилпиперидин-1-карбоксамид

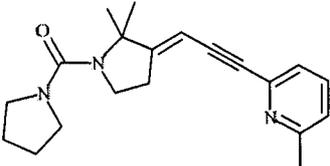
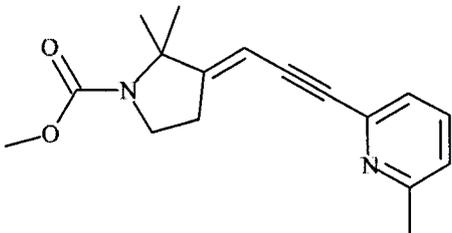
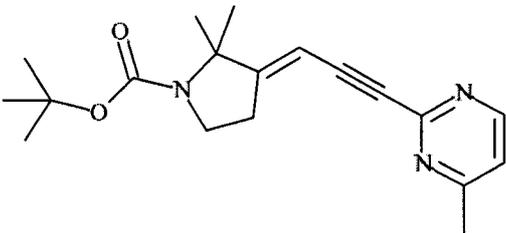
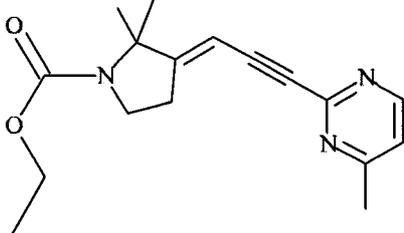
Пример	Соединение	Химическое название
38		(4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-N,N-диэтил-3,3-диметилпиперидин-1-карбоксамид
39		{(4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}(фуран-2-ил)метанон
40		метил-(4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-карбоксилат
41		{(4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}(морфолин-4-ил)метанон

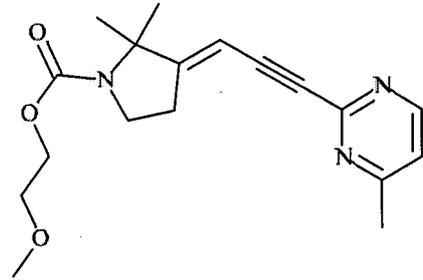
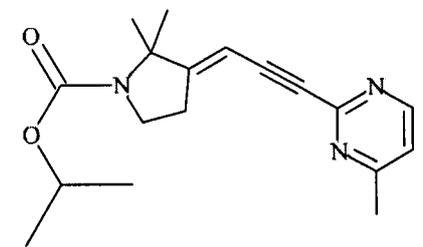
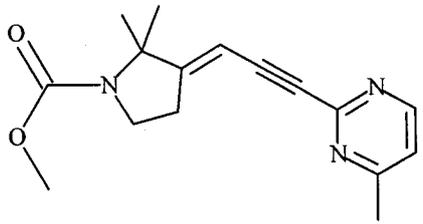
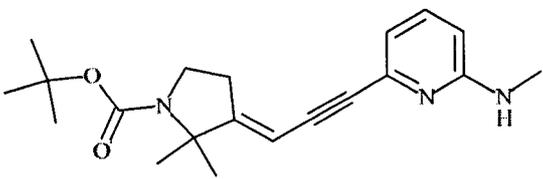
Пример	Соединение	Химическое название
42		(4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-N-метокси-N,3,3-триметилпиперидин-1-карбоксамид
43		{{(4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}(3-метилфенил)метанон
44		2-{{(3E)-3-[1-(3-хлорбензоил)-3,3-диметилпиперидин-4-илиден]проп-1-ин-1-ил}пиридин-4-карбонитрил
45		(3-хлорфенил){(4E)-3,3-диметил-4-[3-(3-метилфенил)проп-2-ин-1-илиден]пиперидин-1-ил}метанон

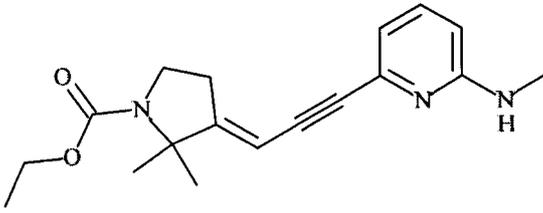
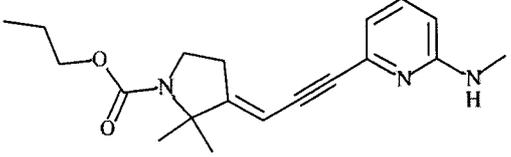
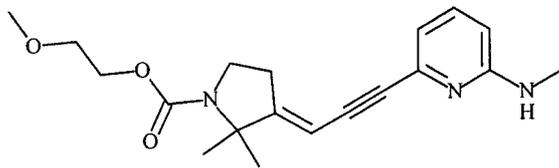
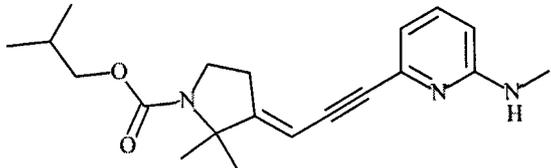
Пример	Соединение	Химическое название
46		(2,5-диметилфуран-3-ил)[(4E)-4-{3-[3-(гидроксиметил)фенил]проп-2-ин-1-илиден}-3,3-диметилпиперидин-1-ил]метанон
47		[(4E)-3,3-диметил-4-(3-{3-[(пирролидин-1-ил)метил]фенил}проп-2-ин-1-илиден)пиперидин-1-ил](5-метилфуран-2-ил)метанон
48		этил-(3E)-2,2-диметил-3-[3-(6-метилпиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]пирролидин-1-карбоксилат
49		трет-бутил-(3E)-2,2-диметил-3-[3-(6-метилпиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]пирролидин-1-карбоксилат

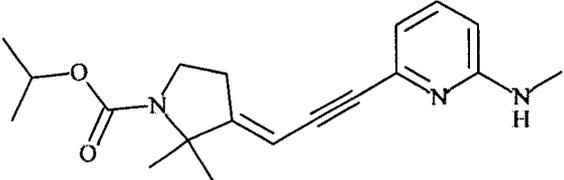
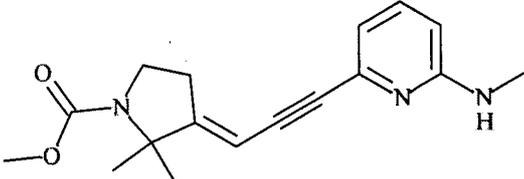
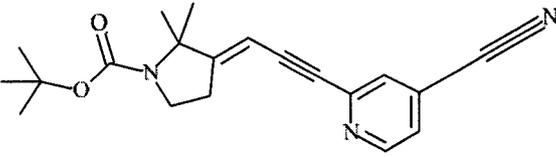
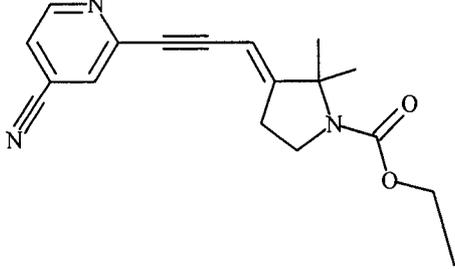
Пример	Соединение	Химическое название
50		пропил-(3E)-2,2- диметил-3-[3-(6- метилпиридин-2- ил)проп-2-ин-1- илиден]пирролидин- 1-карбоксилат
51		2-метоксиэтил-(3E)- 2,2-диметил-3-[3-(6- метилпиридин-2- ил)проп-2-ин-1- илиден]пирролидин- 1-карбоксилат
52		2-метилпропил-(3E)- 2,2-диметил-3-[3-(6- метилпиридин-2- ил)проп-2-ин-1- илиден]пирролидин- 1-карбоксилат
53		пропан-2-ил-(3E)-2,2- диметил-3-[3-(6- метилпиридин-2- ил)проп-2-ин-1- илиден]пирролидин- 1-карбоксилат

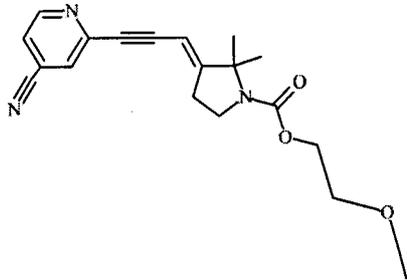
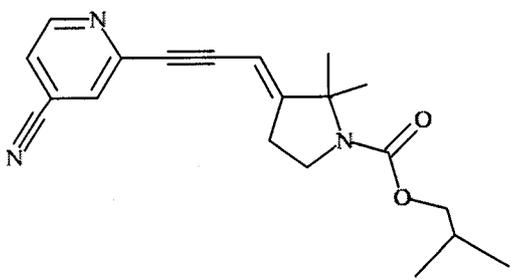
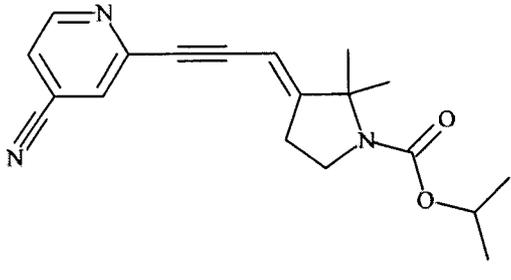
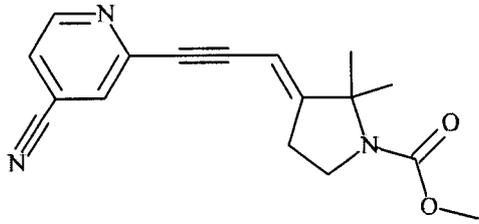
Пример	Соединение	Химическое название
54		(3E)-N,N,2,2-тетраметил-3-[3-(6-метилпиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]пирролидин-1-карбоксамид
55		{(3E)-2,2-диметил-3-[3-(6-метилпиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]пирролидин-1-ил}(фуран-2-ил)метанон
56		(3-хлорфенил){(3E)-2,2-диметил-3-[3-(6-метилпиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]пирролидин-1-ил}метанон
57		{(3E)-2,2-диметил-3-[3-(6-метилпиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]пирролидин-1-ил}(пиперидин-1-ил)метанон

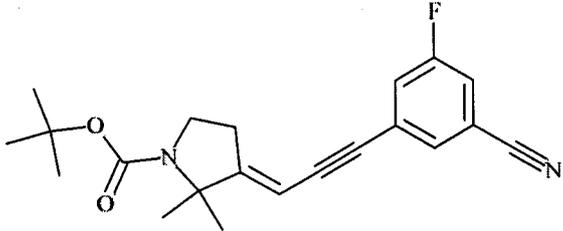
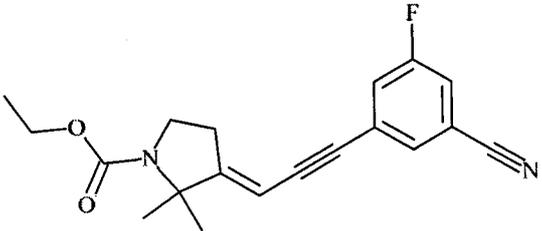
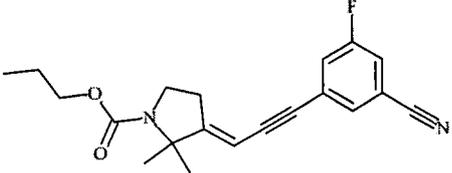
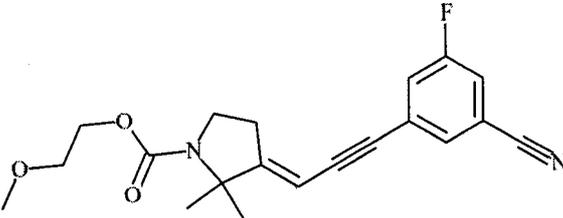
Пример	Соединение	Химическое название
58		{(3E)-2,2-диметил-3-[3-(6-метилпиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]пирролидин-1-ил}(пирролидин-1-ил)метанон
59		метил-(3E)-2,2-диметил-3-[3-(6-метилпиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]пирролидин-1-карбоксилат
60		трет-бутил-(3E)-2,2-диметил-3-[3-(4-метилпиримидин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]пирролидин-1-карбоксилат
61		этил-(3E)-2,2-диметил-3-[3-(4-метилпиримидин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]пирролидин-1-карбоксилат

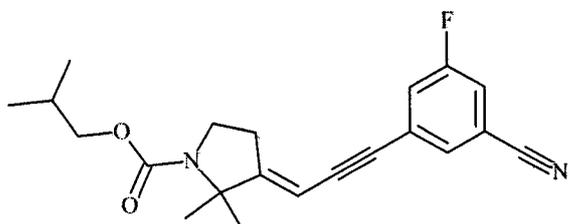
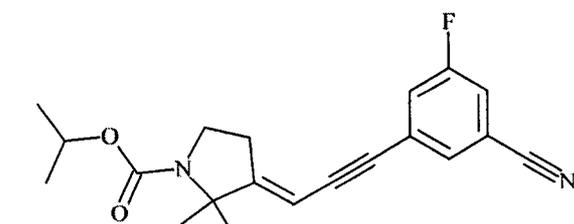
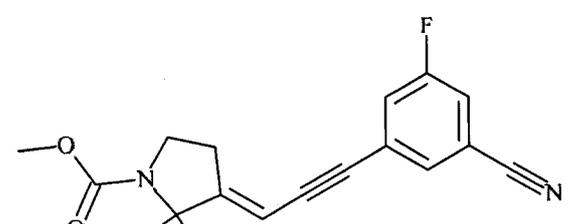
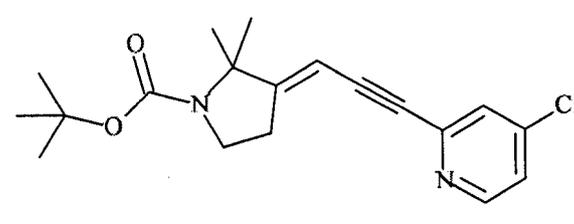
Пример	Соединение	Химическое название
62		2-метоксиэтил-(3E)-2,2-диметил-3-[3-(4-метилпиримидин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]пирролидин-1-карбоксилат
63		пропан-2-ил-(3E)-2,2-диметил-3-[3-(4-метилпиримидин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]пирролидин-1-карбоксилат
64		метил-(3E)-2,2-диметил-3-[3-(4-метилпиримидин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]пирролидин-1-карбоксилат
65		трет-бутил-(3E)-2,2-диметил-3-{3-[6-(метиламино)пиридин-2-ил]проп-2-ин-1-илиден} пирролидин-1-карбоксилат

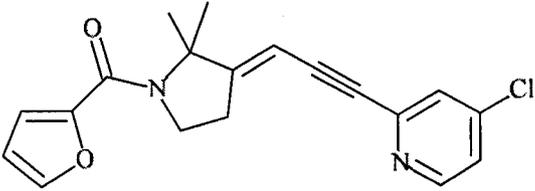
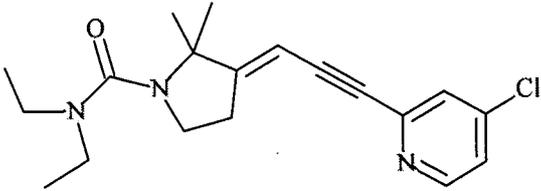
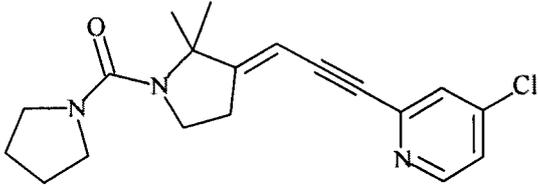
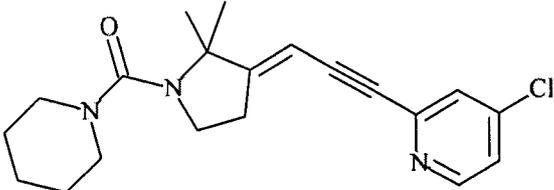
Пример	Соединение	Химическое название
66		этил-(3E)-2,2- диметил-3-{3-[6- (метиламино)пириди н-2-ил]проп-2-ин-1- илиден}пирролидин- 1-карбоксилат
67		пропил-(3E)-2,2- диметил-3-{3-[6- (метиламино)пириди н-2-ил]проп-2-ин-1- илиден}пирролидин- 1-карбоксилат
68		2-метоксиэтил-(3E)- 2,2-диметил-3-{3-[6- (метиламино)пириди н-2-ил]проп-2-ин-1- илиден}пирролидин- 1-карбоксилат
69		2-метилпропил-(3E)- 2,2-диметил-3-{3-[6- (метиламино)пириди н-2-ил]проп-2-ин-1- илиден}пирролидин- 1-карбоксилат

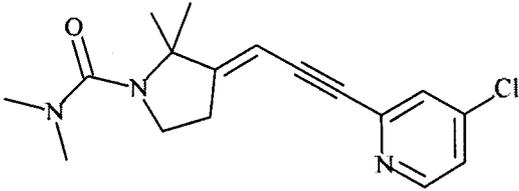
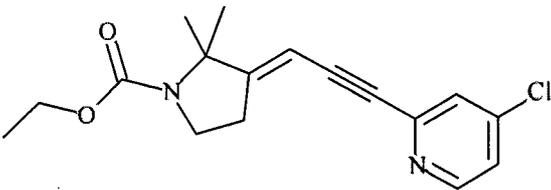
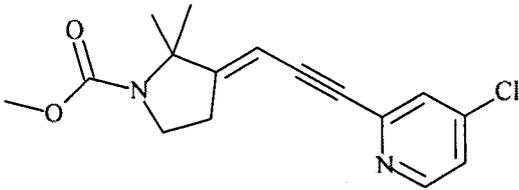
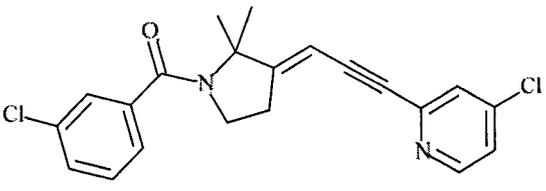
Пример	Соединение	Химическое название
70		пропан-2-ил-(3E)-2,2-диметил-3-{3-[6-(метиламино)пиридин-2-ил]проп-2-ин-1-илиден}пирролидин-1-карбоксилат
71		метил-(3E)-2,2-диметил-3-{3-[6-(метиламино)пиридин-2-ил]проп-2-ин-1-илиден}пирролидин-1-карбоксилат
72		трет-бутил-(3E)-3-[3-(4-циано-2-пиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат
73		этил-(3E)-3-[3-(4-циано-2-пиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат

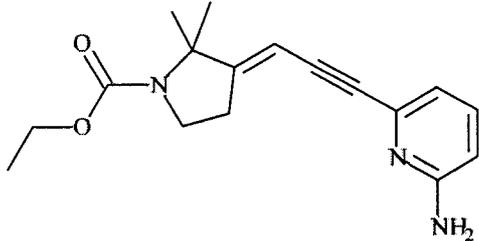
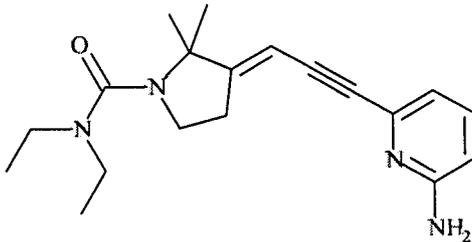
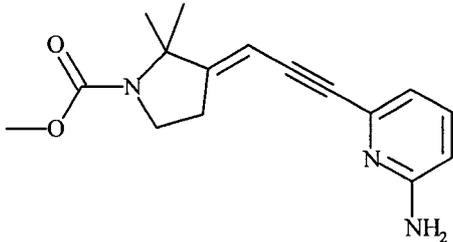
Пример	Соединение	Химическое название
74		2-метоксиэтил-(3E)-3-[3-(4-цианопиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат
75		2-метилпропил-(3E)-3-[3-(4-цианопиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат
76		пропан-2-ил-(3E)-3-[3-(4-цианопиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат
77		метил-(3E)-3-[3-(4-цианопиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат

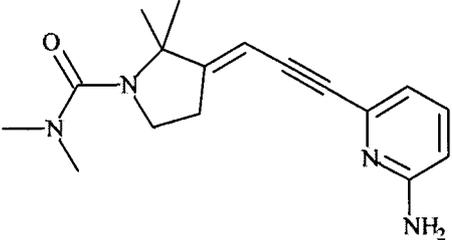
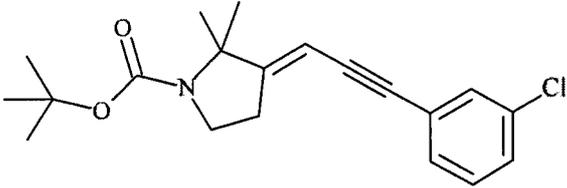
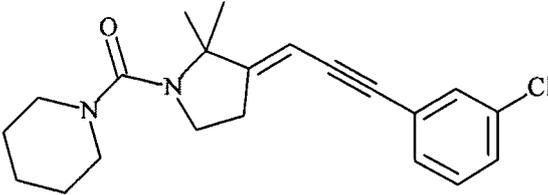
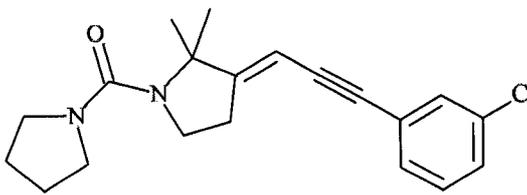
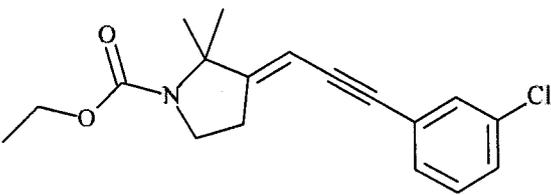
Пример	Соединение	Химическое название
78		трет-бутил-(3E)-3-[3-(3-циано-5-фторфенил)проп-2-ин-1-илиден]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат
79		этил-(3E)-3-[3-(3-циано-5-фторфенил)проп-2-ин-1-илиден]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат
80		пропил-(3E)-3-[3-(3-циано-5-фторфенил)проп-2-ин-1-илиден]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат
81		2-метоксиэтил-(3E)-3-[3-(3-циано-5-фторфенил)проп-2-ин-1-илиден]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат

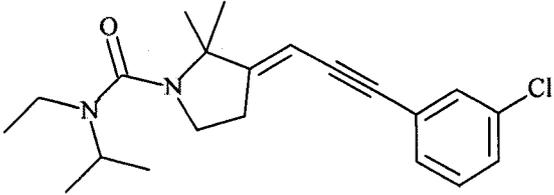
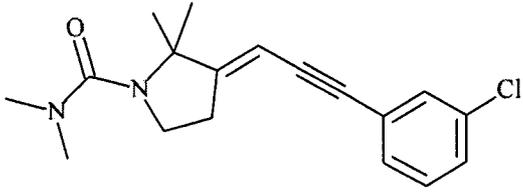
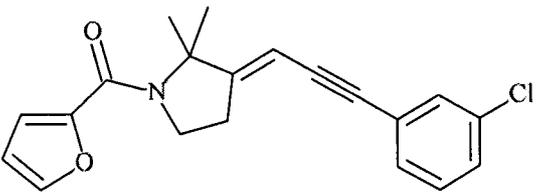
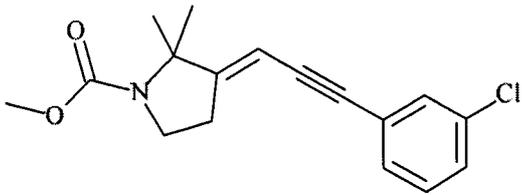
Пример	Соединение	Химическое название
82		2-метилпропил-(3E)-3-[3-(3-циано-5-фторфенил)проп-2-ин-1-илиден]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат
83		пропан-2-ил-(3E)-3-[3-(3-циано-5-фторфенил)проп-2-ин-1-илиден]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат
84		метил-(3E)-3-[3-(3-циано-5-фторфенил)проп-2-ин-1-илиден]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат
85		трет-бутил-(3E)-3-[3-(4-хлорпиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат

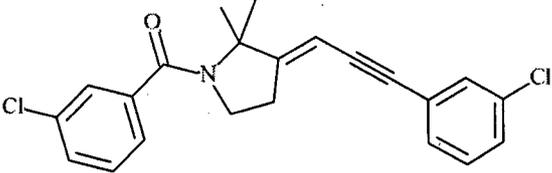
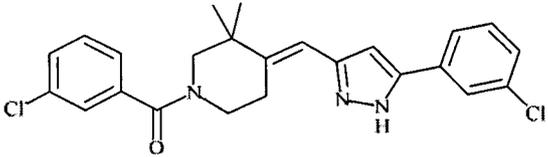
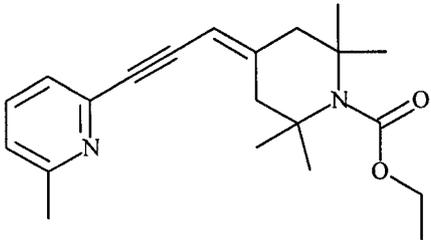
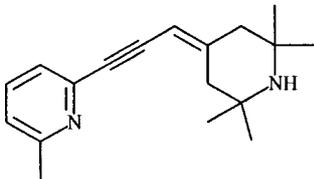
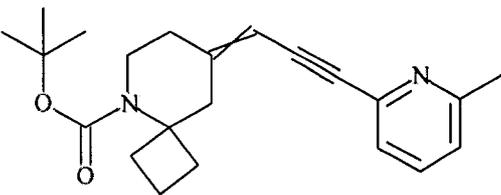
Пример	Соединение	Химическое название
86		<p>{(3E)-3-[3-(4-хлорпиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]-2,2-диметилпирролидин-1-ил}(фуран-2-ил)метанон</p>
87		<p>(3E)-3-[3-(4-хлорпиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]-N,N-диэтил-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксамид</p>
88		<p>{(3E)-3-[3-(4-хлорпиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]-2,2-диметилпирролидин-1-ил}(пирролидин-1-ил)метанон</p>
89		<p>{(3E)-3-[3-(4-хлорпиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]-2,2-диметилпирролидин-1-ил}(пиперидин-1-ил)метанон</p>

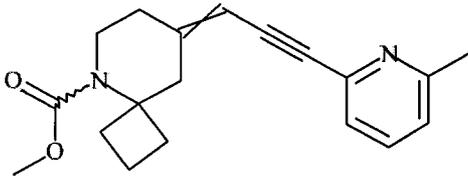
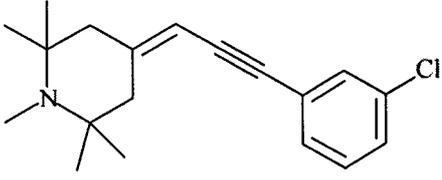
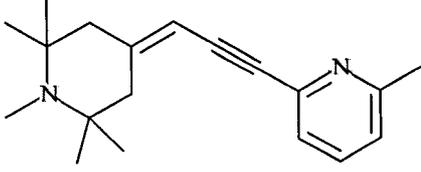
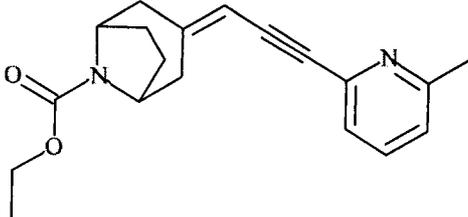
Пример	Соединение	Химическое название
		ил)метанон
90		(3E)-3-[3-(4-хлорпиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]-N,N,2,2-тетраметилпирролидин-1-карбоксамид
91		этил-(3E)-3-[3-(4-хлорпиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат
92		метил-(3E)-3-[3-(4-хлорпиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат
93		(3-хлорфенил){(3E)-3-[3-(4-хлорпиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]-2,2-диметилпирролидин-

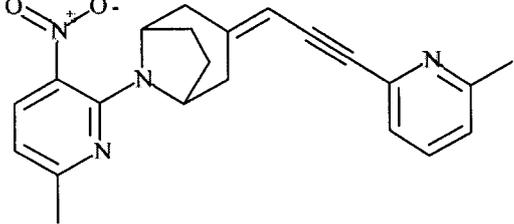
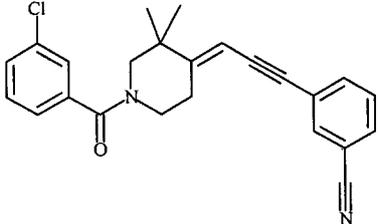
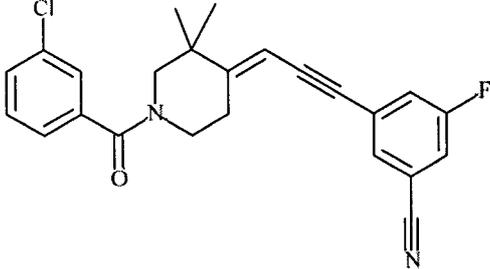
Пример	Соединение	Химическое название
		1-ил}метанон
94		этил-(3E)-3-[3-(6-аминопиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат
95		(3E)-3-[3-(6-аминопиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]-N,N-диэтил-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксамид
96		метил-(3E)-3-[3-(6-аминопиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат

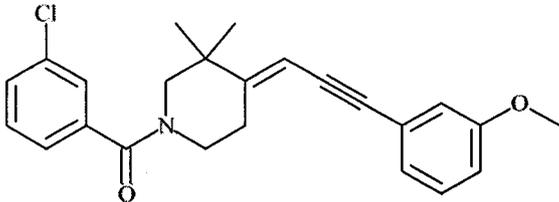
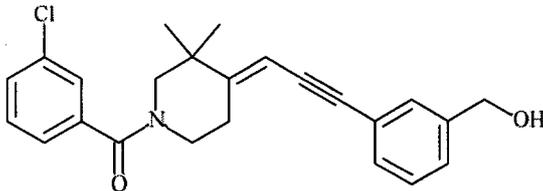
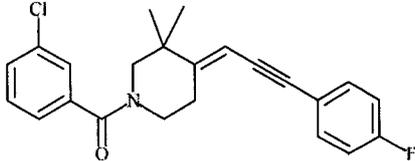
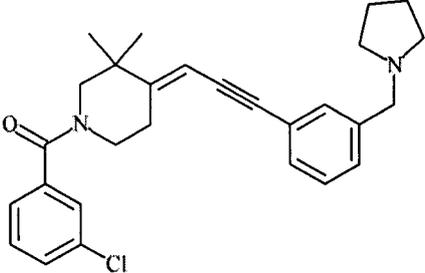
Пример	Соединение	Химическое название
97		(3E)-3-[3-(6-аминопиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]-N,N,2,2-тетраметилпирролидин-1-карбоксамид
98		трет-бутил-(3E)-3-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат
99		{(3E)-3-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-2,2-диметилпирролидин-1-ил}(пиперидин-1-ил)метанон
100		{(3E)-3-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-2,2-диметилпирролидин-1-ил}(пирролидин-1-ил)метанон
101		этил-(3E)-3-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-2,2-диметилпирролидин-

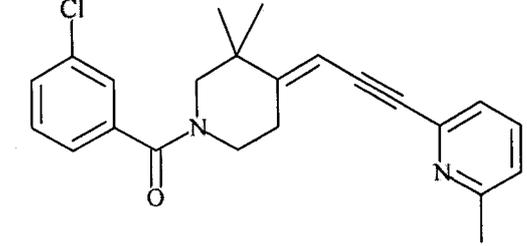
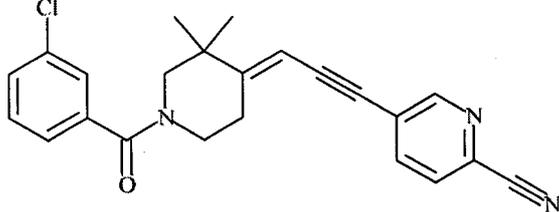
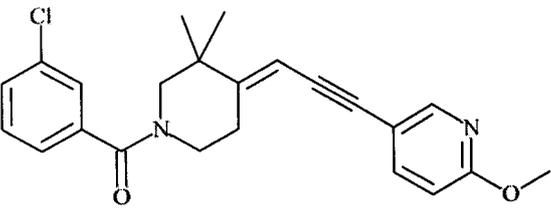
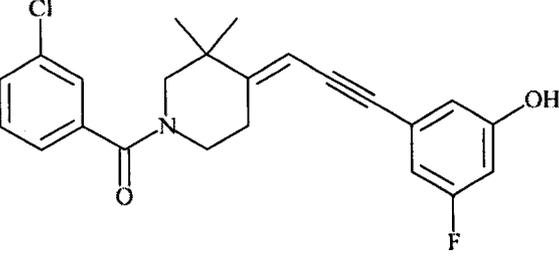
Пример	Соединение	Химическое название
		1-карбоксилат
102		(3E)-3-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-N-этил-2,2-диметил-N-(пропан-2-ил)пирролидин-1-карбоксамид
103		(3E)-3-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-N,N,2,2-тетраметилпирролидин-1-карбоксамид
104		{(3E)-3-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-2,2-диметилпирролидин-1-ил}(фуран-2-ил)метанон
105		метил-(3E)-3-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат

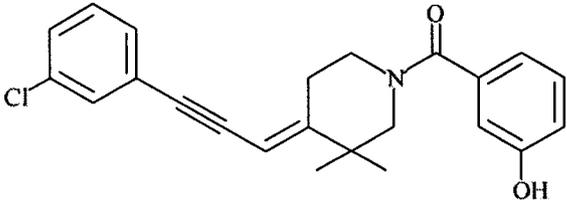
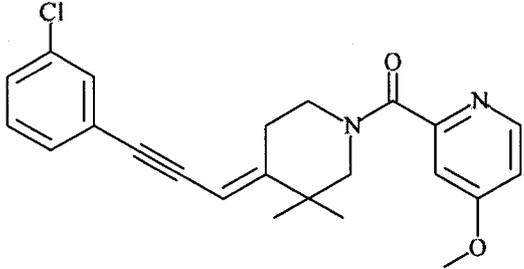
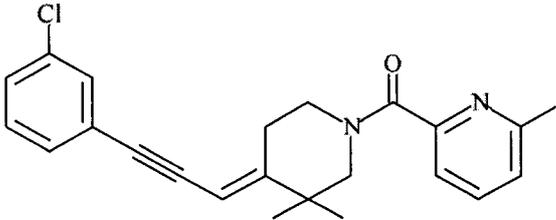
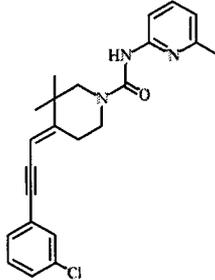
Пример	Соединение	Химическое название
106		(3-хлорфенил){(3E)-3-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-2,2-диметилпирролидин-1-ил}метанон
107		(3-хлорфенил)[(4E)-4-{5-(3-хлорфенил)-1H-пирозол-3-ил]метилен}-3,3-диметилпиперидин-1-ил]метанон
108		этил-2,2,6,6-тетраметил-4-[3-(6-метилпиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]пиперидин-1-карбоксилат
109		2-метил-6-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-илиден)проп-1-ин-1-ил]пиридин
110		трет-бутил-8-[3-(6-метилпиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]-5-азаспиро[3.5]нонан-5-ил]метанон

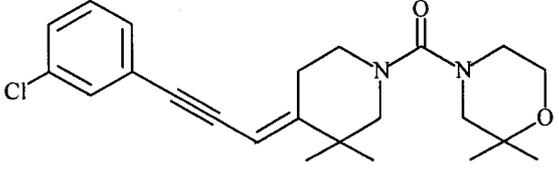
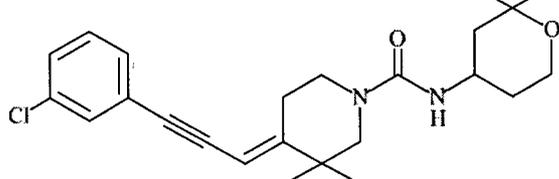
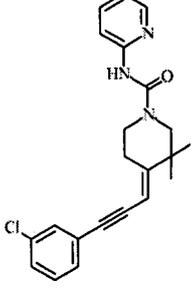
Пример	Соединение	Химическое название
		карбоксилат
111		метил-8-[3-(6-метилпиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]-5-азаспиро[3.5]нонан-5-карбоксилат (Смесь E:Z)
112		4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-1,2,2,6,6-пентаметилпиперидин
113		2-метил-6-[3-(1,2,2,6,6-пентаметилпиперидин-4-илиден)проп-1-ин-1-ил]пиридин
114		этил-3-[3-(6-метилпиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]-8-азабицикло[3.2.1]окт

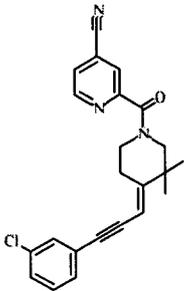
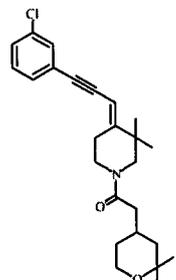
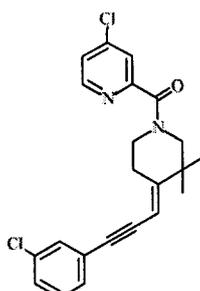
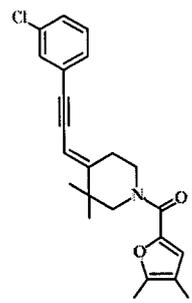
Пример	Соединение	Химическое название
		ан-8-карбоксилат
115		8-(6-метил-3-нитропиридин-2-ил)-3-[3-(6-метилпиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]-8-азабицикло[3.2.1]октан
116		3-{{(3E)-3-[1-(3-хлорбензоил)-3,3-диметилпиперидин-4-илиден]проп-1-ин-1-ил}бензонитрил
117		3-{{(3E)-3-[1-(3-хлорбензоил)-3,3-диметилпиперидин-4-илиден]проп-1-ин-1-ил}-5-фторбензонитрил

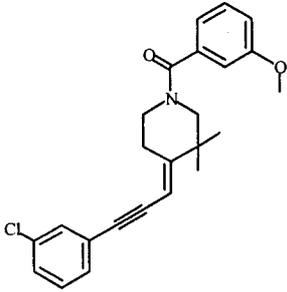
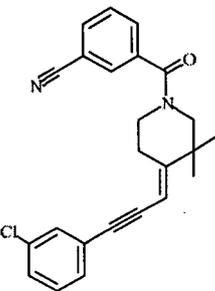
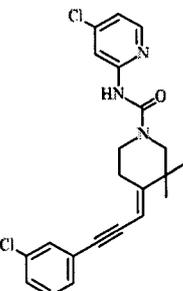
Пример	Соединение	Химическое название
118		(3-хлорфенил){(4E)-4-[3-(3-метоксифенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}метанон
119		(3-хлорфенил)[(4E)-4-{3-[3-(гидроксиметил)фенил]проп-2-ин-1-илиден}-3,3-диметилпиперидин-1-ил]метанон
120		(3-хлорфенил){(4E)-4-[3-(4-фторфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}метанон
121		(3-хлорфенил)[(4E)-3,3-диметил-4-(3-{3-[(пирролидин-1-ил)метил]фенил}проп-2-ин-1-илиден)пиперидин-1-ил]метанон

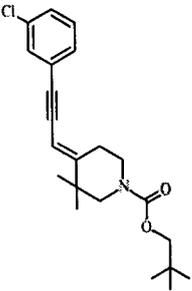
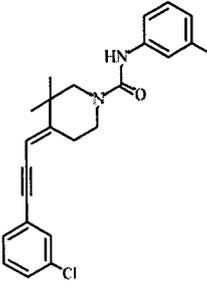
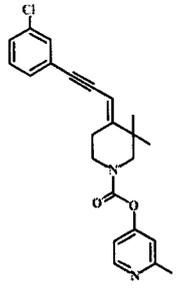
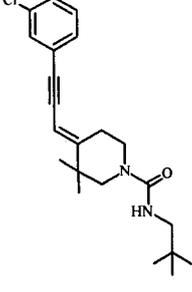
Пример	Соединение	Химическое название
122		(3-хлорфенил){(4E)-3,3-диметил-4-[3-(6-метилпиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]пиперидин-1-ил}метанон
123		5-{(3E)-3-[1-(3-хлорбензоил)-3,3-диметилпиперидин-4-илиден]проп-1-ин-1-ил}пиридин-2-карбонитрил
124		(3-хлорфенил){(4E)-4-[3-(6-метоксипиридин-3-ил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}метанон
125		(3-хлорфенил){(4E)-4-[3-(3-фтор-5-гидроксифенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}метанон

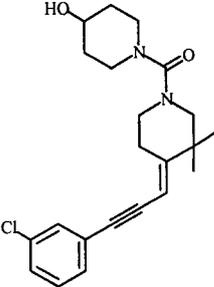
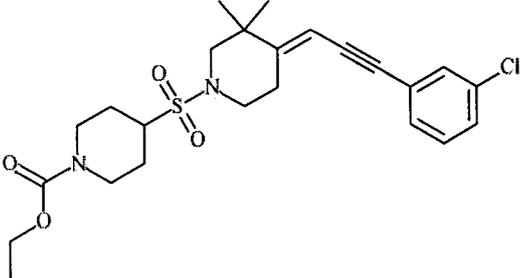
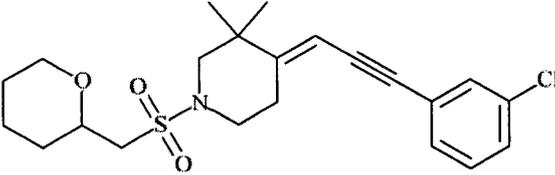
Пример	Соединение	Химическое название
126		<p>{(4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}(3-гидроксифенил)метанон</p>
127		<p>{(4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}(4-метоксипиридин-2-ил)метанон</p>
128		<p>{(4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}(6-метилпиридин-2-ил)метанон</p>
129		<p>(4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметил-N-(6-метилпиридин-2-ил)пиперидин-1-</p>

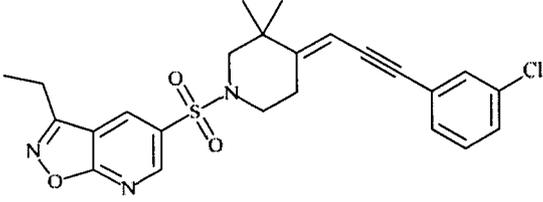
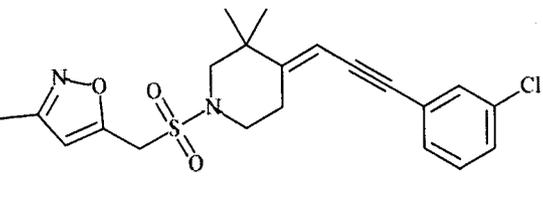
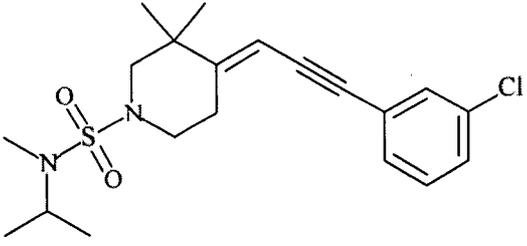
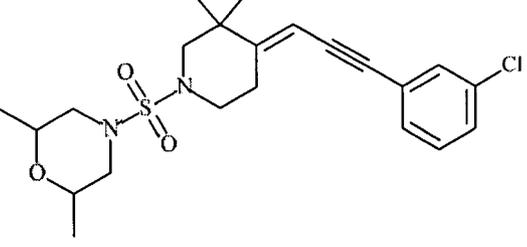
Пример	Соединение	Химическое название
		карбоксамид
130		{{(4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-ил};(2,2-диметилморфолин-4-ил)метанон
131		(4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-N-(2,2-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3,3-диметилпиперидин-1-карбоксамид
132		(4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметил-N-(пиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксамид

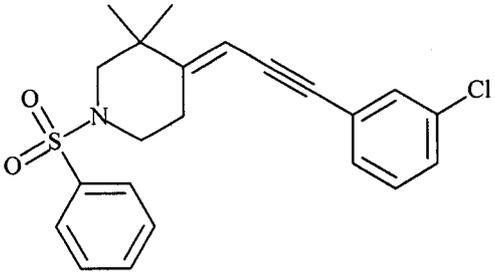
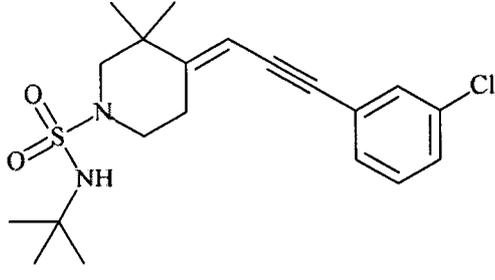
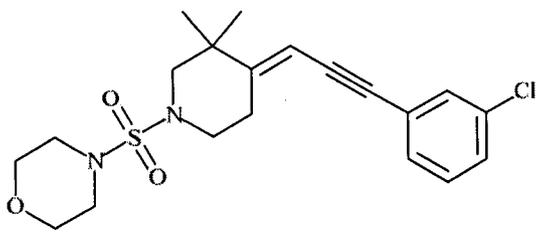
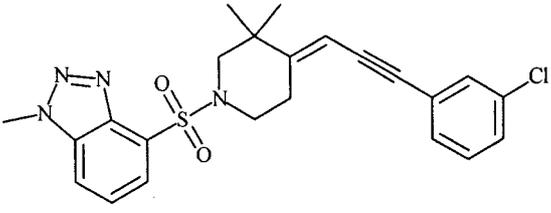
Пример	Соединение	Химическое название
133		2-({(4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}карбонил)пиридин-4-карбонитрил
134		1-{{(4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}-2-(2,2-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)этанон
135		{{(4E)-4-[3-(3-Хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}(4-хлорпиридин-2-ил)метанон
136		{{(4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}(4,5-диметилфуран-2-

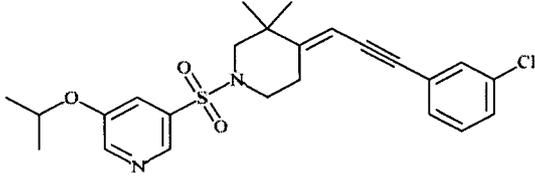
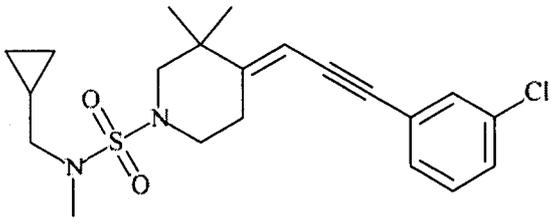
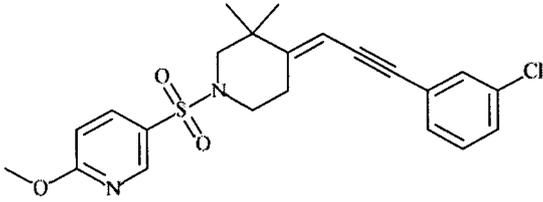
Пример	Соединение	Химическое название
		ил)метанон
137		<p>{(4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}(3-метоксифенил)метанон</p>
138		<p>3-((4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}карбонил)бензонитрил</p>
139		<p>(4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-N-(4-хлорпиридин-2-ил)-3,3-диметилпиперидин-1-карбоксамид</p>

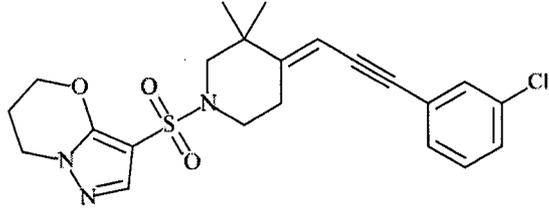
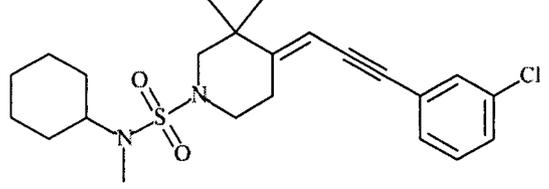
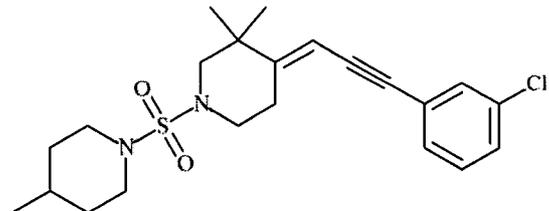
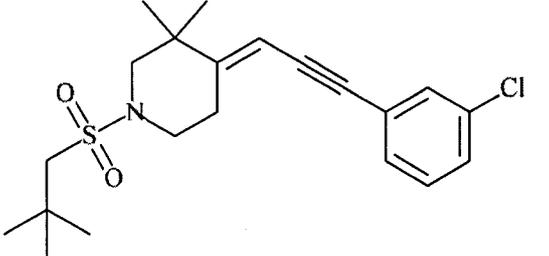
Пример	Соединение	Химическое название
140		2,2-диметилпропил-(4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-карбоксилат
141		(4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметил-N-(3-метилфенил)пиперидин-1-карбоксамид
142		2-метилпиридин-4-ил-(4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-карбоксилат
143		(4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-N-(2,2-диметилпропил)-3,3-диметилпиперидин-1-карбоксамид

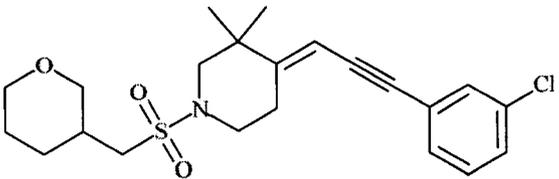
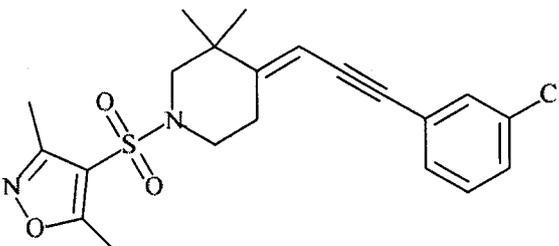
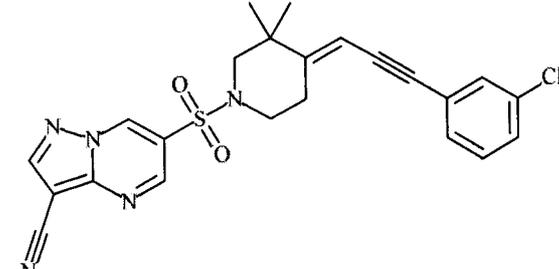
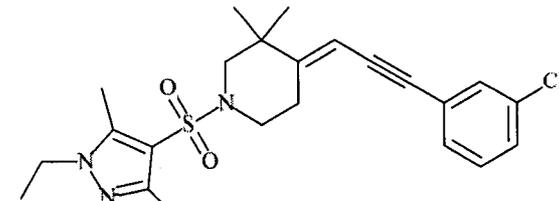
Пример	Соединение	Химическое название
144		<p>{{(4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}{4-гидроксипиперидин-1-ил)метанон</p>
145		<p>этил-4-(((4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}сульфонил)пиперидин-1-карбоксилат</p>
146		<p>(4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметил-1-[(тетрагидро-2H-пиран-2-илметил)сульфонил]пиперидин</p>

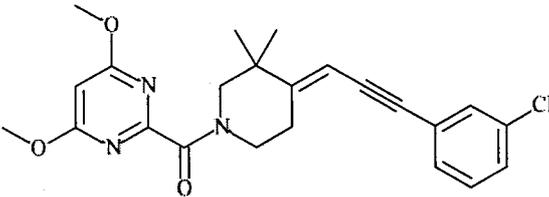
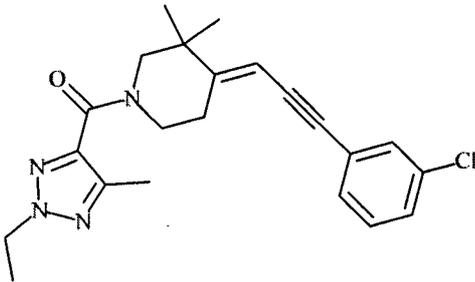
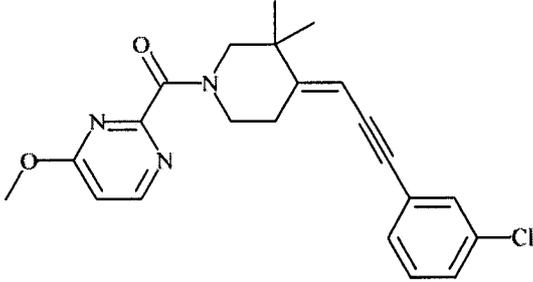
Пример	Соединение	Химическое название
147		5-(((4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}сульфонил)-3-этил[1,2]оксазоло[5,4-b]пиридин
148		(4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметил-1-(((3-метил-1,2-оксазол-5-ил)метил}сульфонил)пиперидин
149		(4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-N,3,3-триметил-N-(пропан-2-ил)пиперидин-1-сульфонамид
150		4-(((4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}сульфонил)-2,6-диметилморфолин

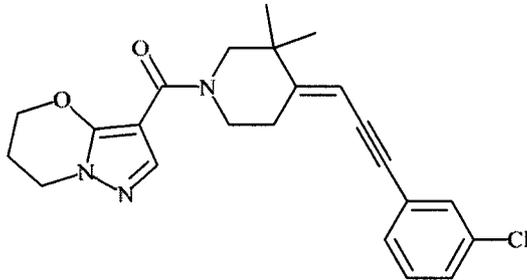
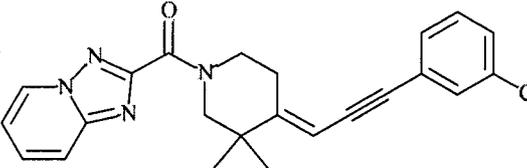
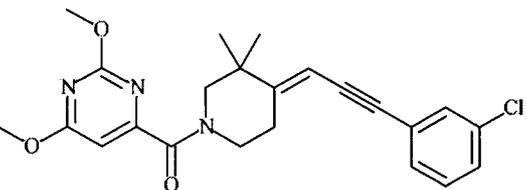
Пример	Соединение	Химическое название
151		(4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметил-1-(фенилсульфонил)пиперидин
152		(4E)-N-трет-бутил-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-сульфонамид
153		4-(((4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}сульфонил)морфолин
154		4-(((4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}сульфонил)-1-метил-1H-

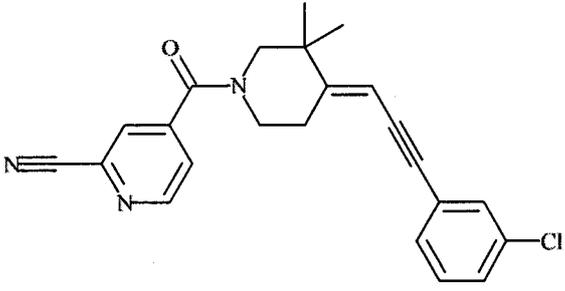
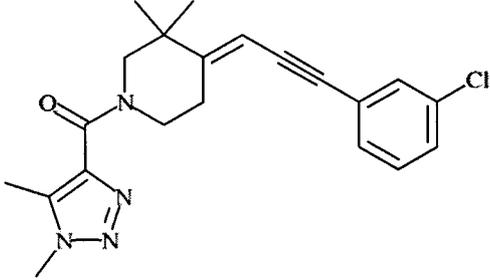
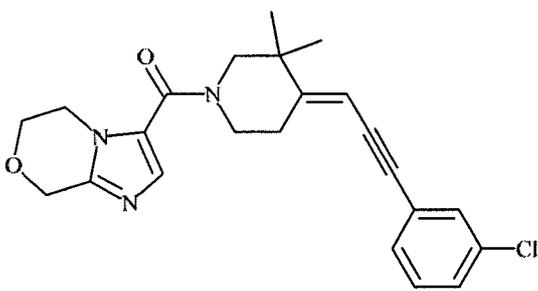
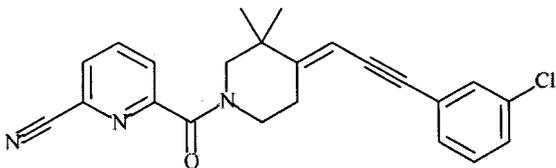
Пример	Соединение	Химическое название
		бензотриазол
155		3-((4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}сульфонил)-5-(пропан-2-илокси)пиридин
156		(4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-N-(циклопропилметил)-N,3,3-триметилпиперидин-1-сульфонамид
157		5-((4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}сульфонил)-2-метоксипиридин

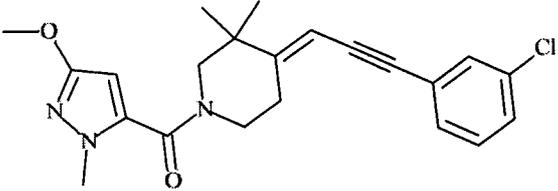
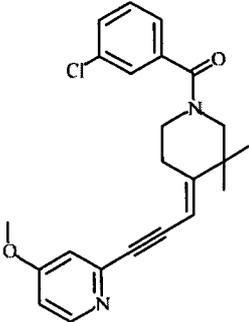
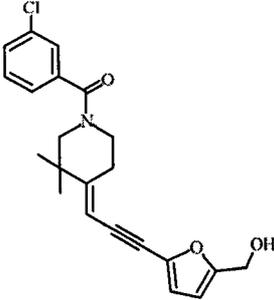
Пример	Соединение	Химическое название
158		3-(((4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-ил)сульфонил)-6,7-дигидро-5Н-пиразоло[5,1-в][1,3]оксазин
159		(4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-N-циклогексил-N,3,3-триметилпиперидин-1-сульфонамид
160		(4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметил-1-[(4-метилпиперидин-1-ил)сульфонил]пиперидин
161		(4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-1-[(2,2-диметилпропил)сульфонил]-3,3-диметилпиперидин

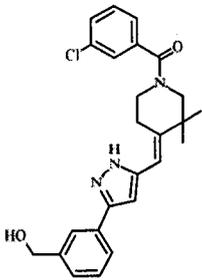
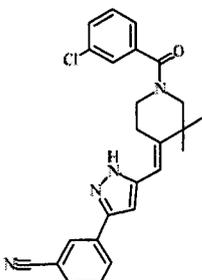
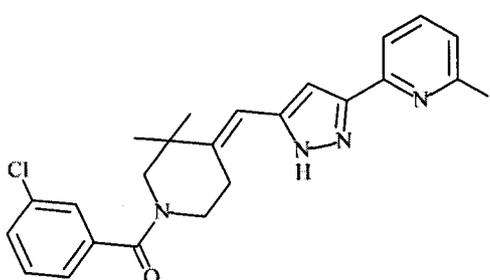
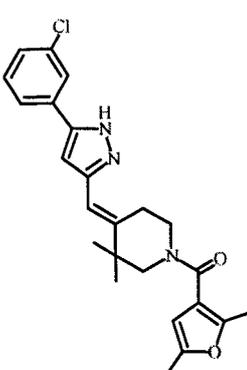
Пример	Соединение	Химическое название
162		(4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметил-1-[(тетрагидро-2H-пиран-3-илметил)сульфонил]пиперидин
163		(4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-1-[(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)сульфонил]-3,3-диметилпиперидин
164		6-(((4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-ил)сульфонил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонитрил
165		(4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-1-[(1-этил-3,5-диметил-1H-пиразол-4-

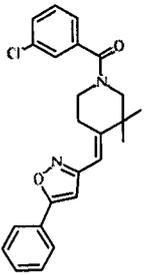
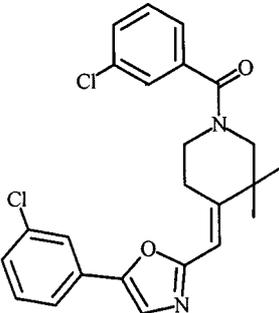
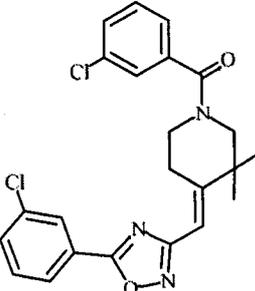
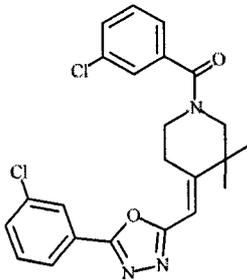
Пример	Соединение	Химическое название
		ил)сульфонил]-3,3- диметилпиперидин
166		{(4E)-4-[3-(3- хлорфенил)проп-2- ин-1-илиден]-3,3- диметилпиперидин- 1-ил}(4,6- диметоксипиримиди н-2-ил)метанон
167		{(4E)-4-[3-(3- хлорфенил)проп-2- ин-1-илиден]-3,3- диметилпиперидин- 1-ил}(2-этил-5-метил- 2Н-1,2,3-триазол-4- ил)метанон
168		{(4E)-4-[3-(3- хлорфенил)проп-2- ин-1-илиден]-3,3- диметилпиперидин- 1-ил}(4- метоксипиримидин- 2-ил)метанон

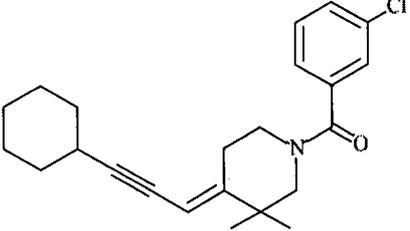
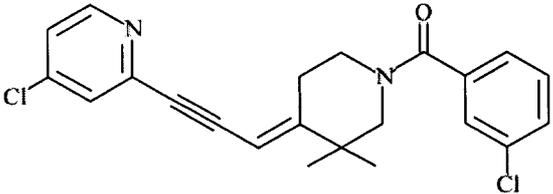
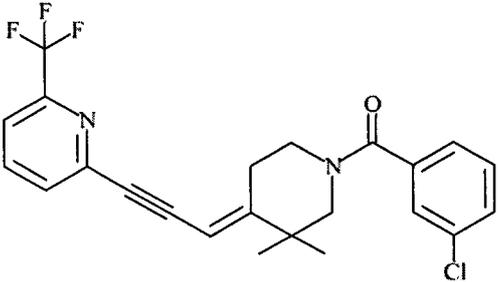
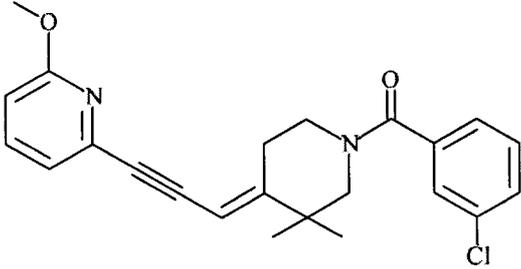
Пример	Соединение	Химическое название
169		<p>{(4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}(6,7-дигидро-5H-пиразоло[5,1-b][1,3]оксазин-3-ил)метанон</p>
170		<p>{(4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил)метанон</p>
171		<p>{(4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}(2,6-диметоксипиримидин-4-ил)метанон</p>

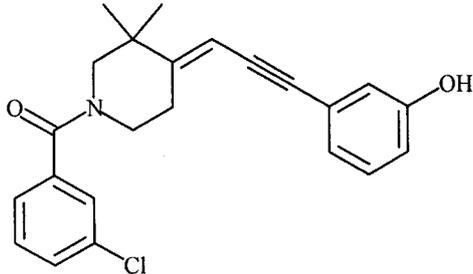
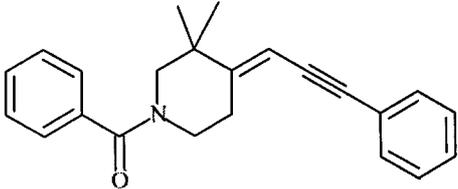
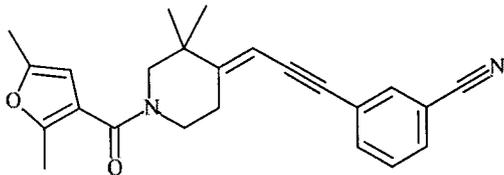
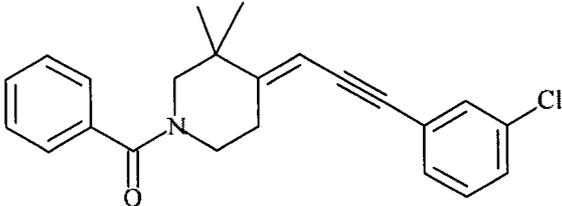
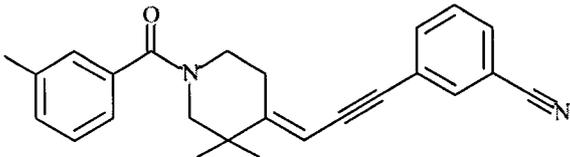
Пример	Соединение	Химическое название
172		4-((4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}карбонил)пиридин-2-карбонитрил
173		{(4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}(1,5-диметил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метанон
174		{(4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}(5,6-дигидро-8H-имидазо[2,1-с][1,4]оксазин-3-ил)метанон
175		6-((4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-

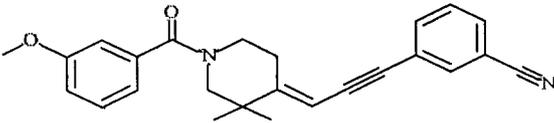
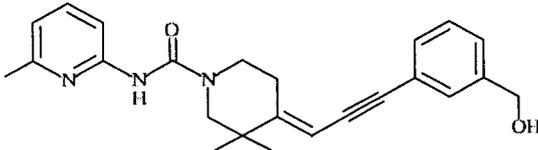
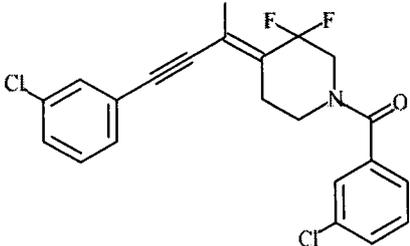
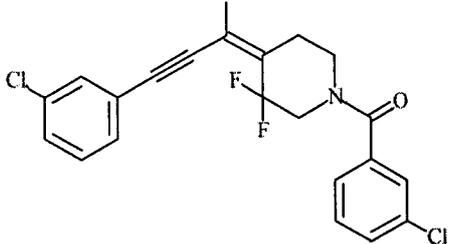
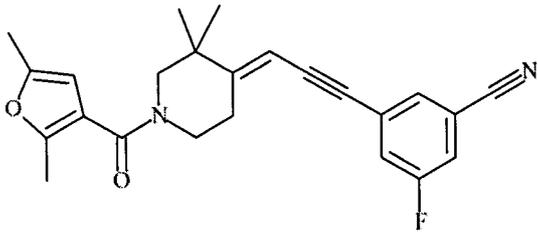
Пример	Соединение	Химическое название
		ил}карбонил)пириди н-2-карбонитрил
176		{(4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}(3-метокси-1-метил-1H-пиразол-5-ил)метанон
177		(3-хлорфенил){(4E)-4-[3-(4-метоксипиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}метанон
178		(3-хлорфенил)[(4E)-4-{3-[5-(гидроксиметил)фуран-2-ил]проп-2-ин-1-илиден}-3,3-диметилпиперидин-1-ил]метанон

Пример	Соединение	Химическое название
179		(3-хлорфенил)[(4E)-4-((3-{3-(гидроксиметил)фенил}-1H-пиразол-5-ил} метилиден)-3,3-диметилпиперидин-1-ил]метанон
180		3-(5-{(E)-[1-(3-хлорбензоил)-3,3-диметилпиперидин-4-илиден]метил}-1H-пиразол-3-ил)бензонитрил
181		(3-хлорфенил)[(4E)-3,3-диметил-4-{{3-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-пиразол-5-ил} метилиден} пиперидин-1-ил]метанон
182		[(4E)-4-{{5-(3-хлорфенил)-1H-пиразол-3-ил} метилиден}-3,3-диметилпиперидин-1-ил](2,5-диметилфуран-3-ил)метанон

Пример	Соединение	Химическое название
183		(3-хлорфенил){(4E)-3,3-диметил-4-[(5-фенил-1,2-оксазол-3-ил)метилен]пиперидин-1-ил}метанон
184		(3-хлорфенил)[(4E)-4-[[5-(3-хлорфенил)-1,3-оксазол-2-ил]метилен]-3,3-диметилпиперидин-1-ил]метанон
185		(3-хлорфенил)[(4E)-4-[[5-(3-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]метилен]-3,3-диметилпиперидин-1-ил]метанон
186		(3-хлорфенил)[(4E)-4-[[5-(3-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]метилен]-3,3-диметилпиперидин-1-ил]метанон

Пример	Соединение	Химическое название
187		(3-хлорфенил)[(4E)-4-(3-циклогексилпроп-2-ин-1-илиден)-3,3-диметилпиперидин-1-ил]метанон
188		(3-хлорфенил){(4E)-4-[3-(4-хлорпиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}метанон
189		(3-хлорфенил)[(4E)-3,3-диметил-4-{3-[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]проп-2-ин-1-илиден}пиперидин-1-ил]метанон
190		(3-хлорфенил){(4E)-4-[3-(6-метоксипиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}метанон

Пример	Соединение	Химическое название
191		(3-хлорфенил){(4E)-4-[3-(3-гидроксифенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}метанон
192		[(4E)-3,3-диметил-4-(3-фенилпроп-2-ин-1-илиден)пиперидин-1-ил](фенил)метанон
193		3-[(3E)-3-{1-[(2,5-диметилфуран-3-ил)карбонил]-3,3-диметилпиперидин-4-илиден}проп-1-ин-1-ил]бензонитрил
194		{(4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}(фенил)метанон
195		3-[(3E)-3-[3,3-диметил-1-(3-метилбензоил)пиперидин-4-илиден]проп-1-ин-1-ил]бензонитрил

Пример	Соединение	Химическое название
196		3-{{(3E)-3-[1-(3-метоксибензоил)-3,3-диметилпиперидин-4-илиден]проп-1-ин-1-ил}}бензонитрил
197		(4E)-4-{{3-[3-(гидроксиметил)фенил]проп-2-ин-1-илиден}}-3,3-диметил-N-(6-метилпиперидин-2-ил)пиперидин-1-карбоксамид
198		(3-хлорфенил){(4E)-4-[4-(3-хлорфенил)бут-3-ин-2-илиден]-3,3-дифторпиперидин-1-ил}метанон
199		(3-хлорфенил){(4Z)-4-[4-(3-хлорфенил)бут-3-ин-2-илиден]-3,3-дифторпиперидин-1-ил}метанон
200		3-[(3E)-3-{1-[(2,5-диметилфуран-3-ил)карбонил]-3,3-диметилпиперидин-4-илиден}}проп-1-ин-

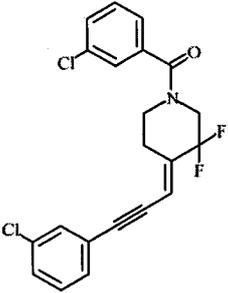
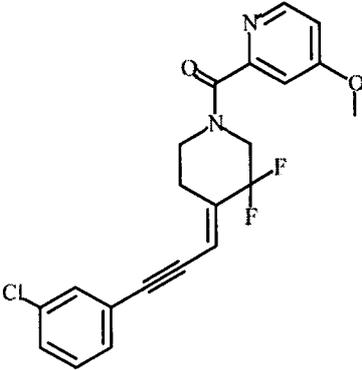
Пример	Соединение	Химическое название
		1-ил]-5-фторбензонитрил
201		(3-хлорфенил){(4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-дифторпиперидин-1-ил}метанон
202		{(4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-дифторпиперидин-1-ил}(4-метоксипиридин-2-ил)метанон

Таблица 2.

Пример	Химическое название	ММ	СВЭЖХ- МС [М+Н] ⁺
146	(4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметил-1-[(тетрагидро-2H-пиран-2-илметил)сульфонил]пиперидин	421, 98	422,34
147	5-(((4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}сульфонил)-3-этил[1,2]оксазоло[5,4-b]пиридин	469, 98	470,23
148	(4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметил-1-[(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)метил]сульфонил}пиперидин	418, 94	419,28
149	(4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-N,3,3-триметил-N-(пропан-2-ил)пиперидин-1-сульфонамид	394, 96	395,33
150	4-(((4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}сульфонил)-2,6-диметилморфолин	437, 00	437,26
151	(4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметил-1-(фенилсульфонил)пиперидин	399, 93	400,22
152	(4E)-N-трет-бутил-4-[3-(3-	394,	395,27

	хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-сульфонамид	96	
153	4-((4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}сульфонил)морфолин	408, 94	409,22
154	4-((4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}сульфонил)-1-метил-1H-бензотриазол	454, 97	455,20
155	3-((4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}сульфонил)-5-(пропан-2-илокси)пиридин	459, 00	459,33
156	(4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-N-(циклопропилметил)-N,3,3-триметилпиперидин-1-сульфонамид	406, 97	407,33
157	5-((4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}сульфонил)-2-метоксипиридин	430, 95	431,34
158	3-((4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}сульфонил)-6,7-дигидро-5H-пирозоло[5,1-b][1,3]оксазин	445, 96	446,35
159	(4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-N-циклогексил-N,3,3-триметилпиперидин-1-сульфонамид	435, 02	435,30
160	(4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-	421,	421,18

	илиден]-3,3-диметил-1-[(4-метилпиперидин-1-ил)сульфонил]пиперидин	00	
161	(4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-1-[(2,2-диметилпропил)сульфонил]-3,3-диметилпиперидин	393, 97	394,16
162	(4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметил-1-[(тетрагидро-2Н-пиран-3-илметил)сульфонил]пиперидин	421, 98	422,25
163	(4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-1-[(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)сульфонил]-3,3-диметилпиперидин	418, 94	419,20
164	6-({(4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}сульфонил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонитрил	526, 09	526,14
165	(4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-1-[(1-этил-3,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)сульфонил]-3,3-диметилпиперидин	446, 01	446,18

Таблица 3

Пример	Кі mGlu ₅ , нМ
3	1,47
18	1,01
19	0,89
22	1,9
25	28,6
27	0,64
28	2,12
31	2,93
32	16,1
34	0,99
40	1,29
43	7,39
46	322,6
48	2,44
64	82,9
73	29,8
91	16,3
101	11,2
107	931,5
109	26,9
116	1,6
119	8,05
120	4,02
128	1,82
166	2,24

167	2,42
191	7,35
200	636,9
201	1,91

Таблица 4.

Пример	IC ₅₀ mGlu ₅ , нМ
22	66,3
25	31,8
27	8,6
28	37,2
31	13,5
32	60
40	18,2
48	2,02
91	31,65
101	66,3

Таблица 5.

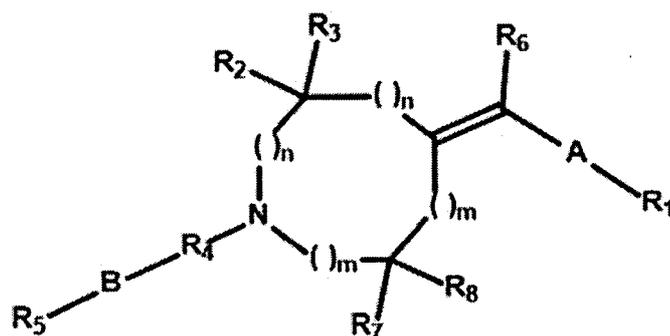
Примеры	EC ₅₀ mGlu ₅ , нМ	Кратность изменения mGlu ₅ при 1 мкМ
34	107,2	2,7
43	64,47	2,8
46	37,38	3,79
107	120,8	7,66
116	52,845	2,14
119	49,7	2,9
120	38,557	5,5
126	114,54	3,4
128	164,967	3,5
137	268,4	2,1
166	51,715	1,35
167	23,037	2,7
191	224,2	3,9
196	87,65	2,2
200	291,1	2,3
201	88,16	4,5

Таблица 6.

Примеры	«In vivo» цистометрия, MED (мг/кг перорально)
Пример 31	1
Пример 40	3
Пример 48	1

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ.

1. Соединение формулы I:



формула I,

или его энантиомер, диастереомер, N-оксид или фармацевтически приемлемая соль, или их комбинация, где:

R₁ является необязательно замещенной моно-, би- или трициклической C₆-C₁₄ арильной группой, необязательно замещенной моно-, бис- или трициклической C₁-C₁₃ гетероциклической группой, содержащей от 1 до 5 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенной C₃-C₆ циклоалкильной группой, необязательно замещенной C₃-C₆ циклоалкенильной группой или необязательно замещенной C₁-C₆ алкильной группой;

A является тройной углерод-углеродной связью, двойной углерод-углеродной связью, или A является пяти- или шестичленной гетероциклической группой, содержащей от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из N, S и O;

R_2 и R_3 , каждый независимо, являются водородом, алкильной группой или атомом фтора, или R_2 и R_3 связаны друг с другом с образованием C_3-C_6 циклоалкильного или C_3-C_6 гетероциклического кольца, и в то же время R_7 и R_8 , каждый независимо, являются алкильной группой или атомом фтора, или альтернативно R_2 или R_3 связаны с R_7 или R_8 с образованием конденсированного циклоалкильного кольца;

n и m , каждый независимо, являются целым числом, выбранным из 0-2;

R_4 является карбонильной, тиокарбонильной или сульфонильной группой, или связью;

B является атомом кислорода или серы, атомом азота, необязательно замещенным C_1-C_5 алкильной группой или метокси-группой, или B отсутствует;

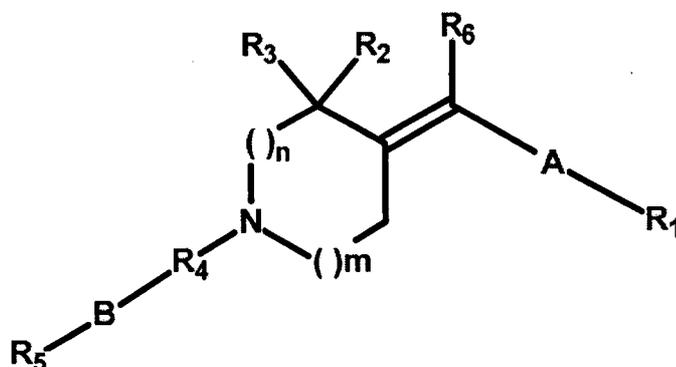
R_5 является необязательно замещенной моно-, би- или трициклической C_6-C_{14} арильной группой, необязательно замещенной моно-, бис- или трициклической C_1-C_{13} гетероциклической группой, содержащей от 1 до 5 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенной C_3-C_6 циклоалкильной группой, необязательно замещенной C_3-C_6 циклоалкенильной группой или необязательно замещенной C_1-C_6 алкильной группой; и

R_6 является атомом водорода, необязательно замещенной C_1-C_4 алкильной группой или атомом фтора.

2. Соединение по п. 1, *отличающееся тем, что* необязательные заместители независимо выбраны из группы, состоящей из атомов галогена и

C_1-C_6 алкильных, C_1-C_6 алкокси, гидрокси, меркапто, нитро, циано, оксо, галоген(C_1-C_6)алкильных, галоген(C_1-C_6)алкокси, C_1-C_6 алкилтио, C_1-C_6 алкилсульфонильных, C_1-C_6 алкилкарбонильных, сульфамонильных, C_1-C_6 алкилсульфамонильных, ди(C_1-C_6)алкилсульфамонильных, (C_1-C_6)алкоксикарбонильных и (C_1-C_6)алкилкарбонил(C_1-C_6)алкильных групп, а также из групп формул $-NR^*R^*$, $-C(=O)-NR^*R^*$, $-D$, $-O-D$, $-C(=O)-D$, $-(CH_2)_q-D$, $-NR^{**}-D$, $-C(=O)-NR^{**}-D$, $-NR^{**}C(=O)-D$ и $-O-C(=O)-D$, где каждый R^* независимо является атомом водорода или C_1-C_6 алкильной, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилкарбонильной, фенильной или бензильной группой, R^{**} является атомом водорода или C_1-C_6 алкильной группой, q является целым числом от 1 до 6, и D является фенильной группой или C_1-C_8 гетероциклической группой, содержащей от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S; C_1-C_6 циклоалкильной группой; каждая группа D дополнительно необязательно замещена 1–3 группами, независимо выбранными из галогена, гидрокси, циано, нитро и C_1-C_6 алкила, где необязательные заместители предпочтительно выбраны из групп, состоящих из атомов галогена и C_1-C_6 алкильных групп.

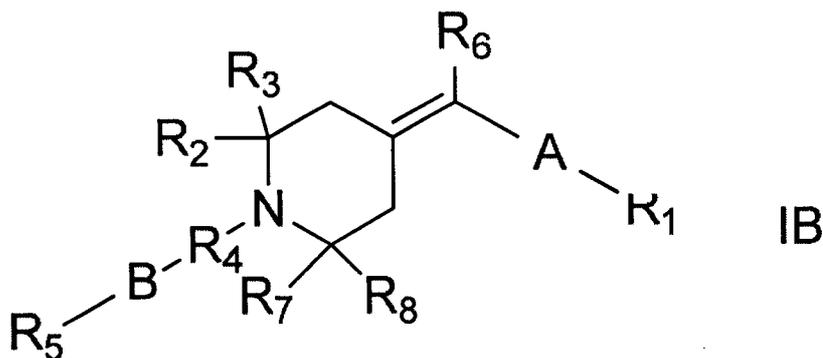
3. Соединение по п. 1 формулы IA:



формула IA,

отличающееся тем, что $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, A, B, m$ и n являются такими, как определено в п. 1. для соединения формулы I.

4. Соединение по п. 1 формулы IB:



формула IB,

отличающееся тем, что R_1, R_4, R_5, R_6, A и B являются такими, как определено в п. 1 для соединения формулы;

R_5 также является водородом; и

отличающееся тем, что каждый R_2 , R_3 , R_7 и R_8 является алкилом, или каждый R_2 и R_3 является водородом, и R_7 и R_8 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_3 - C_6 циклоалкильное кольцо, или R_2 , R_3 , R_7 и R_8 , вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют конденсированное циклоалкильное кольцо.

5. Соединение по любому из пп. 1–4, *отличающееся тем, что* R_1 выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного фенильного, пиридиныльного или пиримидиныльного фрагмента или их производных.

6. Соединение по любому из пп. 1–4, *отличающееся тем, что* A является тройной углерод-углеродной связью, или A выбран из группы, состоящей из 1,3-оксазолильного, изоксазолильного, 1,2,4-оксадиазолильного, 1,3,4-оксадиазолильного или пиразолильного фрагмента или их производных.

7. Соединение по любому из пп. 1–4, *отличающееся тем, что* R_5 выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного метильного, этильного, пропильного, изопропильного, трет-бутильного, метоксиэтильного, N,N -диметильного, N -метокси- N -метильного, N,N -диэтильного, N -этил- N -изопропильного, циклогексильного, бензотриазолильного, фуранильного, изоксазолильного, морфолиныльного, оксазолильного, фенильного, пиперидиныльного, пиранильного, пиразолильного, пиридиныльного, пиримидиныльного, пирролидиныльного, триазиныльного или триазолильного фрагмента или их производных.

8. Соединение по любому из пп. 1–4, *отличающееся тем, что* R₄ является карбонильной или сульфонильной группой, В отсутствует, и R₅ является необязательно замещенной бициклической C₁-C₁₃ гетероциклической группой, содержащей от 1 до 5 гетероатомов, выбранных из N, O и S.

9. Соединение по любому из пп. 1–4, *отличающееся тем, что* В является атомом кислорода или атомом азота, необязательно замещенным C₁-C₅ алкильной группой или метокси-группой, и R₅ выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного метильного, этильного, пропильного, изопропильного, трет-бутильного или метоксиэтильного фрагмента или их производных.

10. Соединение по п. 1, *отличающееся тем, что* указанное соединение выбрано из группы, состоящей из:

трет-бутил-(4E)-3,3-диметил-4-[3-(6-метилпиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]пиперидин-1-карбоксилата;

трет-бутил-(4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-карбоксилата;

этил-(4E)-3,3-диметил-4-[3-(6-метилпиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]пиперидин-1-карбоксилата;

этил-(4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-карбоксилата;

трет-бутил-(4E)-4-[3-(2-хлорпиридин-4-ил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-карбоксилата;

трет-бутил-(4E)-3,3-диметил-4-[3-(3-метилфенил)проп-2-ин-1-илиден]пиперидин-1-карбоксилата;

трет-бутил-(4E)-3,3-дифтор-4-[3-(6-метилпиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]пиперидин-1-карбоксилата;

трет-бутил-(4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилата;

трет-бутил-(4E)-4-[3-(4-хлорпиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилата;

трет-бутил-(4E)-3,3-дифтор-4-[3-(3-метилфенил)проп-2-ин-1-илиден]пиперидин-1-карбоксилата;

этил-(4E)-3,3-дифтор-4-[3-(6-метилпиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]пиперидин-1-карбоксилата;

этил-(4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилата;

этил-(4E)-4-[3-(4-хлорпиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилата;

этил-(4E)-3,3-дифтор-4-[3-(3-метилфенил)проп-2-ин-1-илиден]пиперидин-1-карбоксилата;

этил-(4E)-4-[3-(2-хлорпиридин-4-ил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-карбоксилата;

этил-(4E)-3,3-диметил-4-[3-(3-метилфенил)проп-2-ин-1-илиден]пиперидин-1-карбоксилата;

этил-(4E)-3,3-диметил-4-(3-фенилпроп-2-ин-1-илиден)пиперидин-1-карбоксилата;

этил-(4E)-4-[3-(4-хлорпиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-карбоксилата;

этил-(4E)-4-[3-(2,5-дифторфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-карбоксилата;

этил-(4E)-3,3-диметил-4-{3-[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]проп-2-ин-1-илиден}пиперидин-1-карбоксилата;

этил-(4E)-4-[3-(3-фторфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-карбоксилата;

этил-(4E)-3,3-диметил-4-{3-[3-(трифторметил)фенил]проп-2-ин-1-илиден} пиперидин-1-карбоксилата;

этил-(4E)-4-[3-(6-метоксипиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-карбоксилата;

этил-(4E)-4-[3-(3-метоксифенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-карбоксилата;

этил-(4E)-4-[3-(4-метоксипиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-карбоксилата;

этил-(4E)-3,3-диметил-4-[3-(пиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]пиперидин-1-карбоксилата;

этил-(4E)-4-[3-(3-цианофенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-карбоксилата;

этил-(4E)-4-{3-[3-(цианометил)фенил]проп-2-ин-1-илиден}-3,3-диметилпиперидин-1-карбоксилата;

этил-(4E)-4-[3-(6-метоксипиридин-3-ил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-карбоксилата;

этил-(4E)-3,3-диметил-4-{3-[6-(метиламино)пиридин-2-ил]проп-2-ин-1-илиден} пиперидин-1-карбоксилата;

этил-(4E)-4-[3-(4-цианопиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-карбоксилата;

этил-(4E)-4-[3-(3-циано-5-фторфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-карбоксилата;

2-{(4E)-3,3-диметил-4-[3-(6-метилпиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]пиперидин-1-ил}-6-метил-3-нитропиридина;

(3-хлорфенил){(4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-ил} метанола;

{(4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}(пиперидин-1-ил)метанола;
 {(4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}(пирролидин-1-ил)метанола;
 (4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-N,N,3,3-тетраметилпиперидин-1-карбоксамид;
 (4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-N,N-диэтил-3,3-диметилпиперидин-1-карбоксамид;
 {(4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}(фуран-2-ил)метанола;
 метил-(4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-карбоксилата;
 {(4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}(морфолин-4-ил)метанола;
 (4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-N-метокси-N,3,3-триметилпиперидин-1-карбоксамид;
 {(4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}(3-метилфенил)метанола;
 2-{(3E)-3-[1-(3-хлорбензоил)-3,3-диметилпиперидин-4-илиден]проп-1-ин-1-ил}пиридин-4-карбонитрила;
 (3-хлорфенил){(4E)-3,3-диметил-4-[3-(3-метилфенил)проп-2-ин-1-илиден]пиперидин-1-ил}метанола;
 (2,5-диметилфуран-3-ил){(4E)-4-[3-(3-(гидроксиметил)фенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}метанола;
 [(4E)-3,3-диметил-4-(3-{3-[(пирролидин-1-ил)метил]фенил}проп-2-ин-1-илиден)пиперидин-1-ил](5-метилфуран-2-ил)метанола;
 этил-(3E)-2,2-диметил-3-[3-(6-метилпиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]пирролидин-1-карбоксилата;

трет-бутил-(3E)-2,2-диметил-3-[3-(6-метилпиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]пирролидин-1-карбоксилата;

пропил-(3E)-2,2-диметил-3-[3-(6-метилпиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]пирролидин-1-карбоксилата;

2-метоксиэтил-(3E)-2,2-диметил-3-[3-(6-метилпиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]пирролидин-1-карбоксилата;

2-метилпропил-(3E)-2,2-диметил-3-[3-(6-метилпиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]пирролидин-1-карбоксилата;

пропан-2-ил-(3E)-2,2-диметил-3-[3-(6-метилпиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]пирролидин-1-карбоксилата;

(3E)-N,N,2,2-тетраметил-3-[3-(6-метилпиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]пирролидин-1-карбоксамид;

{(3E)-2,2-диметил-3-[3-(6-метилпиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]пирролидин-1-ил}(фуран-2-ил)метанона;

(3-хлорфенил){(3E)-2,2-диметил-3-[3-(6-метилпиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]пирролидин-1-ил}метанона;

{(3E)-2,2-диметил-3-[3-(6-метилпиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]пирролидин-1-ил}(пиперидин-1-ил)метанона;

{(3E)-2,2-диметил-3-[3-(6-метилпиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]пирролидин-1-ил}(пирролидин-1-ил)метанона;

метил-(3E)-2,2-диметил-3-[3-(6-метилпиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]пирролидин-1-карбоксилата;

трет-бутил-(3E)-2,2-диметил-3-[3-(4-метилпиримидин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]пирролидин-1-карбоксилата;

этил-(3E)-2,2-диметил-3-[3-(4-метилпиримидин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]пирролидин-1-карбоксилата;

2-метоксиэтил-(3E)-2,2-диметил-3-[3-(4-метилпиримидин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]пирролидин-1-карбоксилата;

пропан-2-ил-(3E)-2,2-диметил-3-[3-(4-метилпиримидин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]пирролидин-1-карбоксилата;

метил-(3E)-2,2-диметил-3-[3-(4-метилпиримидин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]пирролидин-1-карбоксилата;

трет-бутил-(3E)-2,2-диметил-3-{3-[6-(метиламино)пиридин-2-ил]проп-2-ин-1-илиден} пирролидин-1-карбоксилата;

этил-(3E)-2,2-диметил-3-{3-[6-(метиламино)пиридин-2-ил]проп-2-ин-1-илиден} пирролидин-1-карбоксилата;

пропил-(3E)-2,2-диметил-3-{3-[6-(метиламино)пиридин-2-ил]проп-2-ин-1-илиден} пирролидин-1-карбоксилата;

2-метоксиэтил-(3E)-2,2-диметил-3-{3-[6-(метиламино)пиридин-2-ил]проп-2-ин-1-илиден} пирролидин-1-карбоксилата;

2-метилпропил-(3E)-2,2-диметил-3-{3-[6-(метиламино)пиридин-2-ил]проп-2-ин-1-илиден} пирролидин-1-карбоксилата;

пропан-2-ил-(3E)-2,2-диметил-3-{3-[6-(метиламино)пиридин-2-ил]проп-2-ин-1-илиден} пирролидин-1-карбоксилата;

метил-(3E)-2,2-диметил-3-{3-[6-(метиламино)пиридин-2-ил]проп-2-ин-1-илиден} пирролидин-1-карбоксилата;

трет-бутил-(3E)-3-[3-(4-цианопиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата;

этил-(3E)-3-[3-(4-цианопиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата;

2-метоксиэтил-(3E)-3-[3-(4-цианопиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата;

2-метилпропил-(3E)-3-[3-(4-цианопиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата;

пропан-2-ил-(3E)-3-[3-(4-цианопиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата;

метил-(3E)-3-[3-(4-цианопиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]-2,2-
диметилпирролидин-1-карбоксилата;

трет-бутил-(3E)-3-[3-(3-циано-5-фторфенил)проп-2-ин-1-илиден]-2,2-
диметилпирролидин-1-карбоксилата;

этил-(3E)-3-[3-(3-циано-5-фторфенил)проп-2-ин-1-илиден]-2,2-
диметилпирролидин-1-карбоксилата;

пропил-(3E)-3-[3-(3-циано-5-фторфенил)проп-2-ин-1-илиден]-2,2-
диметилпирролидин-1-карбоксилата;

2-метоксиэтил-(3E)-3-[3-(3-циано-5-фторфенил)проп-2-ин-1-илиден]-2,2-
диметилпирролидин-1-карбоксилата;

2-метилпропил-(3E)-3-[3-(3-циано-5-фторфенил)проп-2-ин-1-илиден]-2,2-
диметилпирролидин-1-карбоксилата;

пропан-2-ил-(3E)-3-[3-(3-циано-5-фторфенил)проп-2-ин-1-илиден]-2,2-
диметилпирролидин-1-карбоксилата;

метил-(3E)-3-[3-(3-циано-5-фторфенил)проп-2-ин-1-илиден]-2,2-
диметилпирролидин-1-карбоксилата;

трет-бутил-(3E)-3-[3-(4-хлорпиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]-2,2-
диметилпирролидин-1-карбоксилата;

{(3E)-3-[3-(4-хлорпиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]-2,2-
диметилпирролидин-1-ил}(фуран-2-ил)метанона;

(3E)-3-[3-(4-хлорпиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]-N,N-диэтил-2,2-
диметилпирролидин-1-карбоксамид;

{(3E)-3-[3-(4-хлорпиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]-2,2-
диметилпирролидин-1-ил}(пирролидин-1-ил)метанона;

{(3E)-3-[3-(4-хлорпиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]-2,2-
диметилпирролидин-1-ил}(пиперидин-1-ил)метанона;

(3E)-3-[3-(4-хлорпиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]-N,N,2,2-
тетраметилпирролидин-1-карбоксамид;

этил-(3E)-3-[3-(4-хлорпиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]-2,2-
диметилпирролидин-1-карбоксилата;
метил-(3E)-3-[3-(4-хлорпиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]-2,2-
диметилпирролидин-1-карбоксилата;
(3-хлорфенил){(3E)-3-[3-(4-хлорпиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]-2,2-
диметилпирролидин-1-ил} метанона;
этил-(3E)-3-[3-(6-аминопиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]-2,2-
диметилпирролидин-1-карбоксилата;
(3E)-3-[3-(6-аминопиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]-N,N-диэтил-2,2-
диметилпирролидин-1-карбоксамид;
метил-(3E)-3-[3-(6-аминопиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]-2,2-
диметилпирролидин-1-карбоксилата;
(3E)-3-[3-(6-аминопиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]-N,N,2,2-
тетраметилпирролидин-1-карбоксамид;
трет-бутил-(3E)-3-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-2,2-
диметилпирролидин-1-карбоксилата;
{(3E)-3-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-2,2-диметилпирролидин-1-
ил}(пиперидин-1-ил)метанона;
{(3E)-3-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-2,2-диметилпирролидин-1-
ил}(пирролидин-1-ил)метанона;
этил-(3E)-3-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-2,2-диметилпирролидин-1-
карбоксилата;
(3E)-3-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-N-этил-2,2-диметил-N-(пропан-
2-ил)пирролидин-1-карбоксамид;
(3E)-3-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-N,N,2,2-тетраметилпирролидин-
1-карбоксамид;
{(3E)-3-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-2,2-диметилпирролидин-1-
ил}(фуран-2-ил)метанона;

метил-(3E)-3-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата;

(3-хлорфенил){(3E)-3-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-2,2-диметилпирролидин-1-ил}метанона;

(3-хлорфенил)[(4E)-4-{[5-(3-хлорфенил)-1H-пиразол-3-ил]метилен}-3,3-диметилпиперидин-1-ил]метанона;

этил-2,2,6,6-тетраметил-4-[3-(6-метилпиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]пиперидин-1-карбоксилата;

2-метил-6-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-илиден)проп-1-ин-1-ил]пиридина;

трет-бутил-8-[3-(6-метилпиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]-5-азаспиро[3.5]нонан-5-карбоксилата;

метил-8-[3-(6-метилпиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]-5-азаспиро[3.5]нонан-5-карбоксилата (смесь E:Z);

4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-1,2,2,6,6-пентаметилпиперидина;

2-метил-6-[3-(1,2,2,6,6-пентаметилпиперидин-4-илиден)проп-1-ин-1-ил]пиридина;

этил-3-[3-(6-метилпиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата;

8-(6-метил-3-нитропиридин-2-ил)-3-[3-(6-метилпиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]-8-азабицикло[3.2.1]октана;

3-{(3E)-3-[1-(3-хлорбензоил)-3,3-диметилпиперидин-4-илиден]проп-1-ин-1-ил}бензонитрила;

3-{(3E)-3-[1-(3-хлорбензоил)-3,3-диметилпиперидин-4-илиден]проп-1-ин-1-ил}-5-фторбензонитрила;

(3-хлорфенил){(4E)-4-[3-(3-метоксифенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}метанона;

- (3-хлорфенил)[(4E)-4-{3-[3-(гидроксиметил)фенил]проп-2-ин-1-илиден}-3,3-диметилпиперидин-1-ил]метанола;
- (3-хлорфенил){(4E)-4-[3-(4-фторфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}метанола;
- (3-хлорфенил)[(4E)-3,3-диметил-4-(3-{3-[(пирролидин-1-ил)метил]фенил}проп-2-ин-1-илиден)пиперидин-1-ил]метанола;
- (3-хлорфенил){(4E)-3,3-диметил-4-[3-(6-метилпиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]пиперидин-1-ил}метанола;
- 5-{(3E)-3-[1-(3-хлорбензоил)-3,3-диметилпиперидин-4-илиден]проп-1-ин-1-ил}пиридин-2-карбонитрила;
- (3-хлорфенил){(4E)-4-[3-(6-метоксипиридин-3-ил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}метанола;
- (3-хлорфенил){(4E)-4-[3-(3-фтор-5-гидроксифенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}метанола;
- {(4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}(3-гидроксифенил)метанола;
- {(4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}(4-метоксипиридин-2-ил)метанола;
- {(4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}(6-метилпиридин-2-ил)метанола;
- (4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметил-N-(6-метилпиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксамида;
- {(4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}(2,2-диметилморфолин-4-ил)метанола;
- (4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-N-(2,2-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3,3-диметилпиперидин-1-карбоксамида;
- (4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметил-N-(пиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксамида;

2-({(4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}карбонил)пиридин-4-карбонитрила;

1-{{(4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}-2-(2,2-диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этанона;

{{(4E)-4-[3-(3-Хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}(4-хлорпиридин-2-ил)метанона;

{{(4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}(4,5-диметилфуран-2-ил)метанона;

{{(4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}(3-метоксифенил)метанона;

3-({(4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}карбонил)бензонитрила;

(4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-N-(4-хлорпиридин-2-ил)-3,3-диметилпиперидин-1-карбоксамида;

2,2-диметилпропил-(4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-карбоксилата;

(4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметил-N-(3-метилфенил)пиперидин-1-карбоксамида;

2-метилпиридин-4-ил-(4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-карбоксилата;

(4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-N-(2,2-диметилпропил)-3,3-диметилпиперидин-1-карбоксамида;

{{(4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}(4-гидроксипиперидин-1-ил)метанона;

этил-4-({(4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}сульфонил)пиперидин-1-карбоксилата;

(4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметил-1-[(тетрагидро-2Н-пиран-2-илметил)сульфонил]пиперидина;

5-(((4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}сульфонил)-3-этил[1,2]оксазоло[5,4-b]пиридина;

(4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметил-1-{{{3-метил-1,2-оксазол-5-ил)метил}сульфонил} пиперидина;

(4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-N,3,3-триметил-N-(пропан-2-ил)пиперидин-1-сульфонамида;

4-(((4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}сульфонил)-2,6-диметилморфолина;

(4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметил-1-(фенилсульфонил)пиперидина;

(4E)-N-трет-бутил-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-сульфонамида;

4-(((4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}сульфонил)морфолина;

4-(((4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}сульфонил)-1-метил-1H-бензотриазола;

3-(((4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}сульфонил)-5-(пропан-2-илокси)пиридина;

(4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-N-(циклопропилметил)-N,3,3-триметилпиперидин-1-сульфонамида;

5-(((4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}сульфонил)-2-метоксипиридина;

3-(((4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}сульфонил)-6,7-дигидро-5H-пиразоло[5,1-b][1,3]оксазина;

(4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-N-циклогексил-N,3,3-триметилпиперидин-1-сульфонамида;

(4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметил-1-[(4-метилпиперидин-1-ил)сульфонил]пиперидина;

(4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-1-[(2,2-диметилпропил)сульфонил]-3,3-диметилпиперидина;

(4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметил-1-[(тетрагидро-2Н-пиран-3-илметил)сульфонил]пиперидина;

(4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-1-[(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)сульфонил]-3,3-диметилпиперидина;

6-({(4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}сульфонил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонитрила;

(4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-1-[(1-этил-3,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)сульфонил]-3,3-диметилпиперидина;

{{(4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}(4,6-диметокси-пиримидин-2-ил)метанона;

{{(4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}(2-этил-5-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)метанона;

{{(4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}(4-метокси-пиримидин-2-ил)метанона;

{{(4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}(6,7-дигидро-5Н-пиразоло[5,1-*b*][1,3]оксазин-3-ил)метанона;

{{(4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}([1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-2-ил)метанона;

{{(4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}(2,6-диметокси-пиримидин-4-ил)метанона;

4-({(4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}карбонил)пиримидин-2-карбонитрила;

{{(4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}(1,5-диметил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метанона;

{{(4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}(5,6-дигидро-8Н-имидазо[2,1-*c*][1,4]оксазин-3-ил)метанона;

6-((4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}карбонил)пиридин-2-карбонитрила;

{(4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}(3-метокси-1-метил-1H-пиразол-5-ил)метанона;

(3-хлорфенил){(4E)-4-[3-(4-метоксипиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}метанона;

(3-хлорфенил)[(4E)-4-{3-[5-(гидроксиметил)фуран-2-ил]проп-2-ин-1-илиден}-3,3-диметилпиперидин-1-ил]метанона;

(3-хлорфенил)[(4E)-4-{3-[3-(гидроксиметил)фенил]-1H-пиразол-5-ил}метилен)-3,3-диметилпиперидин-1-ил]метанона;

3-(5-{(E)-[1-(3-хлорбензоил)-3,3-диметилпиперидин-4-илиден]метил}-1H-пиразол-3-ил)бензонитрила;

(3-хлорфенил)[(4E)-3,3-диметил-4-{3-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-пиразол-5-ил}метилен}пиперидин-1-ил]метанона;

[(4E)-4-{5-(3-хлорфенил)-1H-пиразол-3-ил}метилен}-3,3-диметилпиперидин-1-ил](2,5-диметилфуран-3-ил)метанона;

(3-хлорфенил){(4E)-3,3-диметил-4-[(5-фенил-1,2-оксазол-3-ил)метилен]пиперидин-1-ил}метанона;

(3-хлорфенил)[(4E)-4-{5-(3-хлорфенил)-1,3-оксазол-2-ил}метилен}-3,3-диметилпиперидин-1-ил]метанона;

(3-хлорфенил)[(4E)-4-{5-(3-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил}метилен}-3,3-диметилпиперидин-1-ил]метанона;

(3-хлорфенил)[(4E)-4-{5-(3-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил}метилен}-3,3-диметилпиперидин-1-ил]метанона;

(3-хлорфенил)[(4E)-4-(3-циклогексилпроп-2-ин-1-илиден)-3,3-диметилпиперидин-1-ил]метанона;

(3-хлорфенил){(4E)-4-[3-(4-хлорпиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}метанона;

- (3-хлорфенил){(4E)-3,3-диметил-4-[3-[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]проп-2-ин-1-илиден}пиперидин-1-ил}метанола;
- (3-хлорфенил){(4E)-4-[3-(6-метоксипиридин-2-ил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}метанола;
- (3-хлорфенил){(4E)-4-[3-(3-гидроксифенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}метанола;
- [(4E)-3,3-диметил-4-(3-фенилпроп-2-ин-1-илиден)пиперидин-1-ил](фенил)метанола;
- 3-[(3E)-3-{1-[(2,5-диметилфуран-3-ил)карбонил]-3,3-диметилпиперидин-4-илиден}проп-1-ин-1-ил]бензонитрила;
- {(4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}(фенил)метанола;
- 3-{(3E)-3-[3,3-диметил-1-(3-метилбензоил)пиперидин-4-илиден]проп-1-ин-1-ил}бензонитрила;
- 3-{(3E)-3-[1-(3-метоксибензоил)-3,3-диметилпиперидин-4-илиден]проп-1-ин-1-ил}бензонитрила;
- (4E)-4-{3-[3-(гидроксиметил)фенил]проп-2-ин-1-илиден}-3,3-диметил-N-(6-метилпиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксамид;
- (3-хлорфенил){(4E)-4-[4-(3-хлорфенил)бут-3-ин-2-илиден]-3,3-дифторпиперидин-1-ил}метанола;
- (3-хлорфенил){(4Z)-4-[4-(3-хлорфенил)бут-3-ин-2-илиден]-3,3-дифторпиперидин-1-ил}метанола;
- 3-[(3E)-3-{1-[(2,5-диметилфуран-3-ил)карбонил]-3,3-диметилпиперидин-4-илиден}проп-1-ин-1-ил]-5-фторбензонитрила;
- (3-хлорфенил){(4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-дифторпиперидин-1-ил}метанола;
- {(4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-дифторпиперидин-1-ил}(4-метоксипиридин-2-ил)метанола;

(3-хлорфенил){(4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-

дифторпиперидин-1-ил}метанона; и

{(4E)-4-[3-(3-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден]-3,3-дифторпиперидин-1-ил}(4-метоксипиридин-2-ил)метанона.

11. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1–9 и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

12. Соединение для применения при лечении или предупреждении неврологического или психиатрического расстройства, связанного с глутаматной дисфункцией, включающем введение субъекту, нуждающемуся в лечении, эффективного количества композиции по п. 11.

13. Соединение по п. 12, *отличающееся тем, что* указанное расстройство выбрано из группы, состоящей из шизофрении, снижения когнитивных функций, деменции, нарушения когнитивных функций, синдрома ломкой X-хромосомы, синдрома Ретта, болезни Паркинсона, синдрома Фелана-МакДермида и туберозного склероза.

14. Соединение по п. 12 или п. 13, *отличающееся тем, что* указанное расстройство можно лечить или предупреждать посредством положительной аллостерической модуляции (PAM) или отрицательной аллостерической модуляции (NAM) mGluR5.