

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(11) 039638

(13) B1

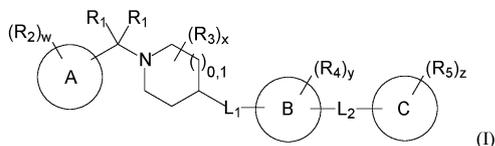
## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента	(51) Int. Cl.	<i>C07D 401/12</i> (2006.01)
2022.02.21		<i>C07D 211/26</i> (2006.01)
(21) Номер заявки		<i>C07D 211/40</i> (2006.01)
201891038		<i>A61K 31/445</i> (2006.01)
(22) Дата подачи заявки		<i>A61K 31/4545</i> (2006.01)
2016.11.04		<i>A61P 25/28</i> (2006.01)
		<i>A61P 25/16</i> (2006.01)
		<i>A61P 25/18</i> (2006.01)

## (54) АНТАГОНИСТЫ МУСКАРИНОВОГО РЕЦЕПТОРА 4 И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 62/252,179; 62/275,708	(56) US-A1-2015266825
(32) 2015.11.06; 2016.01.06	WO-A1-2015036759
(33) US	WO-A1-2014079787
(43) 2018.10.31	WO-A1-2011059048
(86) PCT/US2016/060659	WO-A1-2014163161
(87) WO 2017/079641 2017.05.11	WO-A1-2014074517
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:	WO-A1-2008130570
НЕЙРОКРИН БАЙОСАЙЕНСИЗ,	WO-A2-2007130383
ИНК. (US)	WO-A2-2007075629
(72) Изобретатель:	WO-A1-2014147611
Харриотт Николь, Пагано Николас	WO-A1-03062234
(US)	EP-A2-0718287
(74) Представитель:	
Угрюмов В.М., Лыу Т.Н., Гизатуллина	
Е.М., Глухарёва А.О., Карпенко О.Ю.,	
Строкова О.В., Христофоров А.А.	
(RU)	

(57) В изобретении предложены соединения, относящиеся к малым молекулам, представленные следующей формулой (I):



или стереоизомер, таутомер, сольват, сложный эфир, пролекарство или фармацевтически приемлемая соль данных соединений, где A, B, C, L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, w, x, y и z являются такими, как определено в данном описании. Также предложены способы лечения заболеваний/расстройств путем антагонистического воздействия на мускариновые рецепторы и, в частности, антагонистического воздействия на мускариновый рецептор 4 (M4).

039638 B1

039638 B1

### Область техники изобретения

В настоящем изобретении предложены соединения, которые являются избирательными антагонистами мускариновых рецепторов, в частности мускаринового рецептора 4 (M4), а также способы лечения заболеваний и/или расстройств, на которые данные соединения могут оказать полезное воздействие.

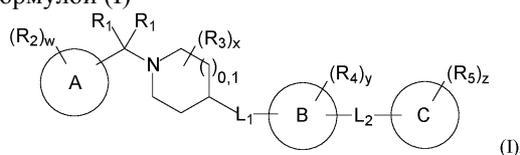
### Предшествующий уровень техники

Мускариновые ацетилхолиновые рецепторы являются рецепторами вегетативной нервной системы, которые образуют комплексы G-белок-рецептор в клеточных мембранах некоторых нейронов и других типов клеток (например, эндотелиальных клеток кровеносных сосудов). Мускариновые рецепторы расположены постсинаптически в парасимпатическом нейроэффекторном соединении, где функция этих рецепторов заключается в увеличении или уменьшении активности эффекторных клеток. У пациентов, получающих лечение нейролептиками, и у пациентов со злокачественным нейролептическим синдромом, повреждением головного мозга (например, атетонидным церебральным параличом), энцефалитом и менингитом наблюдаются экстрапирамидные симптомы. Лекарства, не являющиеся нейролептиками, также вызывают экстрапирамидные симптомы, например лекарства, обладающие антидопаминергическим действием (например, противорвотное средство метоклопрамид и антидепрессант амоксапин), и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (SSR\*), которые опосредованно уменьшают допамин. Состояния, ассоциированные с экстрапирамидным симптомом, включают острые дистонические реакции, акатизию, псевдопаркинсонизм и позднюю дискинезию. Для лечения экстрапирамидных симптомов, вызываемых нейролептиками, используют лекарства, обладающие антихолинергическим действием, которые не проявляют избирательность в отношении какого-либо из пяти подтипов мускариновых рецепторов (см., например, Egoza-Rivero et al., *Neuropharmacology*, 81:176-87 (2014)). Так как лекарства, обладающие антихолинергическим действием и оказывающие влияние на несколько мускариновых рецепторов, могут вызывать различные, и в некоторых случаях противоположные, эффекты, желательно использовать лекарства, которые проявляют избирательность в отношении конкретных рецепторов.

### Сущность изобретения

В данном изобретении предложены соединения, которые являются антагонистами мускариновых рецепторов. В конкретных вариантах осуществления изобретения предложены соединения, которые являются избирательными антагонистами мускаринового рецептора 4 (M4). Такие соединения могут быть использованы в лечении ряда заболеваний и/или расстройств, в особенности неврологических состояний, заболеваний и расстройств, включая когнитивные расстройства, такие как болезнь Альцгеймера, деменция с тельцами Леви и когнитивные расстройства, ассоциированные с шизофренией. В других вариантах осуществления изобретения предложены способы лечения или предупреждения двигательных нарушений, которые могут включать болезнь Паркинсона, паркинсонизм, вызванный приемом лекарств, дискинезии, дистонию, хорею, дискинезию, вызванную приемом леводопы, церебральный паралич и прогрессирующий супрануклеарный паралич и болезнь Гентингтона, в особенности хорею, ассоциированную с болезнью Гентингтона.

Согласно одному из вариантов осуществления изобретения предложены соединения, имеющие структуру, представленную формулой (I)



или стереоизомер, таутомер, сольват, сложный эфир, пролекарство или фармацевтически приемлемая соль данных соединений,

где A, B, C,  $L_1$ ,  $L_2$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ , w, x, y и z являются такими, как определено ниже.

Кроме того, в табл. 1-14 описаны более конкретные варианты осуществления изобретения, и ниже в данном описании приведены более конкретные формулы соединений.

Согласно другому варианту осуществления изобретения предложены фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы (I), включая одно или более чем одно из конкретных соединений, описанных в данном документе, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент. Данные соединения, а также фармацевтические композиции, содержащие эти соединения, можно применять для оказания антагонистического действия на мускариновый рецептор, например на мускариновый рецептор 4 (M4). Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения соединение представляет собой избирательный антагонист рецептора M4.

Описанные выше и другие варианты осуществления изобретения станут очевидны из следующего далее подробного описания изобретения. С этой целью в данном описании приведены ссылки на источники, где более подробно описана некоторая базовая информация, методики, соединения и композиции, каждый из которых включен в данное описание посредством ссылки во все своей полноте.

### Подробное описание изобретения

В следующем ниже описании приведены некоторые конкретные детали, чтобы дать исчерпывающее понимание различных вариантов осуществления изобретения. Однако специалист в данной области

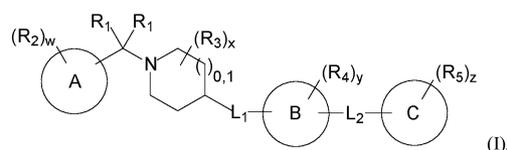
техники должен понимать, что практическое осуществление настоящего изобретения возможно и без данных деталей. В других случаях хорошо известные структуры не показаны или не описаны подробно, чтобы избежать излишнего загромождения деталями описаний соответствующих вариантов осуществления изобретения. Если из контекста не вытекает иное, в описании изобретения и следующей за ним формуле изобретения значение слова "содержать" и его форм, таких как "содержит" и "содержащий", следует толковать в расширительном инклюзивном смысле, т.е. как "включающий, но неограниченный". Кроме того, подразумевается, что термин "содержащий" (и родственные термины, такие как "содержат" или "содержит", или "имеющий", или "включающий") не исключает того, что в некоторых других вариантах осуществления изобретения, например в варианте осуществления любой композиции веществ, композиция, способ или процесс или т.п., описанные в данном документе, могут "состоять из" описанных компонентов или "состоять по существу из" описанных компонентов. Заголовки, приведенные в данном описании, использованы только для удобства и не раскрывают объем или смысл вариантов осуществления изобретения, заявленных в формуле изобретения.

Упоминание в данном описании выражения "один из вариантов осуществления изобретения" или "вариант осуществления изобретения" означает, что конкретный признак, структура или характеристика, описанные в связи с данным вариантом осуществления изобретения, включены по меньшей мере в один вариант осуществления изобретения. Соответственно, появление фраз "согласно одному из вариантов осуществления изобретения" или "согласно варианту осуществления изобретения" в различных местах данного описания необязательно означает, что все они относятся к одному и тому же варианту осуществления изобретения. Кроме того, конкретные признаки, структуры или характеристики могут быть комбинированы любым подходящим образом в одном или более чем одном варианте осуществления изобретения.

Кроме того, в контексте данного описания и прилагаемой формулы изобретения формы единственного числа существительных включают соответствующие формы множественного числа, если по смыслу явно не подразумевается иное. Соответственно, упоминание, например, выражения "животное, за исключением человека" подразумевает, что данное выражение может относиться к одному или более чем одному животному, за исключением человека, или к множеству таких животных, а упоминание слов "клетка" или "данная клетка" подразумевает, что данные слова включают выражение одна или более чем одна клетка и эквиваленты этого выражения (например, множество клеток), известные специалистам в данной области техники, и т.д. Когда в описании изобретения или в формуле изобретения приведены стадии какой-либо методики и данные стадии описаны как происходящие в определенном порядке, описание первой стадии, происходящей (или выполняемой) "до" (т.е. раньше) второй стадии, равносильно, если сказать другими словами, утверждению, что вторая стадия происходит (или выполняется) "после" первой стадии. Термин "приблизительно", относящийся к числу или области числовых значений, означает, что указанное число или область числовых значений является аппроксимацией в пределах экспериментальной изменчивости (или в пределах статистической экспериментальной ошибки), и, соответственно, число или область числовых значений может отличаться на 1-15% от указанного числа или области числовых значений. Следует также отметить, что термин "или" обычно использован в его значении, включая значение "и/или", если по смыслу явно не подразумевается иное. Термин "по меньшей мере один", например, относящийся по меньшей мере к одному соединению или по меньшей мере к одной композиции, имеет такое же значение и толкование, как термин "один или более чем один".

В данном изобретении предложены соединения, которые могут быть использованы для лечения заболеваний и/или расстройств, поддающихся лечению антагонистами, обладающими активностью в отношении одного или более чем одного мускаринового рецептора. Согласно конкретным вариантам осуществления настоящего изобретения предложены соединения, которые проявляют избирательность в отношении мускаринового рецептора 4 (M4) (в данном описании также называемого рецептором M4).

В данном изобретении предложены соединения, имеющие структуру, представленную следующей формулой (I)



или стереоизомер, таутомер, сольват, сложный эфир, пролекарство или фармацевтически приемлемая соль данных соединений,

где каждый из A, B и C независимо представляет собой карбоцикл или гетероцикл;

R<sub>1</sub> представляет собой, в каждом случае, H, C<sub>1-4</sub>алкил, C(=O)OC<sub>1-4</sub>алкил или арил;

каждый из R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> и R<sub>5</sub> независимо представляет собой -OH, -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1-4</sub>алкил), -N(C<sub>1-4</sub>алкил)<sub>2</sub>, -C≡N, -C(=O)NH<sub>2</sub>, галоген, C<sub>1-4</sub>алкил, C<sub>1-4</sub>алкил-OH, C<sub>1-4</sub>галогеналкил, C<sub>1-4</sub>алкокси или C<sub>1-4</sub>галогеналкокси;

каждый из w, x, y и z независимо имеет значение 0, 1, 2 или 3;

L<sub>1</sub> представляет собой гетероалкиленовый линкер, содержащий по меньшей мере один гетероатом

N, O или S, и при этом гетероалкилен может представлять собой нормальную цепь или являться циклизированным и необязательно иметь в качестве заместителей оксо, -ОН, C<sub>1-4</sub>алкил или C<sub>1-4</sub>алкокси; и

L<sub>2</sub> представляет собой необязательный линкер, который отсутствует или, когда присутствует, представляет собой -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, где m имеет значение 0 или 1.

Один из вариантов осуществления настоящего изобретения относится к формуле (I), где R<sub>1</sub> в обоих случаях представляет собой H.

Один из вариантов осуществления настоящего изобретения относится к формуле (I), где один R<sub>1</sub> представляет собой H и другой R<sub>1</sub> представляет собой метил.

Один из вариантов осуществления настоящего изобретения относится к формуле (I), где R<sub>1</sub> в обоих случаях представляет собой метил.

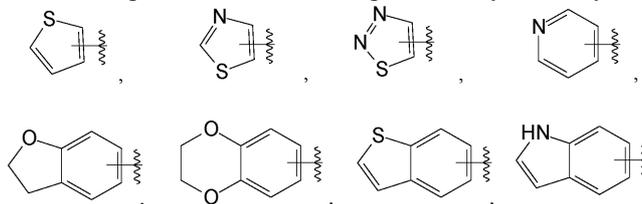
Один из вариантов осуществления настоящего изобретения относится к формуле (I), где A представляет собой неароматический карбоцикл и, более конкретно, циклогексил.

Один из вариантов осуществления настоящего изобретения относится к формуле (I), где A представляет собой ароматический карбоцикл и, более конкретно, арил.

Один из вариантов осуществления настоящего изобретения относится к формуле (I), где A представляет собой фенил или нафтил.

Один из вариантов осуществления настоящего изобретения относится к формуле (I), где A представляет собой фенил.

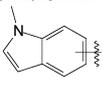
Один из вариантов осуществления настоящего изобретения относится к формуле (I), где A представляет собой ароматический гетероцикл и, более конкретно, одну из следующих групп:



Один из вариантов осуществления настоящего изобретения относится к формуле (I), где w имеет значение 0 и R<sub>2</sub> отсутствует.

Один из вариантов осуществления настоящего изобретения относится к формуле (I), где w имеет значение 1, 2 или 3 и R<sub>2</sub> в каждом случае представляет собой -ОН, -C≡N, галоген или C<sub>1-4</sub>алкил.

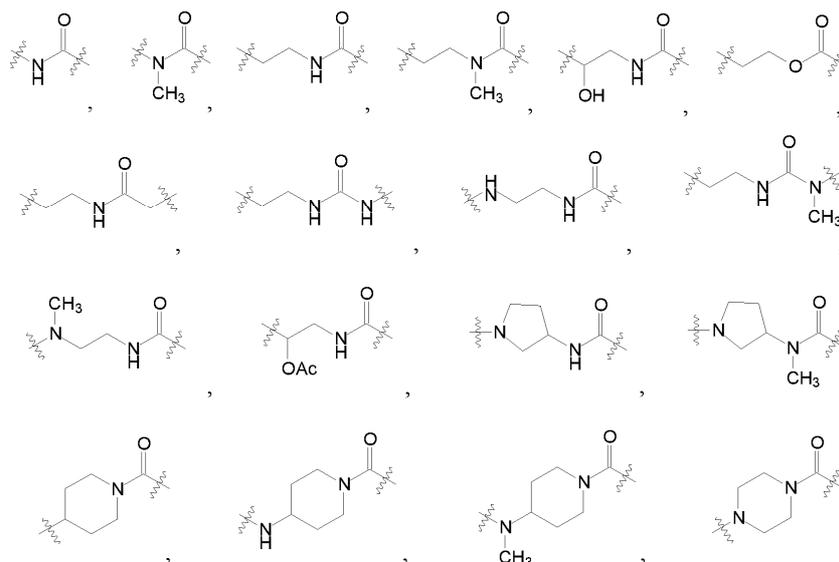
Согласно одному из вариантов осуществления настоящего изобретения предложены соединения

формулы (I), где -A(R<sub>2</sub>)<sub>w</sub> представляет собой 

Один из вариантов осуществления настоящего изобретения относится к формуле (I), где x имеет значение 0 и R<sub>3</sub> отсутствует.

Один из вариантов осуществления настоящего изобретения относится к формуле (I), где x имеет значение 1 или 2 и R<sub>3</sub> в каждом случае представляет собой -ОН или C<sub>1-4</sub>алкил-ОН.

Один из вариантов осуществления настоящего изобретения относится к формуле (I), где L<sub>1</sub> представляет собой гетероалкиленовый линкер, содержащий по меньшей мере один гетероатом N или O, и при этом гетероалкилен может представлять собой нормальную цепь или являться циклизированным и необязательно иметь в качестве заместителей оксо, -ОН, C<sub>1-4</sub>алкил или C<sub>1-4</sub>алкокси и, более конкретно, L<sub>1</sub> представляет собой одну из следующих групп:



Один из вариантов осуществления настоящего изобретения относится к формуле (I), где В представляет собой неароматический карбоцикл и, более конкретно, циклогексил.

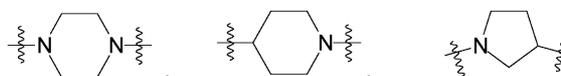
Один из вариантов осуществления настоящего изобретения относится к формуле (I), где В представляет собой ароматический карбоцикл и, более конкретно, арил.

Один из вариантов осуществления настоящего изобретения относится к формуле (I), где В представляет собой фенил или нафтил.

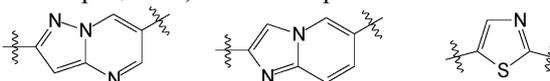
Один из вариантов осуществления настоящего изобретения относится к формуле (I), где В представляет собой фенил.

Один из вариантов осуществления настоящего изобретения относится к формуле (I), где В представляет собой неароматический гетероцикл.

Один из вариантов осуществления настоящего изобретения относится к формуле (I), где В представляет собой пиперазинил, пиперадинил или пирролидинил и, более конкретно, одну из следующих групп:



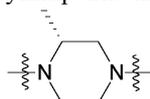
Один из вариантов осуществления настоящего изобретения относится к формуле (I), где В представляет собой ароматический гетероцикл и, более конкретно:



Один из вариантов осуществления настоящего изобретения относится к формуле (I), где у имеет значение 0 и R<sub>4</sub> отсутствует.

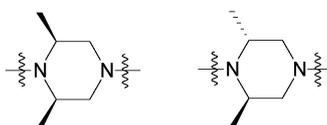
Один из вариантов осуществления настоящего изобретения относится к формуле (I), где у имеет значение 1 и R<sub>4</sub> представляет собой метил.

Один из вариантов осуществления настоящего изобретения относится к формуле (I), где В представляет собой пиперазинил, у имеет значение 1 и R<sub>4</sub> представляет собой метил, и в более конкретном варианте осуществления изобретения такая группировка имеет следующую структуру:



Один из вариантов осуществления настоящего изобретения относится к формуле (I), где у имеет значение 2 и R<sub>4</sub> в обоих случаях представляет собой метил.

Один из вариантов осуществления настоящего изобретения относится к формуле (I), где В представляет собой пиперазинил, у имеет значение 2 и R<sub>4</sub> в обоих случаях представляет собой метил, и в более конкретном варианте осуществления изобретения такая группировка имеет одну из следующих структур:



Один из вариантов осуществления настоящего изобретения относится к формуле (I), где  $L_2$  отсутствует.

Один из вариантов осуществления настоящего изобретения относится к формуле (I), где  $L_2$  представляет собой -O-.

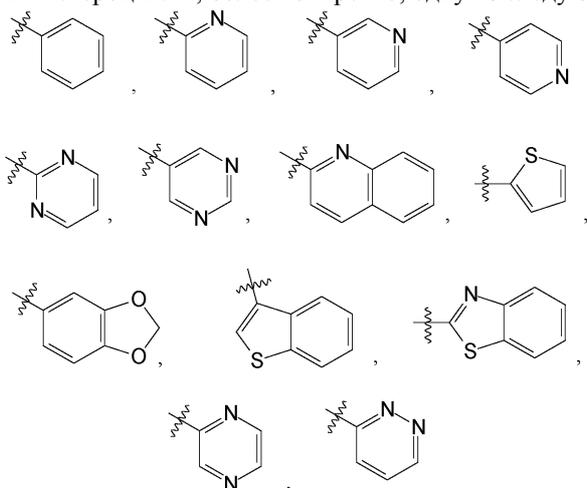
Один из вариантов осуществления настоящего изобретения относится к формуле (I), где  $L_2$  представляет собой -OCH<sub>2</sub>-.

Один из вариантов осуществления настоящего изобретения относится к формуле (I), где C представляет собой ароматический 5-12-членный карбоцикл или гетероцикл.

Один из вариантов осуществления настоящего изобретения относится к формуле (I), где C представляет собой ароматический карбоцикл и, более конкретно, арил.

Один из вариантов осуществления настоящего изобретения относится к формуле (I), где C представляет собой фенил.

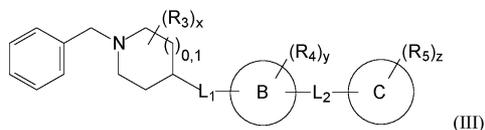
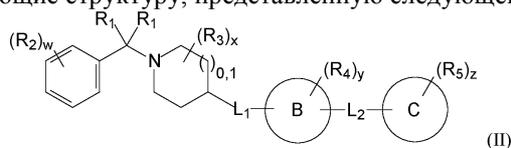
Один из вариантов осуществления настоящего изобретения относится к формуле (I), где C представляет собой ароматический гетероцикл и, более конкретно, одну из следующих групп:



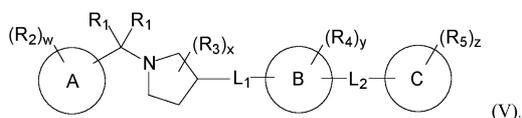
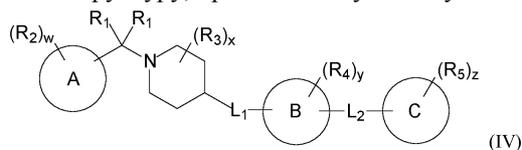
Один из вариантов осуществления настоящего изобретения относится к формуле (I), где  $z$  имеет значение 0 и  $R_5$  отсутствует.

Один из вариантов осуществления настоящего изобретения относится к формуле (I), где  $z$  имеет значение 1, 2 или 3 и каждый присутствующий  $R_5$  независимо представляет собой -OH, -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1-4</sub>алкил), -N(C<sub>1-4</sub>алкил)<sub>2</sub>, -C≡N, галоген, C<sub>1-4</sub>алкил, C<sub>1-4</sub>алкил-OH, C<sub>1-4</sub>галогеналкил, C<sub>1-4</sub>алкокси или C<sub>1-4</sub>галогеналкокси.

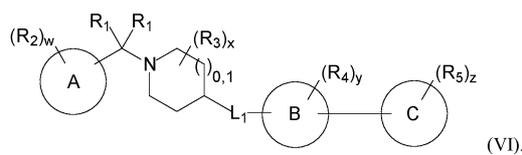
Согласно одному из вариантов осуществления настоящего изобретения, относящихся к формуле (I), предложены соединения, имеющие структуру, представленную следующей формулой (II) или (III):



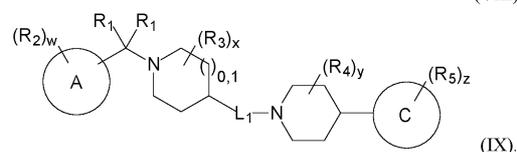
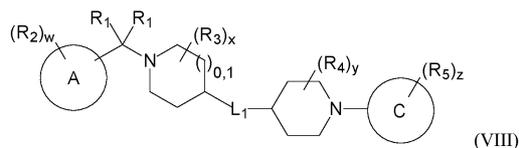
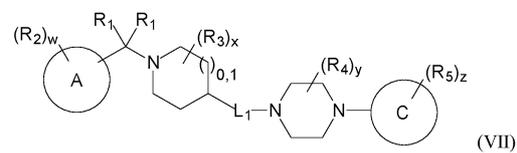
Согласно одному из вариантов осуществления настоящего изобретения, относящихся к формуле (I), предложены соединения, имеющие структуру, представленную следующей формулой (IV) или (V):



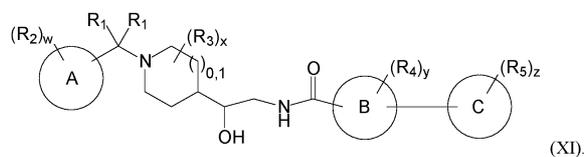
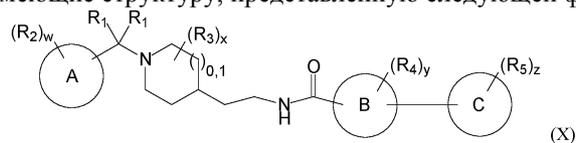
Согласно одному из вариантов осуществления настоящего изобретения, относящихся к формуле (I), предложены соединения, имеющие структуру, представленную следующей формулой (VI):



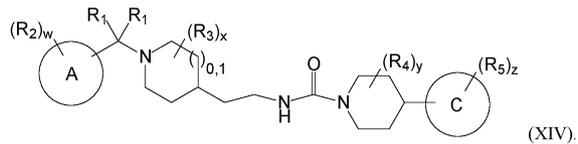
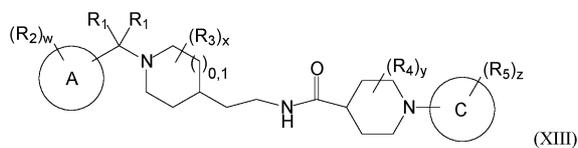
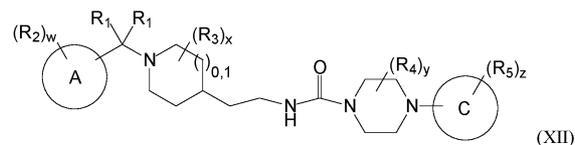
Согласно одному из вариантов осуществления настоящего изобретения, относящихся к формуле (I), предложены соединения, имеющие структуру, представленную следующей формулой (VII), (VIII) или (IX):



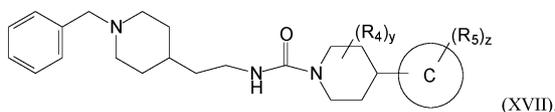
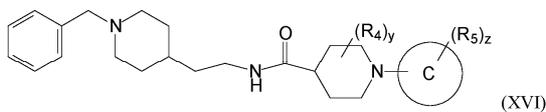
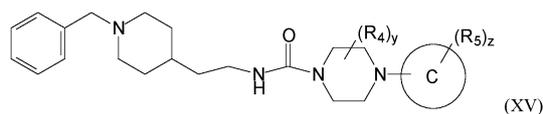
Согласно одному из вариантов осуществления настоящего изобретения, относящихся к формуле (I), предложены соединения, имеющие структуру, представленную следующей формулой (X) или (XI):



Согласно одному из вариантов осуществления настоящего изобретения, относящихся к формуле (I), предложены соединения, имеющие структуру, представленную следующей формулой (XII), (XIII) или (XIV):



Согласно одному из вариантов осуществления настоящего изобретения, относящихся к формуле (I), предложены соединения, имеющие структуру, представленную следующей формулой (XV), (XVI) или (XVII):

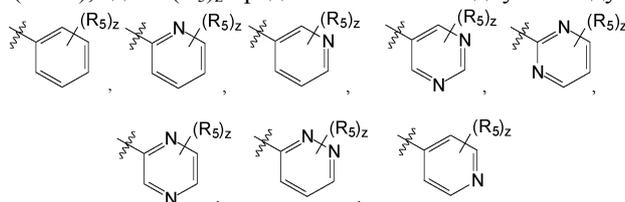


Согласно одному из вариантов осуществления настоящего изобретения предложены соединения формулы (XV), (XVI) или (XVII), где  $y$  имеет значение 0.

Согласно одному из вариантов осуществления настоящего изобретения предложены соединения формулы (XV), (XVI) или (XVII), где  $y$  имеет значение 1 или 2 и  $R_4$  в каждом случае представляет собой  $C_{1-4}$ алкил.

Согласно одному из вариантов осуществления настоящего изобретения предложены соединения формулы (XV), (XVI) или (XVII), где  $y$  имеет значение 1 или 2 и  $R_4$  в каждом случае представляет собой метил.

Согласно одному из вариантов осуществления настоящего изобретения предложены соединения формулы (XV), (XVI) или (XVII), где  $-C(R_5)_z$  представляет собой одну из следующих групп:



Один из вариантов осуществления настоящего изобретения относится к группам  $-C(R_5)_z$ , только что упомянутым выше, где  $z$  имеет значение 0 и  $R_5$  отсутствует.

Один из вариантов осуществления настоящего изобретения относится к группам  $-C(R_5)_z$ , только что упомянутым выше, где  $z$  имеет значение 1, 2 или 3 и каждый присутствующий  $R_5$  независимо представляет собой  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_{1-4}алкил)$ ,  $-N(C_{1-4}алкил)_2$ ,  $-C\equiv N$ , галоген,  $C_{1-4}алкил$ ,  $C_{1-4}алкил-OH$ ,  $C_{1-4}галогеналкил$ ,  $C_{1-4}алкокси$  или  $C_{1-4}галогеналкокси$ .

Согласно одному из вариантов осуществления настоящего изобретения соединение формулы (I) представляет собой одно или более чем одно из следующих соединений (в скобках указаны рассчитанные значения массы иона/заряд иона  $m/z$ ):

(2*R*,6*R*)-*N*-[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(5-цианопиразин-2-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксамид (462,3);

(2*R*,6*R*)-*N*-[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(6-цианопиридазин-3-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксамид (462,3);

(2*R*,6*R*)-*N*-[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(2-цианопиримидин-5-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксамид (462,3);

(2*R*,6*R*)-*N*-[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(4-цианофенил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксамид (460,3);

(2*R*,6*R*)-*N*-[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(5-цианопиридин-2-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксамид (461,3);

(2*R*,6*R*)-*N*-[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(5-циано-4-метоксипиримидин-2-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксамид (492,3);

(2*R*,6*R*)-*N*-[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(5-хлорпиримидин-2-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксамид (471,3);

- (2*R*,6*R*)-*N*-[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(5-хлорпиразин-2-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксамида (471,3);
- (2*R*,6*R*)-*N*-[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(6-хлорпиридазин-3-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксамида (471,3);
- (2*R*,6*R*)-4-(4-амино-5-хлорпиримидин-2-ил)-*N*-[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксамида (486,3);
- (2*R*,6*R*)-*N*-[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(6-хлорпиридин-3-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксамида (470,3);
- (2*R*,6*R*)-*N*-[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-2,6-диметил-4-[6-(трифторметил)пиридазин-3-ил]пиперазин-1-карбоксамида (505,3);
- (2*R*)-*N*-[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(5-метоксипиримидин-2-ил)-2-метилпиперазин-1-карбоксамида (453,3);
- (2*R*,6*S*)-*N*-[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(5-метоксипиримидин-2-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксамида (467,3);
- (2*R*,6*R*)-*N*-[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(5-метоксипиримидин-2-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксамида (467,3);
- (2*R*,6*R*)-*N*-[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(5-метоксипиразин-2-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксамида (467,3);
- (2*R*,6*R*)-*N*-[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(6-метоксипиридазин-3-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксамида (467,3);
- (2*R*,6*R*)-*N*-[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(2-метоксипиримидин-5-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксамида (467,3);
- (2*R*)-*N*-[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-[5-(дифторметокси)пиримидин-2-ил]-2-метилпиперазин-1-карбоксамида (489,3);
- (2*R*,6*S*)-*N*-[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-[5-(дифторметокси)пиримидин-2-ил]-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксамида (503,3);
- (2*R*,6*R*)-*N*-[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-[5-(дифторметокси)пиримидин-2-ил]-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксамида (503,3);
- (2*R*,6*R*)-*N*-[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-[5-(дифторметокси)пиразин-2-ил]-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксамида (503,3);
- (2*R*,6*R*)-*N*-[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-[6-(дифторметокси)пиридазин-3-ил]-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксамида (503,3);

(2*R*,6*R*)-*N*-[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-[2-(дифторметокси)пиримидин-5-ил]-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксамида (503,3);

(2*R*)-*N*-[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-2-метил-4-[5-(трифторметокси)пиримидин-2-ил]пиперазин-1-карбоксамида (507,3);

(2*R*,6*S*)-*N*-[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-2,6-диметил-4-[5-(трифторметокси)пиримидин-2-ил]пиперазин-1-карбоксамида (521,3);

(2*R*,6*R*)-*N*-[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-2,6-диметил-4-[5-(трифторметокси)пиримидин-2-ил]пиперазин-1-карбоксамида (521,3);

(2*R*,6*R*)-*N*-[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-2,6-диметил-4-[5-(трифторметокси)пиперазин-2-ил]пиперазин-1-карбоксамида (521,3);

(2*R*,6*R*)-*N*-[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-2,6-диметил-4-[6-(трифторметокси)пиридазин-3-ил]пиперазин-1-карбоксамида (521,3);

(2*R*,6*R*)-*N*-[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-2,6-диметил-4-[2-(трифторметокси)пиримидин-5-ил]пиперазин-1-карбоксамида (521,3);

*N*-[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(5-метоксипиримидин-2-ил)пиперазин-1-карбоксамида (439,3);

*N*-[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-[5-(дифторметокси)пиримидин-2-ил]пиперазин-1-карбоксамида (475,3) и

*N*-[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-[5-(трифторметокси)пиримидин-2-ил]пиперазин-1-карбоксамида (492,2).

Согласно еще более конкретным вариантам осуществления настоящего изобретения конкретные соединения формулы I представляют собой соединения, приведенные в табл. 1-19 данного описания.

Согласно другим вариантам осуществления настоящего изобретения предложены фармацевтические композиции, которые содержат соединение формулы I, включая одно или более чем одно конкретное соединение, приведенное в данном описании (см., например, табл. 1-19), и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.

Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения предложен способ антагонистического воздействия на мускариновый рецептор клетки, включающий контактирование клетки и соединения формулы I, включая конкретные соединения, приведенные в данном описании, в течение времени, достаточного для осуществления взаимодействия клетки и указанного соединения, и в условиях, подходящих для такого взаимодействия. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения клетка принадлежит субъекту, который нуждается в лечении соединением, раскрытым в данном описании. Например, субъект может иметь неврологическое заболевание, состояние или расстройство, включая когнитивные и двигательные неврологические заболевания, состояния и расстройства, или подвергаться риску развития такой патологии. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения предложены способы предупреждения (т.е. уменьшения вероятности возникновения) или лечения болезни Альцгеймера, деменции с тельцами Леви и когнитивных расстройств, ассоциированных с шизофренией; болезни Паркинсона, паркинсонизма, вызванного приемом лекарств, дискинезий, дистонии, хореи, дискинезии, вызванной приемом леводопы, церебрального паралича и прогрессирующего супрануклеарного паралича и болезни Гентингтона, включая хорею, ассоциированную с болезнью Гентингтона. Специалисту в области медицины или неврологии легко понять, что многие из вышеупомянутых неврологических заболеваний сопровождаются как когнитивными расстройствами, так и ассоциированными с ними ограничениями или затруднениями движения.

В контексте данного описания и прилагаемой формулы изобретения, если не указано иное, следующие термины имеют указанные значения.

Упоминание в данном описании некоторых химических групп предваряется кратким обозначением группы, указывающим общее количество атомов углерода, которое должно находиться в указанной химической группе. Например, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил описывает алкильную группу, такую, как определено ниже, содержащую в общей сложности от 1 до 4 атомов углерода, и C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкилалкил описывает циклоалкилалкильную группу, такую, как определено ниже, содержащую в общей сложности от 4 до 12 атомов углерода. Общее количество атомов углерода, указанное в кратком обозначении, не включает атомы углерода, которые могут присутствовать в заместителях описанной группы. Например, следующие термины имеют указанные значения.

Термин "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил" относится к алкильному радикалу, такому, как определено ниже, содержа-

шему от одного до шести атомов углерода, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкильный радикал может быть необязательно замещенным, как определено ниже для алкильной группы.

Термин "C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил" относится к алкильному радикалу, такому, как определено ниже, содержащему от одного до четырех атомов углерода, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкильный радикал может быть необязательно замещенным, как определено ниже для алкильной группы.

Термин "C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-алкенил" относится к алкенильному радикалу, такому, как определено ниже, содержащему от двух до шести атомов углерода. C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-алкенильный радикал может быть необязательно замещенным, как определено ниже для алкенильной группы.

Термин "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкинил" относится к алкинильному радикалу, такому, как определено ниже, содержащему от двух до шести атомов углерода. C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-алкинильный радикал может быть необязательно замещенным, как определено ниже для алкенильной группы.

Термин "C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси" относится к радикалу алкокси, такому, как определено ниже, содержащему от одного до двенадцати атомов углерода. Алкильная часть радикала C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси может быть необязательно замещенной, как определено ниже для алкильной группы.

Термин "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкоксиалкил" относится к алкоксиалкильному радикалу, такому, как определено ниже, содержащему от двух до шести атомов углерода. Каждая алкильная часть C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкоксиалкильного радикала может быть необязательно замещенной, как определено ниже для алкильной группы.

Термин "C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>-аралкил" относится к аралкильной группе, такой, как определено ниже, содержащей от семи до двенадцати атомов углерода. Арильная часть C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>-аралкильного радикала может быть необязательно замещенной, как определено ниже для арильной группы. Алкильная часть C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>-аралкильного радикала может быть необязательно замещенной, как определено ниже для алкильной группы.

Термин "C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>-аралкенил" относится к аралкенильной группе, такой, как определено ниже, содержащей от семи до двенадцати атомов углерода. Арильная часть C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>-аралкенильного радикала может быть необязательно замещенной, как определено ниже для арильной группы. Алкенильная часть C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>-аралкенильного радикала может быть необязательно замещенной, как определено ниже для алкенильной группы.

Термин "C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкил" относится к циклоалкильному радикалу, такому, как определено ниже, содержащему от трех до двенадцати атомов углерода, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкильный радикал может быть необязательно замещенным, как определено ниже для циклоалкильной группы.

Термин "C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкилалкил" относится к циклоалкилалкильному радикалу, такому, как определено ниже, содержащему от четырех до двенадцати атомов углерода, C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкилалкильный радикал может быть необязательно замещенным, как определено ниже для циклоалкилалкильной группы.

В добавление к изложенному выше, в контексте данного описания и прилагаемой формулы изобретения, если не указано иное, следующие термины имеют указанные значения.

Термин "алкил" относится к радикалу с нормальной или разветвленной углеводородной цепью, состоящему исключительно из атомов углерода и водорода, не содержащему ненасыщенных связей, имеющему от одного до двенадцати атомов углерода, от одного до восьми атомов углерода, или от одного до шести атомов углерода, или от одного до четырех атомов углерода, который соединен с остальной частью молекулы посредством простой связи, например, к метилу, этилу, н-пропилу, 1-метилэтилу (изопропилу), н-бутилу, н-пентилу, 1,1-диметилэтилу (трет-бутилу), 3-метилгексилу, 2-метилгексилу и т. п.

Термин "алкенил" относится к группе радикала с нормальной или разветвленной углеводородной цепью, состоящей исключительно из атомов углерода и водорода, содержащей по меньшей мере одну двойную связь, имеющей от двух до двенадцати атомов углерода, предпочтительно от двух до восьми атомов углерода, которая соединена с остальной частью молекулы посредством простой связи, например к этенилу, проп-1-енилу, бут-1-енилу, пент-1-енилу, пента-1,4-диенилу и т. п.

Термин "алкилен" или "алкиленовая цепь" относится к нормальной или разветвленной двухвалентной углеводородной цепи, связывающей остальную часть молекулы с группой радикала, состоящей исключительно из атомов углерода и водорода, не содержащей ненасыщенных связей и имеющей от одного до двенадцати атомов углерода или от одного до четырех атомов углерода, например к метилу, этилену, пропилену, н-бутилену и т. п. Алкиленовая цепь присоединена к остальной части молекулы посредством простой связи и к группе радикала посредством простой связи. Присоединение алкиленовой цепи к остальной части молекулы и к группе радикала может быть осуществлено через один атом углерода или через любые два атома углерода алкиленовой цепи.

Термин "алкенилен" или "алкениленовая цепь" относится к нормальной или разветвленной двухвалентной углеводородной цепи, связывающей остальную часть молекулы с группой радикала, состоящей исключительно из атомов углерода и водорода, содержащей по меньшей мере одну двойную связь и имеющую от двух до двенадцати атомов углерода, например к этенилену, пропенилену, н-бутенилену и т. п. Алкениленовая цепь присоединена к остальной части молекулы посредством простой связи и к группе радикала посредством двойной связи или простой связи. Присоединение алкениленовой цепи к

остальной части молекулы и к группе радикала может быть осуществлено через один атом углерода или через любые два атома углерода алкениленовой цепи.

Термин "карбоциклил" относится к стабильному 3-18-членному ароматическому или неароматическому циклическому радикалу, который состоит из 3-18 атомов углерода. Если в данном описании особо не оговорено иное, карбоцикличный радикал представляет собой моноциклическую, бициклическую, трициклическую или тетрациклическую кольцевую систему, которая может включать конденсированные или мостиковые кольцевые системы и может быть частично или полностью насыщенной. Неароматические карбоцикличные радикалы включают циклоалкил, тогда как ароматические карбоцикличные радикалы включают арил.

Термин "циклоалкил" относится к стабильному неароматическому моноциклическому или полициклическому углеводородному радикалу, состоящему исключительно из атомов углерода и водорода, который может включать конденсированные или мостиковые кольцевые системы, имеет от трех до пятнадцати атомов углерода, предпочтительно имеет от трех до десяти атомов углерода, и который является насыщенным или ненасыщенным и присоединен к остальной части молекулы посредством простой связи. Моноциклические радикалы включают, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил. Полициклические радикалы включают, например, адамантил, норборнил, декалинил, 7,7-диметил-бицикло-[2.2.1]гептанил и т.п.

Термин "арил" относится к радикалу углеводородной кольцевой системы, содержащему водород, от 6 до 18 атомов углерода и по меньшей мере одно ароматическое кольцо. Арильный радикал может представлять собой моноциклическую, бициклическую, трициклическую или тетрациклическую кольцевую систему, которая может включать конденсированные или мостиковые кольцевые системы. Арильные радикалы включают арильные радикалы, происходящие от ацеантрилена, аценафтилена, ацефенантрилена, антрацена, азулена, бензола, хризена, флуорантена, флуорена, аs-индацена, s-индацена, индана, индена, нафталина, феналена, фенантрена, плеиадена, пирена и трифенилена, но не ограничены ими. Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения арил представляет собой фенил или нафтил, и согласно другому варианту осуществления изобретения арил представляет собой фенил.

Термин "гетероциклил" относится к стабильному 3-18-членному ароматическому или неароматическому циклическому радикалу, который состоит из 2-12 атомов углерода и 1-6 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из атома азота, кислорода и серы. Если в данном описании особо не оговорено иное, гетероцикличный радикал может представлять собой моноциклическую, бициклическую, трициклическую или тетрациклическую кольцевую систему, которая может включать конденсированные или мостиковые кольцевые системы; и атомы азота, углерода или серы в гетероциклическом радикале могут быть необязательно окислены; атом азота может быть необязательно кватернизирован; и гетероцикличный радикал может быть частично или полностью насыщенным. Примеры ароматических гетероциклических радикалов приведены ниже в определении гетероарил (другими словами, гетероарил является подмножеством гетероциклила). Примеры неароматических гетероциклических радикалов включают диоксоланил, тиенил[1,3]дитианил, декагидроизохинолин, имидазолин, имидазолидинил, изотиазолидинил, изоксазолидинил, морфолинил, октагидроиндолил, октагидроизоиндолил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопирролидинил, оксазолидинил, пиперидинил, пиперазинил, 4-пиперидонил, пирролидинил, пирозолидинил, пиразолопиримидинил, хинуклидинил, тиазолидинил, тетрагидрофурил, триоксанил, тританил, триазинанил, тетрагидропиранил, тиоморфолинил, тиаморфолинил, 1-оксо-тиоморфолинил и 1,1-диоксо-тиоморфолинил, но не ограничены ими.

Термин "гетероарил" относится к радикалу 5-14-членной кольцевой системы, содержащему атомы водорода, от одного до тринадцати атомов углерода, от одного до шести гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из атомов азота, кислорода и серы, и по меньшей мере одно ароматическое кольцо. С учетом целей настоящего изобретения гетероарильный радикал может представлять собой моноциклическую, бициклическую, трициклическую или тетрациклическую кольцевую систему, которая может включать конденсированные или мостиковые кольцевые системы; и атомы азота, углерода или серы в гетероарильном радикале могут быть необязательно окислены; атом азота может быть необязательно кватернизирован. Примеры гетероарила включают азепинил, акридинил, бензимидазолил, бензтиазолил, бензиндолил, бензодиоксолил, бензофуранил, бензооксазолил, бензотиазолил, бензотиадиазолил, бензо[b][1,4]диоксепинил, 1,4-бензодиоксанил, бензонафтофуранил, бензоксазолил, бензодиоксолил, бензодиоксинил, бензопиранил, бензопиранонил, бензофуранил, бензофуранонил, бензотиенил (бензотиофенил), бензотриазолил, бензо[4,6]имидазо[1,2-a]пиридинил, бензоксазолинонил, бензимидазолтионил, карбазолил, циннолинил, дибензофуранил, дибензотиофенил, фуранил, фуранонил, изотиазолил, имидазолил, индазолил, индолил, индазолил, изоиндолил, индолинил, изоиндолинил, изохинолил, индолизинил, изоксазолил, нафтиридинил, оксадиазолил, 2-оксоазепинил, оксазолил, оксиранил, 1-оксидопиридинил, 1-оксидопиримидинил, 1-оксидопиразинил, 1-оксидопиридазинил, 1-фенил-1H-пирролил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил, фталазинил, птеридинил, птеридинонил, пуринил, пирролил, пиразолил, пиридинил, пиридинонил, пиразинил, хинолинил, хиринолинил, пиридазинил, пирролил, пирролил, пиридо[2,3-d]пиримидинонил, хиназолинил, хиназолинонил, хиноксалинил, хиноксалинонил, хинолинил, изохинолинил, тетрагидрохинолинил, тиазолил, тиадиазолил, тиено[3,2-d]пиримидинил,

4-онил, тиено[2,3-d]пиримидин-4-онил, триазолил, тетразолил, триазинил и тиофенил (т.е. тиенил), но не ограничены ими.

Если в данном описании особо не оговорено иное, каждый из алкила, алкенила, алкилена, алкенилена, карбоциклила, циклоалкила, арила, гетероциклила и гетероарила, таких, как определено выше, может быть необязательно замещенным и иметь один или более чем один заместитель, выбранный из группы, состоящей из алкила, алкенила, галогена, галогеналкила, галогеналкенила, циано, оксо, тиоксо, нитро, арила, аралкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила, гетероарилалкила,  $-R^{41}-OR^{40}$ ,  $-R^{41}-OC(O)-R^{40}$ ,  $-R^{41}-N(R^{40})_2$ ,  $-R^{41}-C(O)R^{40}$ ,  $-R^{41}-C(O)OR^{40}$ ,  $-R^{41}-C(O)N(R^{40})_2$ ,  $-R^{41}-N(R^{40})C(O)OR^{42}$ ,  $-R^{41}-N(R^{40})C(O)R^{42}$ ,  $-R^{41}-N(R^{40})S(O)_tR^{42}$  (где  $t$  имеет значение от 1 до 2),  $-R^{41}-N=C(OR^{40})R^{40}$ ,  $-R^{41}-S(O)_tOR^{42}$  (где  $t$  имеет значение от 1 до 2),  $-R^{41}-S(O)_pR^{42}$  (где  $p$  имеет значение от 0 до 2) и  $-R^{41}-S(O)_tN(R^{40})_2$  (где  $t$  имеет значение от 1 до 2), где каждый  $R^{40}$  независимо представляет собой атом водорода, алкил, алкенил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил; каждый  $R^{41}$  независимо представляет собой непосредственно связь или нормальную или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь и каждый  $R^{42}$  представляет собой алкил, алкенил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил.

Термин "амино" относится к радикалу  $-NH_2$ .

Термин "циано" относится к радикалу  $-CN$ .

Термин "гидрокси" относится к радикалу  $-OH$ .

Термин "нитро" относится к радикалу  $-NO_2$ .

Термин "оксо" относится к заместителю  $=O$ .

Термин "тиоксо" относится к заместителю  $=S$ .

Термин "трифторметил" относится к радикалу  $-CF_3$ .

Термин "трифторметокси" относится к радикалу  $-OCF_3$ .

Термин "ацил" относится к радикалу  $-C(O)R$ , где  $R$  представляет собой алкил, аралкил, карбоциклил, арил, гетероарил или гетероциклил, такие, как определено в данном описании. Когда  $R$  представляет собой метил, ацильную группу также может называться ацетилом.

Термин "гетероалкилен" или "гетероалкиленовая цепь" относится к нормальной или разветвленной двухвалентной углеводородной цепи, связывающей остальную часть молекулы с группой радикала, и состоящей из атомов углерода и водорода и по меньшей мере одного гетероатома, выбранного из атомов N, O и S.

Термин "алкокси" относится к радикалу, представленному формулой  $-OR_a$ , где  $R_a$  представляет собой алкильный или галогеналкильный радикал, такой, как определено выше, содержащий от одного до шести атомов углерода. Типичные алкоксигруппы включают метокси и этокси. Если в данном описании особо не оговорено иное, алкоксигруппа может быть необязательно замещенной. Алкокси, который имеет в качестве заместителей галоген, в данном описании может называться галогеналкокси, который включает, например, трифторметокси, трихлорметокси и т.п.

Термин "гетероалкенилен" или "гетероалкениленовая цепь" относится к нормальной или разветвленной двухвалентной углеводородной цепи, связывающей остальную часть молекулы с группой радикала и состоящей из атомов углерода и водорода и по меньшей мере одного гетероатома, выбранного из атомов N, O и S.

Термин "аралкил" относится к радикалу, представленному формулой  $-R_bR_c$ , где  $R_b$  представляет собой алкиленовую цепь, такую, как определено выше, и  $R_c$  представляет собой один или более чем один арильный радикал, такой, как определено выше, например к бензилу, дифенилметилу и т.п. Алкиленовая цепь аралкильного радикала может быть необязательно замещенной, как определено выше для алкиленовой цепи. Арильная часть аралкильного радикала может быть необязательно замещенной, как определено выше для арильной группы.

Термин "циклоалкилалкил" относится к радикалу, представленному формулой  $-R_bR_g$ , где  $R_b$  представляет собой алкиленовую цепь, такую, как определено выше, и  $R_g$  представляет собой циклоалкильный радикал, такой, как определено выше. Алкиленовая цепь и циклоалкильный радикал могут быть необязательно замещенными, как определено выше.

Термин "конденсированный" относится к любой кольцевой системе, приведенной в данном описании, которая конденсирована с уже имеющейся кольцевой структурой в соединениях согласно изобретению. Когда конденсированная кольцевая система представляет собой гетероциклил или гетероарил, любой атом углерода в уже имеющийся кольцевой структуре, которая становится частью конденсированной кольцевой системы, может быть заменен атомом азота.

Термин "галоген" относится к атому брома, хлора, фтора или йода.

Термин "галогеналкил" относится к алкильному радикалу, такому, как определено выше, который имеет один или более чем один заместитель, выбранный из радикала атома галогена, такого, как определено выше, например к трифторметилу, трихлорметилу, трихлорэтилу, 2,2,2-трифторэтилу, 1-фторметил-2-фторэтилу, 3-бром-2-фторпропилу, 1-бромметил-2-бромэтилу и т.п. Алкильная часть галогеналкильного радикала может быть необязательно замещенной, как определено выше для алкильной

группы.

Термин "галогеналкенил" относится к алкенильному радикалу, такому, как определено выше, который имеет один или более чем один заместитель, выбранный из радикала атома галогена, такого, как определено выше. Алкенильная часть галогеналкенильного радикала может быть необязательно замещенной, как определено выше для алкенильной группы.

Термин "галогеналкокси" относится к радикалу алкокси, такому, как определено выше, который имеет один или более чем один заместитель, выбранный из радикала атома галогена, такого, как определено выше, например к трифторметокси, дифторметокси, трихлорметокси, 2,2,2-трифторэтокси, 3-бром-2-фторпропилокси и т.п. Алкоксичасть радикала галогеналкокси может быть необязательно замещенной, как определено выше для алкоксигруппы.

Термин "N-гетероцикллил" относится к гетероциклильному радикалу, такому, как определено выше, содержащему по меньшей мере один атом азота. N-Гетероциклильный радикал может быть необязательно замещенным, как определено выше для гетероциклильных радикалов.

Термин "гетероциклилалкил" относится к радикалу, представленному формулой  $-R_bR_h$ , где  $R_b$  представляет собой алкиленовую цепь, такую, как определено выше, и  $R_h$  представляет собой гетероциклильный радикал, такой, как определено выше, причем если гетероцикллил представляет собой азотсодержащий гетероцикллил, то данный гетероцикллил может быть присоединен к алкильному радикалу у атома азота. Алкиленовая цепь гетероциклилалкильного радикала может быть необязательно замещенной, как определено выше для алкиленовой цепи. Гетероциклильная часть гетероциклилалкильного радикала может быть необязательно замещенной, как определено выше для гетероциклильной группы.

Термин "N-гетероарил" относится к гетероарильному радикалу, такому, как определено выше, содержащему по меньшей мере один атом азота, причем присоединение гетероарильного радикала к остальной части молекулы осуществлено через атом азота гетероарильного радикала. N-Гетероарильный радикал может быть необязательно замещенным, как определено выше для гетероарильных радикалов.

Термин "гетероарилалкил" относится к радикалу, представленному формулой  $-R_bR_i$ , где  $R_b$  представляет собой алкиленовую цепь, такую, как определено выше, и  $R_i$  представляет собой гетероарильный радикал, такой, как определено выше. Гетероарильная часть гетероарилалкильного радикала может быть необязательно замещенной, как определено выше для гетероарильной группы. Алкиленовая цепь гетероарилалкильного радикала может быть необязательно замещенной, как определено выше для алкиленовой цепи.

Термин "гидроксиалкил" относится к радикалу, представленному формулой  $-R_bOH$ , где  $R_b$  представляет собой алкиленовую цепь, такую, как определено выше. Группа  $-OH$  может быть присоединена к любому атому углерода алкиленовой цепи. Кроме того, алкиленовая цепь гетероарилалкильного радикала может быть необязательно замещенной, как определено выше для алкиленовой цепи.

Соединения, описанные в данном документе, обычно можно применять в виде свободной кислоты или свободного основания. Альтернативно, данные соединения можно применять в форме солей присоединения кислот или оснований. Соли присоединения кислот свободных аминокислот могут быть получены с использованием методик, хорошо известных в данной области техники, и могут быть образованы с органическими и неорганическими кислотами. Подходящие органические кислоты включают малеиновую, фумаровую, бензойную, аскорбиновую, янтарную, метансульфовую, уксусную, трифторуксусную, щавелевую, пропионовую, винную, салициловую, лимонную, глюконовую, молочную, миндальную, коричную, аспарагиновую, стеариновую, пальмитиновую, гликолевую, глутаминовую и бензолсульфовую кислоту. Подходящие неорганические кислоты включают соляную, бромистоводородную, серную, фосфорную и азотную кислоту. Соли присоединения оснований включают соли, которые образованы с карбоксилат-анионом, и включают соли, образованные с органическими и неорганическими катионами, такими как катионы, выбранные из щелочных и щелочноземельных металлов (например, лития, натрия, калия, магния, бария и кальция), а также ион аммония и его замещенные производные (например, дибензиламмоний, бензиламмоний, 2-гидроксиэтиламмоний и т.п.). Соответственно, подразумевается, что термин "фармацевтически приемлемая соль" соединений, описанных в данном документе, включает все без исключения приемлемые формы солей.

Соединения, описанные в данном документе, иногда могут быть изображены в виде аниона. Средний специалист в данной области техники должен понимать, что данные соединения существуют в эквивалентном соотношении с катионом. Например, данные соединения могут существовать в полностью протонированной форме, или в форме соли, такой как натриевая, калиевая, аммониевая соль, или в комбинации с любым неорганическим основанием, таким, как описано выше. Когда изображено более одного аниона, каждый анион может независимо существовать либо в виде протонированной формы, либо в виде соли.

Что касается стереоизомеров, соединения, описанные в данном документе, могут иметь один или более чем один хиральный (или асимметричный) центр и могут, соответственно, существовать в виде энантиомеров, диастереоизомеров и других стереоизомерных форм, абсолютная конфигурация которых может быть определены в терминах стереохимии как (R)- или (S)-. Когда соединения, описанные в данном документе, содержат олефиновые двойные связи или другие центры геометрической асимметрии, и,

если не указано иное, подразумевается, что соединения включают как *E*, так и *Z* геометрические изомеры (например, *cis* или *trans*). Более того, если не указано иное, подразумевается, что также включены все возможные изомеры, а также их рацемические и оптически чистые формы и все таутомерные формы. В связи с этим предполагается, что различные стереоизомеры и их смеси включают "энантиомеры", которые представляют собой пару стереоизомеров, молекулы которых являются неналагающимися зеркальными изображениями друг друга. Таким образом, соединения могут встречаться в любой изомерной форме, включая рацематы, т.е. рацемические смеси, и индивидуальные энантиомеры или диастереоизомеры.

Кроме того, некоторые из кристаллических форм соединений согласно настоящему изобретению могут существовать в виде полиморфов, которые рассматриваются в данном описании. Кроме того, некоторые из соединений согласно настоящему изобретению также могут образовывать сольваты с водой или другими органическими растворителями. Соединения, описанные в данном документе, также включают такие сольваты.

Специалисту в данной области техники понятно, что любое из вышеупомянутых соединений может содержать радиоактивные изотопы. Соответственно, также предложено применение меченных изотопом соединений, которые идентичны соединениям, описанным в данном документе, но в которых один или более чем один атом заменен атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличные от атомной массы или массового числа атома, обычно встречающегося в природе. Примеры изотопов, которые могут входить в состав данных соединений, включают изотопы атомов водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, такие как, например,  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$  и  $^{36}\text{Cl}$  соответственно. Некоторые меченные изотопом соединения, например соединения, в состав которых включены такие радиоактивные изотопы, как  $^3\text{H}$  и  $^{14}\text{C}$ , также могут быть использованы для анализа распределения в тканях лекарств или субстратов. Особенно предпочтительными являются изотопы трития ( $^3\text{H}$ ) и углерода-14 ( $^{14}\text{C}$ ), так как их легко получать и обнаруживать. Замена атомов более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий ( $^2\text{H}$ ), может давать некоторые терапевтические преимущества, являющиеся следствием более высокой метаболической стабильности изотопов, например увеличение *in vivo* времени полужизни или уменьшение требуемых доз, и поэтому в некоторых случаях такая замена может быть предпочтительной. В связи с этим подразумевается, что ссылка на такой элемент, как водород (H) или углерод (C), включает все изотопы данного элемента. Соответственно, ссылка на H включает  $^1\text{H}$  (протий),  $^2\text{H}$  (дейтерий) и  $^3\text{H}$  (тритий), и ссылка на C включает  $^{12}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$  и  $^{14}\text{C}$ . Например, соединения формулы (I), где обе группы  $\text{R}_1$  представляют собой  $^2\text{H}$  (дейтерий), включены в объем настоящего изобретения посредством ссылки на  $\text{R}_1$ , который согласно одному из вариантов осуществления настоящего изобретения представляет собой атом водорода (H). Меченные изотопом соединения обычно могут быть получены с помощью стандартных методик, используемых в данной области техники.

Подразумевается, что термин "пролекарство" означает соединение, которое может быть превращено в физиологических условиях или путем гидролиза в биологически активное соединение, описанное в данном документе. Соответственно, термин "пролекарство" относится к метаболическому предшественнику соединения, описанного в данном документе, который является фармацевтически приемлемым. Пролекарство может быть неактивным при введении нуждающемуся в этом субъекту, но превращается *in vivo* в активное соединение, такое, как определено в данном описании. Пролекарства обычно быстро подвергаются превращению *in vivo* с образованием исходного соединения, описанного в данном документе, например, в результате гидролиза в крови. Использование пролекарств часто дает преимущества в растворимости, тканевой совместимости или отсроченном высвобождении в организме млекопитающего (см., например, Bundgard, H., *Design of Prodrugs* (1985), p. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam). Обсуждение пролекарств можно найти в Higuchi, T., et al., "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", A.C.S. Symposium Series, Vol. 14 и в *Bioreversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, обе публикации включены в данное описание посредством ссылки во всей своей полноте.

Подразумевается, что термин "пролекарство" включает любые ковалентно связанные носители, которые высвобождают активное соединение, такое, как определено в данном описании, *in vivo*, когда такое пролекарство вводят млекопитающему. Пролекарства соединения, описанного в данном документе, могут быть получены путем модификации функциональных групп, присутствующих в соединении, описанном в данном документе, таким образом, что данные модификации удаляются либо путем стандартной манипуляции, либо *in vivo*, с образованием исходного соединения, описанного в данном документе. Пролекарства включают соединения, описанные в данном документе, в которых гидроксид-, амино- или меркапто-группа связана с любой группой, которая, когда пролекарство соединения вводят млекопитающему, отщепляется с образованием свободной гидроксид-, свободной амино- или свободной меркапто-группы соответственно. Примеры пролекарств включают, без ограничения, сложноэфирные и амидные производные гидроксид-, карбокси-, меркапто- или амино-функциональных групп соединений, описанных в данном документе, и т.п.

В общем случае соединения, использованные в реакциях, приведенных в данном описании, могут быть получены в соответствии с методиками органического синтеза, известными специалистам в данной

области техники, из имеющихся в продаже химических реагентов и/или из соединений, описанных в химической литературе, в качестве исходных веществ. "Имеющиеся в продаже химические реагенты" могут быть получены из стандартных коммерческих источников, включающих Acros Organics (Питсбург, штат Пенсильвания), Aldrich Chemical (Милуоки, штат Висконсин; включая Sigma Chemical и Fluka), Apin Chemicals Ltd. (Milton Park, Соединенное Королевство), Avocado Research (Ланкашир, Соединенное Королевство), BDH Inc. (Торонто, Канада), Bionet (Корнуолл, Соединенное Королевство), Chemservice Inc. (Уэстчестер, штат Пенсильвания), Crescent Chemical Co. (Хопар, штат Нью-Йорк), Eastman Organic Chemicals, Eastman Kodak Company (Рочестер, штат Нью-Йорк), Fisher Scientific Co. (Питсбург, Пенсильвания), Fisons Chemicals (Лестершир, Соединенное Королевство), Frontier Scientific (Логан, штат Юта), ICN Biomedicals, Inc. (Коста-Меса, штат Калифорния), Key Organics (Корнуолл, Соединенное Королевство), Lancaster Synthesis (Виндхэм, штат Нью-Гэмпшир), Maybridge Chemical Co. Ltd. (Корнуолл, Соединенное Королевство), Parish Chemical Co. (Орем, штат Юта), Pfaltz & Bauer, Inc. (Уотерберри, штат Коннектикут), Polyorganix (Хьюстон, штат Техас), Pierce Chemical Co. (Рокфорд, штат Иллинойс), Riedel de Haen AG (Ганновер, Германия), Spectrum Quality Product, Inc. (Нью-Брансуик, штат Нью-Джерси), TCI America (Портленд, штат Орегон), Trans World Chemicals, Inc. (Роквилл, штат Мэриленд) и Wako Chemicals USA, Inc. (Ричмонд, штат Вирджиния).

Методики, известные среднему специалисту в данной области техники, могут быть найдены с помощью различных справочников и баз данных. Подходящие справочники и монографии, где подробно описан синтез реагентов, которые могут быть использованы для получения соединений согласно настоящему изобретению, или приведены ссылки на статьи, в которых описано получение данных реагентов, включают, например, "Synthetic Organic Chemistry", John Wiley & Sons, Inc., New York; S.R. Sandier et al., "Organic Functional Group Preparations", 2<sup>nd</sup> Ed., Academic Press, New York, 1983; H.O. House, "Modern Synthetic Reactions", 2<sup>nd</sup> Ed., W.A. Benjamin, Inc. Menlo Park, Calif. 1972; T.L. Gilchrist, "Heterocyclic Chemistry", 2<sup>nd</sup> Ed., John Wiley & Sons, New York, 1992; J. March, "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure", 4<sup>th</sup> Ed., Wiley-Interscience, New York, 1992. Дополнительные подходящие справочники и монографии, где подробно описан синтез реагентов, которые могут быть использованы для получения соединений согласно настоящему изобретению, или приведены ссылки на статьи, в которых описано получение данных реагентов, включают например, Fuhrhop, J. and Penzlin G. "Organic Synthesis: Concepts, Methods, Starting Materials", Second, Revised and Enlarged Edition (1994), John Wiley & Sons ISBN: 3-527-29074-5; Hoffman, R.V. "Organic Chemistry, An Intermediate Text" (1996), Oxford University Press, ISBN 0-19-509618-5; Larock, R.C. "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations", 2<sup>nd</sup> Edition (1999), Wiley-VCH, ISBN: 0-471-19031-4; March, J. "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure", 4<sup>th</sup> Edition (1992), John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-60180-2; Otera, J. (редактор) "Modern Carbonyl Chemistry" (2000), Wiley-VCH, ISBN: 3-527-29871-1; Patai, S. "Patai's 1992 Guide to the Chemistry of Functional Groups" (1992), Interscience ISBN: 0-471-93022-9; Quin, L.D. et al. "A Guide to Organophosphorus Chemistry" (2000), Wiley-Interscience, ISBN: 0-471-31824-8; Solomons, T.W.G. "Organic Chemistry" 7<sup>th</sup> Edition (2000), John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-19095-0; Stowell, J.C., "Intermediate Organic Chemistry", 2<sup>nd</sup> Edition (1993), Wiley-Interscience, ISBN: 0-471-57456-2; "Industrial Organic Chemicals: Starting Materials and Intermediates: An Ullmann's Encyclopedia" (1999), John Wiley & Sons, ISBN: 3-527-29645-X, в 8 томах; "Organic Reactions" (1942-2000), John Wiley & Sons, в более чем 55 томах, и "Chemistry of Functional Groups" John Wiley & Sons, в 73 томах.

Конкретные и аналогичные реагенты также могут быть найдены через индексы известных химических реагентов, выпускаемые Реферативной службой по химии (Chemical Abstract Service) Американского Общества Химиков (American Chemical Society), которые доступны в большинстве публичных и университетских библиотек, а также через онлайн базы данных (для получения более подробных разъяснений можно обратиться в Американское Общество Химиков, Вашингтон, округ Колумбия). Химические реагенты, которые известны, но отсутствуют в каталогах для продажи, могут быть синтезированы фирмами, которые занимаются химическим синтезом на заказ, причем многие из фирм-поставщиков стандартных химических реагентов (например, фирмы, перечисленные выше) предоставляют услуги синтеза на заказ. В качестве ссылки на получение и выбор фармацевтических солей согласно настоящему изобретению смотри P.H. Stahl & C.G. Wermuth "Handbook of Pharmaceutical Salts", Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002.

Синтез соединений.

Подробные методики синтеза соединений описаны в разделе "Примеры". Средний специалист в области химии мог бы синтезировать соединение формулы I, включая конкретные соединения, описанные в данном документе, с помощью данных методик, или аналогичных методик, или других методик, используемых специалистом в данной области техники. В общем случае исходные компоненты могут быть получены от фирм-поставщиков.

Способы лечения.

В данном изобретении предложены способы лечения или предупреждения (т.е. уменьшения вероятности возникновения) неврологического состояния, заболевания или расстройства, включающих, без ограничения, болезнь Альцгеймера, деменцию с тельцами Леви и когнитивные расстройства, ассоцииро-

ванные с шизофренией; болезнь Паркинсона, паркинсонизм, вызванный приемом лекарств, дискинезии, дистонию, хорею, дискинезию, вызванную приемом леводопы, церебральный паралич и прогрессирующий супрануклеарный паралич и болезнь Гентингтона, включая хорею, ассоциированную с болезнью Гентингтона. Хотя некоторые из данных заболеваний считаются когнитивными расстройствами (например, болезнь Альцгеймера), а другие заболевания считаются неврологическими двигательными заболеваниями/расстройствами, некоторые из указанных заболеваний сопровождаются ограничениями как когнитивной, так и двигательной способности или ассоциированными с ними состояниями (например, болезнь Паркинсона, болезнь Гентингтона).

Эффективность использования антагониста мускаринового рецептора, такого как избирательный антагонист рецептора M4, в лечении неврологического состояния, заболевания или расстройства, описанных в данном документе, может быть легко определена специалистом в области медицины и клинической практики. Для мониторинга состояния здоровья субъекта и эффективности данного ингибитора может быть использована одна из диагностических методик или любая комбинация диагностических методик, подходящих для конкретного заболевания или расстройства и хорошо известных специалисту в данной области техники, включая медицинский осмотр, самооценку пациента, оценку и мониторинг клинических симптомов, выполнение аналитических тестов и методик, включающих, например, клинические лабораторные тесты, тесты физического состояния и диагностическую операцию. Результаты способов лечения, описанных в данном документе, могут быть проанализированы с использованием методик, известных в данной области техники, таких как сравнение симптомов, наблюдаемых у пациентов, страдающих конкретным заболеванием или расстройством или подверженных риску развития конкретного заболевания или расстройства, которые получали фармацевтическую композицию, содержащую антагонист, с симптомами, наблюдаемыми у пациентов, которые не получали в качестве лечения данный ингибитор или получали в качестве лечения плацебо.

Как понятно специалисту в области медицины, термины "лечить" и "лечение" относятся к медицинскому сопровождению заболевания, расстройства или состояния субъекта (т.е. пациента) (см., например, *Stedman's Medical Dictionary*). В общем случае подходящая доза и схема лечения позволяют обеспечить такой уровень антагониста рецептора M4, который является достаточным для получения терапевтического и/или профилактического эффекта. Терапевтический эффект по отношению к субъектам, которым вводят соединение(я)-антагонист(ы) рецептора M4, описанное(ые) в данном документе, включает, например, улучшение клинического результата, при этом указанный объект должен предотвращать, или замедлять, или задерживать (уменьшать) нежелательное физиологическое изменение, ассоциированное с данным заболеванием, или предотвращать, или замедлять, или задерживать (уменьшать) развитие или усугубление тяжести такого заболевания. Как показано в данном описании, эффективность одного или более чем одного антагониста рецептора M4 может включать благоприятные или желаемые клинические результаты, которые включают, без ограничения, устранение, уменьшение или смягчение симптомов, которые являются следствием заболевания, нуждающегося в лечении, или ассоциированы с данным заболеванием; сокращение частоты появления симптомов; улучшение качества жизни; большую продолжительность безрецидивной стадии заболевания (т.е. уменьшение вероятности того, что у субъекта будут присутствовать симптомы, на основании которых поставлен диагноз заболевания, или предрасположенности к этому); уменьшение степени выраженности заболевания; стабилизацию (т.е. отсутствие ухудшения) течения заболевания; задержку или замедление прогрессирования заболевания; ослабление или временное облегчение болезненного состояния и ремиссию (частичную или полную), выявляемую или не выявляемую; и/или общую выживаемость.

"Лечение" также может означать повышение выживаемости по сравнению с ожидаемой выживаемостью в том случае, если бы субъект не получал лечения. Субъекты, нуждающиеся в лечении, включают субъектов, которые уже имеют данное заболевание или расстройство, а также субъектов, предрасположенных к развитию данного заболевания или расстройства или с повышенным риском развития данного заболевания или расстройства, и субъектов, у которых данное заболевание, состояние или расстройство нужно предупредить (т.е. уменьшить вероятность появления или рецидива данного заболевания или расстройства).

Субъект (т.е. пациент, индивидуум), нуждающийся в лечении антагонистами рецептора M4, такими, как определено в данном описании, может представлять собой человека или может представлять собой примата, за исключением человека или другое животное (т.е. речь идет об использовании в ветеринарии), у которых обнаружены симптомы гиперкинетического заболевания или расстройства или которые подвержены риску развития гиперкинетического заболевания или расстройства. Животные, за исключением человека, которых можно лечить, включают млекопитающих, например приматов, за исключением человека (например, обезьяну, шимпанзе, гориллу и тому подобное), грызунов (например, крыс, мышей, песчанок, хомяков, хорьков, кроликов), зайцеобразных, свиней (например, кабана, карликовую свинью), лошадиных, собачьих, кошачьих, бычьих, слоновых, медвежьих и других домашних, сельскохозяйственных и зоопарковых животных.

Фармацевтические композиции.

Дополнительно в настоящем изобретении предложены фармацевтические композиции, содержащие

любое из соединений-антагонистов рецептора M4, описанных в данном документе (соединение формулы I, включая конкретные соединения, описанные в данном документе), и фармацевтически приемлемый эксципиент для применения в способах лечения гиперкинетических расстройств. Фармацевтически приемлемый эксципиент представляет собой физиологически и фармацевтически приемлемое нетоксичное и неактивное вещество или ингредиент, которые не оказывают влияние на активность активного ингредиента; эксципиент, также может называться носителем. Методики получения препаратов и эксципиенты, приведенные в данном описании, являются типичными и никоим образом не ограничивающими. Фармацевтически приемлемые эксципиенты хорошо известны в фармацевтической области и описаны, например, в Rowe et al., Handbook of Pharmaceutical Excipients: A Comprehensive Guide to Uses, Properties, and Safety, 5<sup>th</sup> Ed., 2006 и в Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, 21<sup>st</sup> Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005)). Типичные фармацевтически приемлемые эксципиенты включают стерильный физиологический раствор и фосфатно-солевой буфер, имеющий pH в области физиологических значений. В фармацевтической композиции могут присутствовать консерванты, стабилизаторы, красители, буферные агенты и т.п. Кроме того, могут быть также использованы антиоксиданты и суспендирующие агенты.

Приемлемые носители и/или разбавители, используемые в композициях, представленных в форме жидких растворов, включают физиологический раствор и стерильную воду и могут необязательно включать антиоксиданты, буферные агенты, бактериостатические вещества и другие общепринятые добавки. Композиции также могут быть представлены в форме пилюль, капсул, гранул или таблеток, которые дополнительно к антагонисту рецептора M4 содержат разбавители, диспергирующие и поверхностно-активные агенты, связывающие вещества и смазывающие вещества. Специалист в данной области техники также может получить другие препараты антагониста рецептора M4 подходящим для этого образом и в соответствии со сложившейся практикой, как описано в Remington (см. ссылку выше).

Методики введения включают системное введение антагониста рецептора M4, описанного в данном документе, предпочтительно в форме фармацевтической композиции, такой, как описано выше. В контексте данного описания системное введение включает пероральные и парентеральные методики введения. Подходящие фармацевтические композиции, предназначенные для перорального введения, включают порошки, гранулы, пилюли, таблетки и капсулы, а также жидкости, сиропы, суспензии и эмульсии. Данные композиции также могут включать корригенты, консерванты, суспендирующие, загущающие и эмульгирующие агенты и другие фармацевтически приемлемые добавки. Соединения согласно настоящему изобретению, предназначенные для парентерального введения, могут быть получены в форме водных инъекционных растворов, которые могут содержать, наряду с антагонистом рецептора M4, буферные агенты, антиоксиданты, бактериостатические вещества и другие добавки, обычно используемые в таких растворах.

Как описано в данном документе, уровни оптимальных доз обычно определяют, используя экспериментальные модели и/или клинические исследования. Уровень оптимальной дозы антагониста рецептора M4 может зависеть от массы тела, нагрузки, объема крови или других индивидуальных характеристик субъекта. Например, специалист в области медицины может принимать во внимание состояние субъекта, т.е. стадию заболевания, тяжесть симптомов, вызываемых данным заболеванием, общее состояние здоровья, а также возраст, пол и массу, и другие факторы, очевидные для специалиста в области медицины. В общем случае количество соединения, описанного в данном документе, которое присутствует в дозе, находится в диапазоне от приблизительно 0,1 до приблизительно 2 мг на 1 кг массы тела субъекта. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения суточная доза составляет приблизительно 10-150 мг. Обычно предпочтительно использовать минимальную дозу, достаточную для обеспечения эффективной терапии. Терапевтическую эффективность после введения субъектам обычно можно контролировать с использованием клинической оценки и тестирования, подходящих для состояния, которое лечат или предупреждают, такие методики хорошо известны средним специалистам в данной области техники и приведены в данном описании. Уровень соединения, которое вводят субъекту, можно контролировать путем определения уровня данного соединения в биологической жидкости, например в крови, фракции крови (например, в плазме, сыворотке) и/или в моче, и/или в другом биологическом образце, полученном из субъекта. Для измерения уровня соединения во время курса лечения может быть использована любая методика, используемая в данной области техники для регистрации соединения.

Фармацевтическая композиция, содержащая антагонист рецептора M4, может быть представлена в виде препарата для пролонгированного высвобождения (также называемого продленным высвобождением, замедленным высвобождением, контролируемым высвобождением или медленным высвобождением). Такие композиции обычно могут быть получены с использованием хорошо известной методики и введены, например, путем пероральной, ректальной или подкожной имплантации или путем имплантации в желаемом сайте-мишени. Препараты с замедленным высвобождением могут содержать соединение, диспергированное в матриксе носителя и/или находящееся внутри резервуара, окруженного мембраной, контролирующей скорость высвобождения. Эксципиенты, используемые в таких препаратах, являются биосовместимыми и могут быть также биodeградируемыми; предпочтительно, когда данный препарат обеспечивает относительно постоянный уровень высвобождения активного компонента. Коли-

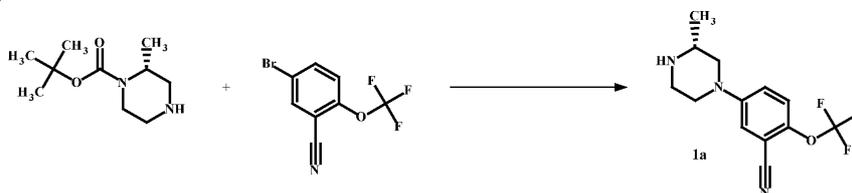
чество активного соединения, которое содержит препарат с замедленным высвобождением, зависит от места имплантации, скорости и ожидаемой длительности высвобождения и от природы состояния, которое нуждается в лечении или предупреждении.

Фармацевтические композиции, описанные в данном документе, которые содержат по меньшей мере одно из соединений-антагонистов рецептора М4, описанных в данном документе, могут быть введены нуждающемуся в этом субъекту любым из нескольких путей, которые обеспечивают эффективную доставку эффективного количества данного соединения. Такие пути введения включают, например, пероральный, парентеральный (например, подкожный, внутривенный, внутримышечный, интратеральный, интракавернозный), энтеральный, ректальный, интраназальный, трансбуккальный, сублингвальный, внутримышечный и трансдермальный пути введения.

Предложены наборы, содержащие стандартные дозы одного или более чем одного соединения, описанного в данном документе, обычно предназначенные для перорального или инъекционного введения. Такие наборы могут включать контейнер, содержащий стандартную дозу, информационный листок-вкладыш, в котором даны рекомендации по использованию лекарств и описаны эффекты от использования лекарств для лечения соответствующего патологического состояния, и необязательно приспособление или устройство для доставки композиции.

### Примеры

#### Пример 1.



Стадия 1А. 5-[(3R)-3-Метилпиперазин-1-ил]-2-(трифторметокси)бензонитрил.

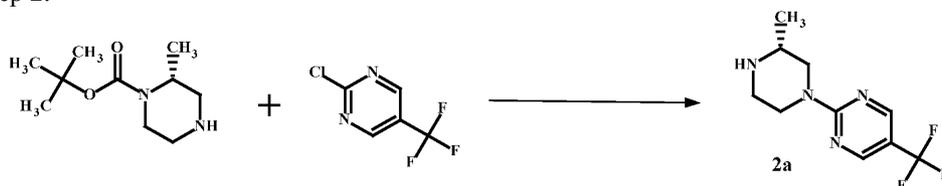
К раствору трет-бутил (2R)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (5,0 г, 25 ммоль, 1,0 экв.) и 5-бром-2-(трифторметокси)бензонитрила (3,8 мл, 25 ммоль, 1 экв.) в толуоле (100 мл) добавляли трет-бутилат натрия (7,2 г, 75 ммоль, 3,0 экв.), рацемический 2,2'-бис-(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил (1,6 г, 2,5 ммоль, 0,10 экв.) и в последнюю очередь трис-(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (2,3 г, 2,5 ммоль, 0,10 экв.) и данную реакционную смесь нагревали до 100°C в течение ночи. Полученную темную реакционную смесь охлаждали, пропускали через подушку диатомовой земли (Celite) и концентрировали под вакуумом. Силикагелевую колонку (80 г) загружали, используя методику сухого нанесения пробы, и элюировали с использованием возрастающего градиента EtOAc (0-50%) в гексанах в течение 25 мин. Полученное в результате хроматографии вещество растворяли в диоксане (40 мл) и обрабатывали раствором 4 М HCl в диоксане (10 мл). Полученную густую суспензию концентрировали, растворяли в MeOH и нейтрализовали до получения основания путем добавления МР-карбоната (макропористой полистирольной анионообменной смолы). После удаления смолы и концентрирования полученного фильтра выделяли свободное основание 5-[(3R)-3-метилпиперазин-1-ил]-2-(трифторметокси)бензонитрила 1a (5,2 г, 18 ммоль, выход после двух стадий: 72%) в виде оранжевого масла.

В общем случае данную реакцию выполняли при перемешивании в течение ночи, однако при необходимости для ускорения реакции могут быть использованы дополнительные кислотные эквиваленты и/или слабое нагревание (50°C).

Другие соединения, полученные с использованием описанной выше Схемы синтеза, включают:

- 1-(3,4-дифторфенил)пиперазин **1b**;  
 3-(пиперазин-1-ил)бензонитрил **1c**;  
 2-фтор-5-(пиперазин-1-ил)бензонитрил **1d**;  
 3-фтор-5-(пиперазин-1-ил)бензонитрил **1e**;  
 1-[4-(трифторметокси)фенил]пиперазин **1f**;  
 1-[3-(трифторметокси)фенил]пиперазин **1g**;  
 1-(3,4,5-трифторфенил)пиперазин **1h**;  
 (3*R*)-3-метил-1-[4-(трифторметил)фенил]пиперазин **1i**;  
 2-фтор-5-[(3*R*)-3-метилпиперазин-1-ил]бензонитрил **1j**;  
 3-фтор-5-[(3*R*)-3-метилпиперазин-1-ил]бензонитрил **1k**;  
 (3*R*)-3-метил-1-(3,4,5-трифторфенил)пиперазин **1l**;  
 (3*R*)-3-метил-1-[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]пиперазин **1m**;  
 (3*R*)-1-[3-фтор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]-3-метилпиперазин **1n**;  
 (3*R*)-3-метил-1-[5-(трифторметокси)пиридин-2-ил]пиперазин **1o** и  
 (3*R*)-3-метил-1-[6-(трифторметокси)пиридин-3-ил]пиперазин **1p**.

Пример 2.



Стадия 2А. 2-[(3*R*)-3-Метилпиперазин-1-ил]-5-(трифторметил)пиримидин.

К раствору трет-бутил (2*R*)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (2,2 г, 11,0 ммоль, 1,0 экв.) и 2-хлор-5-(трифторметил)пиримидина (2,0 г, 11,0 ммоль, 1,0 экв.) в 1-метил-2-пирролидоне (NMP, 10 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (5,7 мл, 44,0 ммоль, 4,0 экв.) и данную реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 1 ч. Затем реакционную смесь охлаждали, разбавляли большим количеством EtOAc и несколько раз (5×) промывали солевым раствором. Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Силикагелевую колонку (80 г) загружали, используя для нанесения пробы дихлорметан, и элюировали с использованием возрастающего градиента EtOAc (5-90%) в гексанах в течение 20 мин. Полученное в результате хроматографии вещество растворяли в диоксане (25 мл) и обрабатывали раствором 4 М HCl в диоксане (6 мл). Полученную белую густую суспензию концентрировали, растворяли в MeOH и нейтрализовали до получения основания путем добавления MP-карбоната. После удаления смолы и концентрирования полученного фильтрата выделяли свободное основание 2-[(3*R*)-3-метилпиперазин-1-ил]-5-(трифторметил)пиримидина **2a** (1,9 г, 7,6 ммоль, выход после двух стадий: 69%) в виде белого твердого вещества.

В общем случае данную реакцию выполняли при перемешивании в течение ночи, однако при необходимости для ускорения реакции могут быть использованы дополнительные кислотные эквиваленты и/или слабое нагревание (50°C).

Другие соединения, полученные с использованием описанной выше Схемы синтеза, включают:

- 4-(диметиламино)-2-[(3*R*)-3-метилпиперазин-1-ил]пиримидин-5-карбонитрил **2b**;  
 2-[(1*S*,4*S*)-2,5-диазацикло[2.2.1]гептан-2-ил]пиримидин-5-карбонитрил **2c**;  
 2-[(3*R*)-3-метилпиперазин-1-ил]-5-(трифторметил)пиримидин-4-амин **2d**;  
 2-[(3*R*)-3-метилпиперазин-1-ил]пиримидин-5-карбонитрил **2e**;  
 2-[(3*R*,5*S*)-3,5-диметилпиперазин-1-ил]пиримидин-5-карбонитрил **2f**;  
 2-{2,5-диазацикло[2.2.2]октан-2-ил} пиримидин-5-карбонитрил **2g**;  
 2-{2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил} пиримидин-5-карбонитрил **2h**;

2-{3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил}пиримидин-5-карбонитрил **2i**;

2-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}пиримидин-5-карбонитрил **2j**;

5-хлор-2-[(3*R*)-3-метилпиперазин-1-ил]пиримидин **2k**;

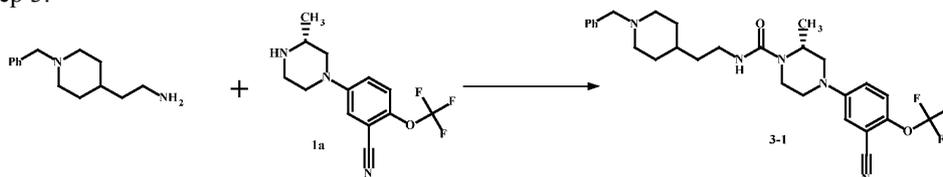
5-хлор-2-[(3*R*,5*S*)-3,5-диметилпиперазин-1-ил]пиримидин **2l**;

6-[(3*R*,5*S*)-3,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-фторпиридин-3-карбонитрил **2m**

и

6-[(3*R*,5*S*)-3,5-диметилпиперазин-1-ил]пиридин-3-карбонитрил **2n**.

Пример 3.



Стадия 3А. (2*R*)-*N*-[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-[3-циано-4-(трифторметокси)фенил]-2-метилпиперазин-1-карбоксамид.

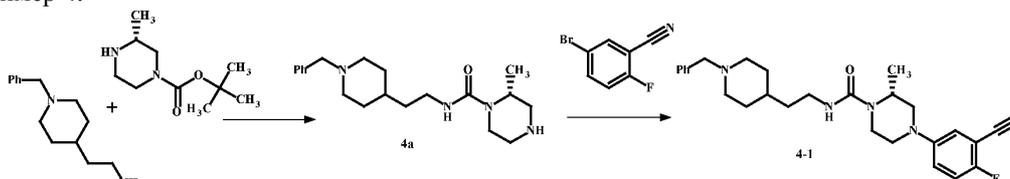
Трифосген (2,1 г, 7,2 ммоль, 0,40 экв.) растворяли в дихлорметане (50 мл) и добавляли по каплям при комнатной температуре раствор 5-[(3*R*)-3-метилпиперазин-1-ил]-2-(трифторметокси)бензонитрила **1a** (5,2 г, 18 ммоль, 1,0 экв.) и *N,N*-диизопропилэтиламина (6,0 мл, 36 ммоль, 2,0 экв.) в дихлорметане (50 мл). После завершения добавления реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин, затем добавляли раствор 2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этан-1-амина (4,8 г, 22 ммоль, 1,2 экв.) и *N,N*-диизопропилэтиламина (6,0 мл, 36 ммоль, 2,0 экв.) в дихлорметане (50 мл) и перемешивали при комнатной температуре дополнительно в течение 1 ч. Затем реакционную смесь дополнительно разбавляли дихлорметаном и промывали насыщенным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и затем насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$ . Объединенные органические слои сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали под вакуумом. Силикагелевую колонку (80 г) загружали, используя для нанесения пробы дихлорметан, и элюировали возрастающим градиентом  $\text{MeOH}$  (0-20%) в дихлорметане в течение 20 мин с получением (2*R*)-*N*-[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-[3-циано-4-(трифторметокси)фенил]-2-метилпиперазин-1-карбоксамид **3-1** (5,2 г, 9,8 ммоль, 54%) в виде оранжевого масла. Ниже в таблице приведено отношение массы к заряду ( $m/z$ ) наблюдаемого иона соединения **3-1** (первое соединение, указанное в табл. 1) и других соединений, которые были синтезированы в соответствии с методикой, описанной в данном примере.

Таблица 1

Соединение №	Название соединения	Наблюдаемый ион ( $m/z$ )
3-1	(2 <i>R</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-[3-циано-4-(трифторметокси)фенил]-2-метилпиперазин-1-карбоксамид	530,2
3-2	(1 <i>S</i> )-1-(1-бензилпиперидин-4-ил)-2-{{(2 <i>R</i> )-4-(3-циано-4-фторфенил)-2-метилпиперазин-1-карбонил}амино}этил ацетат	522,25
3-3	(2 <i>R</i> )- <i>N</i> -[(2 <i>S</i> )-2-(1-бензилпиперидин-4-ил)-2-гидроксиэтил]-4-(3-циано-4-фторфенил)- <i>N</i> ,2-диметилпиперазин-1-карбоксамид	494,2
3-4	(2 <i>R</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(3-циано-4-фторфенил)- <i>N</i> ,2-диметилпиперазин-1-карбоксамид	478,2
3-5	(2 <i>R</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензил-4-гидроксипиперидин-4-ил)этил]-4-[3-циано-4-(трифторметокси)фенил]-2-метилпиперазин-1-карбоксамид	546,2
3-6	(2 <i>R</i> )- <i>N</i> -[(2 <i>S</i> )-2-(1-бензилпиперидин-4-ил)-2-метоксиэтил]-4-(3-циано-4-фторфенил)-2-метилпиперазин-1-карбоксамид	494,2
3-7	(2 <i>R</i> )-4-[3-циано-4-(трифторметокси)фенил]- <i>N</i> -(2-{1-[4-иодфенил]метил}пиперидин-4-ил)этил)-2-метилпиперазин-1-карбоксамид	656,1
3-8	(2 <i>R</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-2-метил-4-[6-(трифторметокси)пиридин-3-ил]пиперазин-1-карбоксамид	506,2
3-9	(2 <i>R</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-2-метил-4-[5-(трифторметил)пиримидин-2-ил]пиперазин-1-карбоксамид	491,2
3-10	(2 <i>R</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-[3-фтор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]-2-метилпиперазин-1-карбоксамид	508,2
3-11	(2 <i>R</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(3-циано-5-фторфенил)-2-метилпиперазин-1-карбоксамид	464,2

3-12	(2 <i>R</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-2-метил-4-(3,4,5-трифторфенил)пиперазин-1-карбоксамид	475,2
3-13	(2 <i>R</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-2-метил-4-[5-(трифторметокси)пиридин-2-ил]пиперазин-1-карбоксамид	506,2
3-14	(2 <i>R</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-2-метил-4-[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]пиперазин-1-карбоксамид	490,2
3-15	(2 <i>R</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(4-цианопиримидин-2-ил)-2-метилпиперазин-1-карбоксамид	448,2
3-16	(2 <i>R</i> )- <i>N</i> -[(2 <i>R</i> )-2-(1-бензилпиперидин-4-ил)-2-гидроксиэтил]-2-метил-4-(3,4,5-трифторфенил)пиперазин-1-карбоксамид	491,2
3-17	(2 <i>R</i> )- <i>N</i> -{2-[1-бензил-3-(гидроксиметил)пиперидин-4-ил]этил}-2-метил-4-(3,4,5-трифторфенил)пиперазин-1-карбоксамид	505,2
3-18	(2 <i>R</i> )- <i>N</i> -[(2 <i>S</i> )-2-(1-бензилпиперидин-4-ил)-2-гидроксиэтил]-4-(3-циано-4-фторфенил)-2-метилпиперазин-1-карбоксамид	480,2
3-19	<i>N</i> -{2-[1-бензил-3-(гидроксиметил)пиперидин-4-ил]этил}-4-(3,4,5-трифторфенил)пиперазин-1-карбоксамид	491,2
3-20	(2 <i>R</i> )- <i>N</i> -{2-[1-бензил-4-(гидроксиметил)пиперидин-4-ил]этил}-2-метил-4-(3,4,5-трифторфенил)пиперазин-1-карбоксамид	505,2
3-21	(2 <i>R</i> )- <i>N</i> -[(2 <i>S</i> )-2-(1-бензилпиперидин-4-ил)-2-гидроксиэтил]-4-[3-циано-4-(трифторметокси)фенил]-2-метилпиперазин-1-карбоксамид	546,2
3-22	(2 <i>R</i> )- <i>N</i> -[(2 <i>S</i> )-2-(1-бензилпиперидин-4-ил)-2-гидроксиэтил]-2-метил-4-(3,4,5-трифторфенил)пиперазин-1-карбоксамид	491,2
3-23	(2 <i>S</i> ,6 <i>R</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(5-цианопиридин-2-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксамид	461,1

Пример 4.



Стадия 4А. (2*R*)-*N*-[2-(1-Бензилпиперидин-4-ил)этил]-2-метилпиперазин-1-карбоксамид.

Трифосген (1,2 г, 4,0 ммоль, 0,40 экв.) растворяли в дихлорметане (20 мл) и добавляли по каплям при комнатной температуре раствор трет-бутил (3*R*)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (2,0 г, 10 ммоль, 1,0 экв.) и *N,N*-диизопропилэтиламина (1,6 мл, 10 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (30 мл). После завершения добавления реакцию смесь перемешивали в течение 10 мин, затем добавляли раствор 2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этан-1-амина (2,6 г, 12 ммоль, 1,2 экв.) и *N,N*-диизопропилэтиламина (1,6 мл, 10 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (30 мл). Перемешивали при комнатной температуре, реакция завершилась в течение 1 ч. Реакционную смесь дополнительно разбавляли дихлорметаном и промывали насыщенным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и затем насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$ . Объединенные органические слои сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали под вакуумом. Силикагелевую колонку (40 г) загружали, используя для нанесения пробы дихлорметан, и элюировали возрастающим градиентом  $\text{MeOH}$  (0-25%) в дихлорметане в течение 20 мин. Полученное в результате хроматографии вещество растворяли в диоксане (40 мл) и обрабатывали раствором 4 М  $\text{HCl}$  в диоксане (5 мл). В общем случае данную реакцию выполняли при перемешивании в течение ночи, однако при необходимости, для ускорения реакции могут быть использованы дополнительные кислотные эквиваленты и/или слабое нагревание ( $50^\circ\text{C}$ ). Полученную светло-желтую суспензию концентрировали, растворяли в  $\text{MeOH}$  и нейтрализовали до получения основания путем добавления  $\text{MP}$ -карбоната.

После удаления смолы и концентрирования полученного фильтрата выделяли свободное основание (2*R*)-*N*-[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-2-метилпиперазин-1-карбоксамид 4а (2,0 г, 5,8 ммоль, выход после двух стадий: 58%) в виде желтого масла. (2*S*,6*R*)-*N*-[2-(1-Бензилпиперидин-4-ил)этил]-2,6-

диметилпиперазин-1-карбоксамид 4b получали в соответствии с этой же методикой, за тем исключением, что использовали исходные вещества, модифицированные подходящим образом.

Стадия 4В. (2R)-N-[2-(1-Бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(3-циано-4-фторфенил)-2-метилпиперазин-1-карбоксамид.

К раствору (2R)-N-[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-2-метилпиперазин-1-карбоксамида 4a (20 мг, 0,06 ммоль, 1,0 экв.) и 5-бром-2-фтор-бензонитрила (12 мг, 0,06 ммоль, 1,0 экв.) в смеси диоксан:толуол (1:1, 1 мл) добавляли трет-бутилат натрия (17 мг, 0,18 ммоль, 3,0 экв.), рацемический 2,2'-бис-(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил (3,7 мг, 0,006 ммоль, 0,10 экв.) и в последнюю очередь трис-(дибензилиденацетон)-дипалладий (0) (5,5 мг, 0,006 ммоль, 0,10 экв.), и данную реакционную смесь интенсивно перемешивали при 100°C в течение ночи. Полученную темную суспензию охлаждали, пропускали через ВЭЖХ-фильтр (ВЭЖХ - высокоэффективная жидкостная хроматография) и концентрировали под вакуумом. Данное неочищенное вещество обрабатывали MeOH (1,5 мл), пропускали через дополнительный ВЭЖХ-фильтр (убирая весь осадок) и сразу проводили препаративную хроматографию с получением

(2R)-N-[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(3-циано-4-фторфенил)-2-метилпиперазин-1-карбоксамида 4-1. Ниже в таблице приведено отношение массы к заряду ( $m/z$ ) наблюдаемого иона соединения 4-1 (первое соединение, указанное в табл. 2) и других соединений, которые были синтезированы в соответствии с методикой, описанной в данном примере.

Таблица 2

Соединение №	Название соединения	Наблюдаемый ион ( $m/z$ )
4-1	(2R)-N-[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(3-циано-4-фторфенил)-2-метилпиперазин-1-карбоксамид	464,2
4-2	(2R)-N-[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(4-метоксипиримидин-2-ил)-2-метилпиперазин-1-карбоксамид	453,3

4-4	(2 <i>R</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(4-циано-3-метилфенил)-2-метилпиперазин-1-карбоксамид	460,3
4-5	(2 <i>R</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-2-метил-4-[4-(трифторметил)фенил]пиперазин-1-карбоксамид	489,2
4-6	(2 <i>R</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(2,2-дифтор-2 <i>H</i> -1,3-бензодиоксол-5-ил)-2-метилпиперазин-1-карбоксамид	501,2
4-8	(2 <i>R</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(3-метоксипиридин-2-ил)-2-метилпиперазин-1-карбоксамид	452,3
4-9	(2 <i>R</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-2-метил-4-(6-метилпиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоксамид	436,3
4-10	(2 <i>S</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-2-метил-4-[4-(трифторметокси)фенил]пиперазин-1-карбоксамид	505,2
4-11	(2 <i>S</i> ,6 <i>R</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(4-хлор-6-цианопиримидин-2-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксамид	496,2
4-12	(2 <i>R</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-2-метил-4-[4-(трифторметил)пиридин-2-ил]пиперазин-1-карбоксамид	490,2
4-13	(2 <i>R</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(3-фтор-4-метилфенил)-2-метилпиперазин-1-карбоксамид	453,3
4-14	(2 <i>S</i> ,6 <i>R</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(4-цианопиримидин-2-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксамид	462,2
4-15	(2 <i>R</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(3,4-дифторфенил)-2-метилпиперазин-1-карбоксамид	457,2
4-16	(2 <i>R</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-2-метил-4-[3-(трифторметокси)фенил]пиперазин-1-карбоксамид	505,2
4-17	(3 <i>R</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-3-метил-4-(3,4,5-трифторфенил)пиперазин-1-карбоксамид	475,2
4-18	(3 <i>R</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-3-метил-4-[4-(трифторметокси)фенил]пиперазин-1-карбоксамид	505,2
4-19	(2 <i>R</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(5-фтор-6-метилпиридин-2-ил)-2-метилпиперазин-1-карбоксамид	454,2

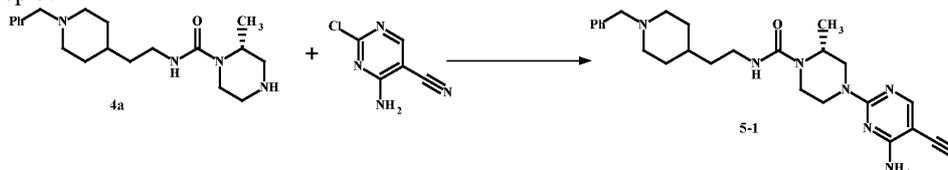
4-20	(2 <i>S</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(3-циано-4-фторфенил)-2-метилпиперазин-1-карбоксамид	464,2
4-21	(2 <i>S</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-[3-циано-4-(трифторметокси)фенил]-2-метилпиперазин-1-карбоксамид	530,2
4-22	(3 <i>R</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-[3-фтор-4-(трифторметокси)фенил]-3-метилпиперазин-1-карбоксамид	523,2
4-23	(2 <i>R</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(5-циано-2-пиридин-3-ил)-2-метилпиперазин-1-карбоксамид	447,2
4-24	(2 <i>S</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-2-метил-4-(3,4,5-трифторфенил)пиперазин-1-карбоксамид	475,2
4-25	(2 <i>R</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(4-цианофенил)-2-метилпиперазин-1-карбоксамид	446,2
4-26	(2 <i>R</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(5-циано-4-метокси-2-пиридин-ил)-2-метилпиперазин-1-карбоксамид	478,2
4-27	(2 <i>R</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(5-фтор-4-метокси-2-пиридин-ил)-2-метилпиперазин-1-карбоксамид	471,2
4-28	(2 <i>R</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-[5-циано-4-(диметиламино)пиридин-2-ил]-2-метилпиперазин-1-карбоксамид	491,4
4-28	(2 <i>R</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(3-циано-4-метоксифенил)-2-метилпиперазин-1-карбоксамид	476,3
4-30	(2 <i>R</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(4-фторфенил)-2-метилпиперазин-1-карбоксамид	439,2
4-31	(2 <i>R</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(5-циано-2-пиридин-ил)-2-метилпиперазин-1-карбоксамид	447,2
4-33	(2 <i>R</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(2,4-дифторфенил)-2-метилпиперазин-1-карбоксамид	457,2
4-34	(2 <i>R</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-2-метил-4-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]пиперазин-1-карбоксамид	490,3

4-35	(2 <i>R</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(6-фторпиридин-3-ил)-2-метилпиперазин-1-карбоксамид	440,2
4-36	(2 <i>R</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-2-метил-4-(2,4,5-трифторфенил)пиперазин-1-карбоксамид	475,2
4-37	(2 <i>R</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(2,3-дифторфенил)-2-метилпиперазин-1-карбоксамид	457,2
4-38	(2 <i>R</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(4,6-дицианопиримидин-2-ил)-2-метилпиперазин-1-карбоксамид	473,2
4-39	(2 <i>R</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(3-циано-5-метоксифенил)-2-метилпиперазин-1-карбоксамид	476,3
4-40	(2 <i>R</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-2-метил-4-(хинолин-3-ил)пиперазин-1-карбоксамид	472,3
4-41	(2 <i>R</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(5-фторпиримидин-2-ил)-2-метилпиперазин-1-карбоксамид	441,3
4-43	(2 <i>R</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(4-циано-2-фторфенил)-2-метилпиперазин-1-карбоксамид	464,3
4-44	(2 <i>R</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(5-цианотиофен-2-ил)-2-метилпиперазин-1-карбоксамид	452,2
4-45	(2 <i>R</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(2,5-дифторфенил)-2-метилпиперазин-1-карбоксамид	457,2
4-46	(2 <i>R</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(5-фторпиридин-2-ил)-2-метилпиперазин-1-карбоксамид	440,2
4-47	(2 <i>R</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-2-метил-4-фенилпиперазин-1-карбоксамид	421,3
4-48	(2 <i>R</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(3,5-дифторпиридин-2-ил)-2-метилпиперазин-1-карбоксамид	458,2
4-49	(2 <i>R</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(2-фторфенил)-2-метилпиперазин-1-карбоксамид	439,2

4-50	2-[(3 <i>R</i> )-4-{[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]карбамоил}-3-метилпиперазин-1-ил]-6-метил- <i>N</i> -(пропан-2-ил)пиримидин-4-карбоксамид	522,2
4-51	(2 <i>R</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(6-метоксипиридин-2-ил)-2-метилпиперазин-1-карбоксамид	452,3
4-52	(2 <i>R</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(3-хлор-4,5-дифторфенил)-2-метилпиперазин-1-карбоксамид	491,2
4-53	(2 <i>S</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-[3-фтор-4-(трифторметокси)фенил]-2-метилпиперазин-1-карбоксамид	523,2
4-54	(2 <i>S</i> ,6 <i>R</i> )-4-(4-амино-5-цианопиримидин-2-ил)- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксамид	477,3
4-55	(2 <i>R</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(4-циано-5-фторпиримидин-2-ил)-2-метилпиперазин-1-карбоксамид	466,2
4-56	<i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(4-метоксифенил)-3-метилпиперазин-1-карбоксамид	451,3
4-60	(2 <i>R</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-[3,5-дифтор-4-(трифторметокси)фенил]-2-метилпиперазин-1-карбоксамид	541,2
4-61	(2 <i>R</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(5-фторпиридин-3-ил)-2-метилпиперазин-1-карбоксамид	440,2
4-62	(2 <i>R</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-2-метил-4-(пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксамид	422,2
4-63	(2 <i>R</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-2-метил-4-(5-метилпиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоксамид	436,3
4-64	(2 <i>R</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-2-метил-4-(пиримидин-2-ил)пиперазин-1-карбоксамид	423,2
4-68	(2 <i>R</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(3-цианофенил)-2-метилпиперазин-1-карбоксамид	446,2

4-69	(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(5-циано-4-метоксипиримидин-2-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксамид	492,2
4-70	(2 <i>R</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(3-фтор-4-метоксифенил)-2-метилпиперазин-1-карбоксамид	469,3
4-71	(3 <i>S</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-3-метил-4-(3,4,5-трифторфенил)пиперазин-1-карбоксамид	475,2
4-72	(2 <i>R</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(3,5-дифторфенил)-2-метилпиперазин-1-карбоксамид	457,25
4-73	(2 <i>R</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]-2-метилпиперазин-1-карбоксамид	507,2
4-74	<i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(3,4,5-трифторфенил)пиперазин-1-карбоксамид	461,3
4-75	(2 <i>R</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(4,6-дициано-пиримидин-2-ил)-2-метилпиперазин-1-карбоксамид	473,2
4-76	<i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-[4-(трифторметил)фенил]пиперазин-1-карбоксамид	475,2
4-77	<i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-[5-(трифторметил)пиримидин-2-ил]пиперазин-1-карбоксамид	476,1
4-78	(2 <i>S</i> ,6 <i>R</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(5-циано-3-фторпиримидин-2-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксамид	479,2
4-79	(2 <i>R</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-2-метил-4-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиперазин-1-карбоксамид	491,17
4-80	(2 <i>R</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(2-циано-пиримидин-5-ил)-2-метилпиперазин-1-карбоксамид	448,15

Пример 5.



Стадия 5А. (2*R*)-4-(4-Амино-5-цианопиримидин-2-ил)-*N*-[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-2-метилпиперазин-1-карбоксамид.

К раствору (2*R*)-*N*-[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-2-метилпиперазин-1-карбоксамиды 4а (0,20 г, 0,58 ммоль, 1,0 экв.) и 4-амино-2-хлорпиримидин-5-карбонитрила (0,90 г, 0,58 ммоль, 1,0 экв.) в NMP (2 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (0,38 мл, 2,3 ммоль, 4,0 экв.) и данную реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 1 ч. В некоторых случаях использовали более низкую температуру и увеличивали время реакции. Затем реакционную смесь охлаждали, разбавляли большим количеством EtOAc и несколько раз (3×) промывали соевым раствором. Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Силикагелевую колонку (24 г) загружали, используя для нанесения пробы дихлорметан, и элюировали с использованием возрастающего градиента MeOH (0-20%) в дихлорметане в течение 20 мин с получением (2*R*)-4-(4-амино-5-цианопиримидин-2-ил)-*N*-[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-2-метилпиперазин-1-карбоксамиды 5-1 (0,14 г, 0,31 ммоль, 53%) в виде желтоватой пены. Ниже в таблице приведено отношение массы к заряду (*m/z*) наблюдаемого иона соединения 5-1 (первое соединение, указанное в табл. 3) и других соединений, которые были синтезированы в соответствии с методикой, описанной в данном примере.

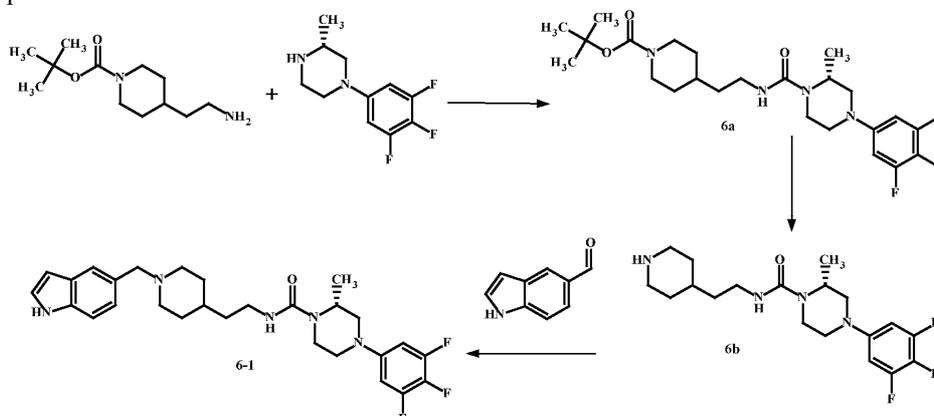
Таблица 3

Соединение №	Название соединения	Наблюдаемый ион ( <i>m/z</i> )
5-1	(2 <i>R</i> )-4-(4-амино-5-цианопиримидин-2-ил)- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-2-метилпиперазин-1-карбоксамид	463,2
5-2	2-[(3 <i>R</i> )-4-{[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]карбамоил}-3-метилпиперазин-1-ил]пиримидин-5-карбоновая кислота	467,2
5-3	(2 <i>R</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(4,5-дихлорпиримидин-2-ил)-2-метилпиперазин-1-карбоксамид	491,1
5-4	(2 <i>S</i> ,6 <i>R</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-{5-циано-4-[(2,2,2-трифторэтил)амино]пиримидин-2-ил}-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксамид	559,2
5-5	(2 <i>R</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(4-хлор-6-цианопиримидин-2-ил)-2-метилпиперазин-1-карбоксамид	482,2
5-6	(2 <i>R</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-2-метил-4-(трифторпиримидин-2-ил)пиперазин-1-карбоксамид	477,2
5-7	(2 <i>R</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-{5-циано-4-[(2,2,2-трифторэтил)амино]пиримидин-2-ил}-2-метилпиперазин-1-карбоксамид	545,2
5-8	(2 <i>R</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-2-метил-4-[4-(трифторметил)пиримидин-2-ил]пиперазин-1-карбоксамид	491,2
5-9	(2 <i>R</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(4-хлор-5-фторпиримидин-2-ил)-2-метилпиперазин-1-карбоксамид	475,2
5-10	(2 <i>R</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(5-бром-4-хлорпиримидин-2-ил)-2-метилпиперазин-1-карбоксамид	537,1
5-11	метил 2-[(3 <i>R</i> )-4-{[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]карбамоил}-3-метилпиперазин-1-ил]-6-хлорпиримидин-4-карбоксилат	515,1
5-12	метил 2-[(3 <i>R</i> )-4-{[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]карбамоил}-3-метилпиперазин-1-ил]-6-метилпиримидин-4-карбоксилат	495,2
5-13	(2 <i>R</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(5-цианопиримидин-2-ил)-2-метилпиперазин-1-карбоксамид	448,3

5-14	(2 <i>S</i> ,6 <i>R</i> )-4-(4-амино-5-цианопиримидин-2-ил)- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксамид	477,3
5-15	(2 <i>R</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-[5-циано-4-(диметиламино)пиримидин-2-ил]-2-метилпиперазин-1-карбоксамид	491,4
5-16	(2 <i>R</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(5-циано-4-метокси-пиримидин-2-ил)-2-метилпиперазин-1-карбоксамид	478,2
5-17	(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(5-циано-4-метокси-пиримидин-2-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксамид	492,2
5-18	(2 <i>S</i> ,6 <i>R</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(5-хлорпиримидин-2-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксамид	471,2
5-19	(2 <i>S</i> ,6 <i>R</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(5-фторпиримидин-2-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксамид	455,25
5-20	(2 <i>S</i> ,6 <i>R</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(5-цианопиримидин-2-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксамид	462,3
5-21	(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-[5-циано-4-(метиламино)пиримидин-2-ил]-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксамид	491,3
5-22	(2 <i>R</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(5-хлорпиримидин-2-ил)-2-метилпиперазин-1-карбоксамид	457,2
5-23	(2 <i>R</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-[5-циано-4-(метиламино)пиримидин-2-ил]-2-метилпиперазин-1-карбоксамид	477,2
5-24	<i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-[5-(трифторметил)пиримидин-2-ил]пиперазин-1-карбоксамид	477,15
5-25	(3 <i>S</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(5-цианопиримидин-2-ил)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксамид	464,2

5-26	(2 <i>R</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(5-цианопиримидин-2-ил)-2-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксамид	464,2
5-27	(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-2,6-диметил-4-[5-(трифторметил)пиримидин-2-ил]пиперазин-1-карбоксамид	505,1
5-28	(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-4-[4-амино-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил]- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксамид	520,1
5-29	(2 <i>R</i> )-4-[4-амино-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил]- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-2-метилпиперазин-1-карбоксамид	506,1
5-30	4-[4-амино-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил]- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]пиперазин-1-карбоксамид	492,1
5-31	(2 <i>R</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(5-бромпиримидин-2-ил)-2-метилпиперазин-1-карбоксамид	501,2
5-32	(2 <i>R</i> )-4-(4-амино-5-хлорпиримидин-2-ил)- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-2-метилпиперазин-1-карбоксамид	472,0
5-33	4-(4-амино-5-хлорпиримидин-2-ил)- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]пиперазин-1-карбоксамид	458,0
5-34	4-(4-амино-5-фторпиримидин-2-ил)- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]пиперазин-1-карбоксамид	442,0

Пример 6.



Стадия 6А. (2*R*)-2-Метил-*N*-[2-(пиперидин-4-ил)этил]-4-(3,4,5-трифторфенил)пиперазин-1-карбоксамид.

Трифосген (1,3 г, 4,4 ммоль, 0,40 экв.) растворяли в дихлорметане (30 мл) и добавляли по каплям при комнатной температуре раствор (3*R*)-3-метил-1-(3,4,5-трифторфенил)пиперазина II (2,5 г, 11 ммоль, 1,0 экв.) и *N,N*-диизопропилэтиламина (3,6 мл, 22 ммоль, 2,0 экв.) в дихлорметане (30 мл). После завершения добавления реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин, затем добавляли раствор трет-бутил 4-(2-аминоэтил)пиперидин-1-карбоксилата (2,9 г, 13 ммоль, 1,2 экв.) и *N,N*-диизопропилэтиламина (3,6 мл, 22 ммоль, 2,0 экв.) в дихлорметане (30 мл). Перемешивали при комнатной температуре, реакция завершалась в течение 1 ч. Реакционную смесь дополнительно разбавляли дихлорметаном и промывали насыщенным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и затем насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$ . Объединенные органические слои сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрировали под вакуумом и наносили на колонку силикагеля (40 г). После элюирования возрастающим градиентом  $\text{EtOAc}$  (0-100%) в гексанах в течение 25 мин получали трет-бутил 4-(2-((2*R*)-2-метил-4-(3,4,5-трифторфенил)пиперазин-1-карбонил)амино)этил)пиперидин-1-карбоксилат 6а. Полученное в результате хроматографии вещество растворяли в диоксане (60 мл) и обрабатывали раствором 4 М  $\text{HCl}$  в диоксане (10 мл). После перемешивания в течение ночи полученную светло-желтую суспензию концентрировали, растворяли в  $\text{MeOH}$  и нейтрализовали до получения осно-

вания путем добавления МР-карбоната.

После удаления смолы и концентрирования полученного фильтрата выделяли свободное основание (2R)-2-метил-N-[2-(пиперидин-4-ил)этил]-4-(3,4,5-трифторфенил)пиперазин-1-карбоксамида 6b (2,2 г, 5,8 ммоль, выход после двух стадий:53%) в виде коричневой пены. (2S,6R)-4-(5-Цианопиримидин-2-ил)-2,6-диметил-N-[2-(пиперидин-4-ил)этил]пиперазин-1-карбоксамид 6c получали в соответствии с этой же методикой, за тем исключением, что использовали исходные вещества, модифицированные подходящим образом.

Стадия 6B. (2R)-N-{2-[1-(1H-Индол-5-илметил)пиперидин-4-ил]этил}-2-метил-4-(3,4,5-трифторфенил)пиперазин-1-карбоксамид.

К растворам (2R)-2-метил-N-[2-(пиперидин-4-ил)этил]-4-(3,4,5-трифторфенил)пиперазин-1-карбоксамида 6b (0,05 мл, 0,50 М, 1 экв.) и 1H-индол-5-карбальдегида (0,05 мл, 0,50 М, 1 экв.) в NMP добавляли раствор боргидрид-пиридинового комплекса (0,10 мл, 0,50 М, 2 экв.) в этаноле и затем уксусную кислоту (5 мкл) и данную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем реакционную смесь разбавляли до общего объема 1 мл, используя MeOH, и сразу проводили препаративную хроматографию с получением (2R)-N-{2-[1-(1H-индол-5-илметил)пиперидин-4-ил]этил}-2-метил-4-(3,4,5-трифторфенил)пиперазин-1-карбоксамида 6-1. Ниже в таблице приведено отношение массы к заряду ( $m/z$ ) наблюдаемого иона соединения 6-1 (первое соединение, указанное в табл. 4) и других соединений, которые были синтезированы в соответствии с методикой, описанной в данном примере.

Таблица 4

Соединение №	Название соединения	Наблюдаемый ион ( $m/z$ )
6-1	(2R)-N-{2-[1-(1H-индол-5-илметил)пиперидин-4-ил]этил}-2-метил-4-(3,4,5-трифторфенил)пиперазин-1-карбоксамид	514,2
6-2	(2R)-N-(2-{1-[(4-цианофенил)метил]пиперидин-4-ил}этил)-2-метил-4-(3,4,5-трифторфенил)пиперазин-1-карбоксамид	500,2

6-3	(2 <i>R</i> )- <i>N</i> -{2-[1-(2,3-дигидро-1-бензофуран-7-илметил)пиперидин-4-ил]этил}-2-метил-4-(3,4,5-трифторфенил)пиперазин-1-карбоксамид	517,2
6-4	(2 <i>R</i> )- <i>N</i> -(2-{1-[4-фторфенил]метил}пиперидин-4-ил)этил)-2-метил-4-(3,4,5-трифторфенил)пиперазин-1-карбоксамид	493,2
6-5	(2 <i>R</i> )- <i>N</i> -(2-{1-[2-фторфенил]метил}пиперидин-4-ил)этил)-2-метил-4-(3,4,5-трифторфенил)пиперазин-1-карбоксамид	493,2
6-6	(2 <i>R</i> )- <i>N</i> -{2-[1-(циклогексилметил)пиперидин-4-ил]этил}-2-метил-4-(3,4,5-трифторфенил)пиперазин-1-карбоксамид	481,3
6-7	(2 <i>R</i> )-2-метил- <i>N</i> -{2-[1-(пиридин-2-илметил)пиперидин-4-ил]этил}-4-(3,4,5-трифторфенил)пиперазин-1-карбоксамид	476,2
6-8	(2 <i>R</i> )-2-метил- <i>N</i> -{2-[1-(1,2,3-тиадиазол-4-илметил)пиперидин-4-ил]этил}-4-(3,4,5-трифторфенил)пиперазин-1-карбоксамид	483,2
6-9	(2 <i>R</i> )- <i>N</i> -{2-[1-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-илметил)пиперидин-4-ил]этил}-2-метил-4-(3,4,5-трифторфенил)пиперазин-1-карбоксамид	533,2
6-10	(2 <i>R</i> )- <i>N</i> -(2-{1-[3-фторфенил]метил}пиперидин-4-ил)этил)-2-метил-4-(3,4,5-трифторфенил)пиперазин-1-карбоксамид	493,2
6-11	1-(5-цианопиридин-2-ил)- <i>N</i> -{2-[1-(1 <i>H</i> -индол-5-илметил)пиперидин-4-ил]этил}пиперидин-4-карбоксамид	471,3
6-12	(2 <i>R</i> )-2-метил- <i>N</i> -(2-{1-[2-метил-1,3-тиазол-4-ил]метил}пиперидин-4-ил)этил)-4-(3,4,5-трифторфенил)пиперазин-1-карбоксамид	496,2
6-13	(2 <i>R</i> )- <i>N</i> -[2-(1-{2-[2-(дифторметокси)фенил]метил}пиперидин-4-ил)этил]-2-метил-4-(3,4,5-трифторфенил)пиперазин-1-карбоксамид	541,2
6-14	(2 <i>R</i> )-2-метил- <i>N</i> -{2-[1-(1-фенилэтил)пиперидин-4-ил]этил}-4-(3,4,5-трифторфенил)пиперазин-1-карбоксамид	489,2
6-15	4-(бензилокси)- <i>N</i> -(2-{1-[4-фторфенил]метил}пиперидин-4-ил)этил)бензамид	447,6

6-16	(2R)-N-(2-{1-[(4-карбамоилфенил)метил]пиперидин-4-ил}этил)-2-метил-4-(3,4,5-трифторфенил)пиперазин-1-карбоксамид	518,17
6-17	(2R)-N-(2-{1-[(2,3-дифторфенил)метил]пиперидин-4-ил}этил)-2-метил-4-(3,4,5-трифторфенил)пиперазин-1-карбоксамид	511,2
6-18	(2R)-N-(2-{1-[(3-цианофенил)метил]пиперидин-4-ил}этил)-2-метил-4-(3,4,5-трифторфенил)пиперазин-1-карбоксамид	500,2
6-19	(2R)-2-метил-N-(2-{1-[(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)(фенил)метил]пиперидин-4-ил}этил)-4-(3,4,5-трифторфенил)пиперазин-1-карбоксамид	557,2
6-20	(2R)-2-метил-N-[2-(1-{3-(трифторметокси)фенил}метил)пиперидин-4-ил}этил]-4-(3,4,5-трифторфенил)пиперазин-1-карбоксамид	559,2
6-21	(2R)-2-метил-N-[2-(1-{2-(трифторметокси)фенил}метил)пиперидин-4-ил}этил]-4-(3,4,5-трифторфенил)пиперазин-1-карбоксамид	559,2
6-22	(2R)-2-метил-4-(3,4,5-трифторфенил)-N-(2-{1-[(2,3,4-трифторфенил)метил]пиперидин-4-ил}этил)пиперазин-1-карбоксамид	529,1
6-23	(2R)-N-(2-{1-[(3,5-дифторфенил)метил]пиперидин-4-ил}этил)-2-метил-4-(3,4,5-трифторфенил)пиперазин-1-карбоксамид	511,2
6-24	(2R)-2-метил-N-[2-(1-{4-(трифторметокси)фенил}метил)пиперидин-4-ил}этил]-4-(3,4,5-трифторфенил)пиперазин-1-карбоксамид	559,2
6-25	(2R)-N-(2-{1-[(2,5-дифторфенил)метил]пиперидин-4-ил}этил)-2-метил-4-(3,4,5-трифторфенил)пиперазин-1-карбоксамид	511,2
6-26	(2R)-2-метил-N-{2-[1-(тиофен-2-илметил)пиперидин-4-ил}этил]-4-(3,4,5-трифторфенил)пиперазин-1-карбоксамид	481,2
6-27	(2R)-N-(2-{1-[(4-гидроксифенил)метил]пиперидин-4-ил}этил)-2-метил-4-(3,4,5-трифторфенил)пиперазин-1-карбоксамид	491,2

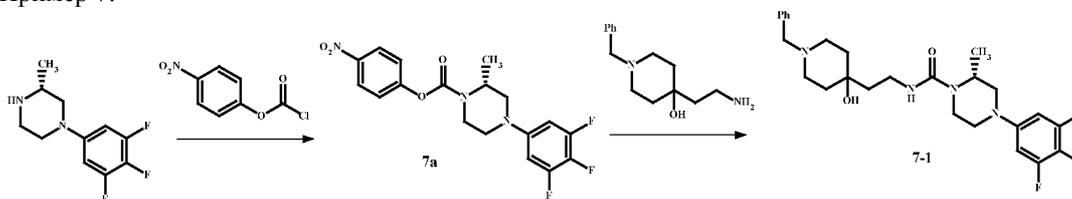
6-28	(2R)-N-(2-{1-[(2,6-дифторфенил)метил]пиперидин-4-ил}этил)-2-метил-4-(3,4,5-трифторфенил)пиперазин-1-карбоксамид	511,2
6-29	(2R)-N-(2-{1-[(2-цианофенил)метил]пиперидин-4-ил}этил)-2-метил-4-(3,4,5-трифторфенил)пиперазин-1-карбоксамид	500,2
6-30	(2R)-N-(2-{1-[(4-циано-2-фторфенил)метил]пиперидин-4-ил}этил)-2-метил-4-(3,4,5-трифторфенил)пиперазин-1-карбоксамид	518,1
6-31	(2R)-2-метил-N-{2-[1-(пиридин-4-илметил)пиперидин-4-ил]этил}-4-[5-(трифторметил)пиримидин-2-ил]пиперазин-1-карбоксамид	492,2
6-32	(2R)-2-метил-N-{2-[1-(пиридин-3-илметил)пиперидин-4-ил]этил}-4-[5-(трифторметил)пиримидин-2-ил]пиперазин-1-карбоксамид	492,2
6-33	(2R)-2-метил-N-{2-[1-(пиридин-2-илметил)пиперидин-4-ил]этил}-4-[5-(трифторметил)пиримидин-2-ил]пиперазин-1-карбоксамид	492,2
6-34	(2R)-N-(2-{1-[(2-цианофенил)метил]пиперидин-4-ил}этил)-2-метил-4-[5-(трифторметил)пиримидин-2-ил]пиперазин-1-карбоксамид	516,1
6-35	(2R)-2-метил-N-(2-{1-[(2-метилфенил)метил]пиперидин-4-ил}этил)-4-[5-(трифторметил)пиримидин-2-ил]пиперазин-1-карбоксамид	505,2
6-36	(2R)-N-(2-{1-[(3-фторфенил)метил]пиперидин-4-ил}этил)-2-метил-4-[5-(трифторметил)пиримидин-2-ил]пиперазин-1-карбоксамид	509,1
6-37	(2R)-N-(2-{1-[(4-фторфенил)метил]пиперидин-4-ил}этил)-2-метил-4-[5-(трифторметил)пиримидин-2-ил]пиперазин-1-карбоксамид	509,1

6-38	(2 <i>R</i> )- <i>N</i> -(2-{1-[(2-фторфенил)метил]пиперидин-4-ил}этил)-2-метил-4-[5-(трифторметил)пиримидин-2-ил]пиперазин-1-карбоксамид	509,2
6-39	(2 <i>R</i> )-2-метил- <i>N</i> -{2-[1-(пиримидин-5-илметил)пиперидин-4-ил]этил}-4-[5-(трифторметил)пиримидин-2-ил]пиперазин-1-карбоксамид	492,3
6-40	(2 <i>R</i> )- <i>N</i> -(2-{1-[(3-цианофенил)метил]пиперидин-4-ил}этил)-2-метил-4-[5-(трифторметил)пиримидин-2-ил]пиперазин-1-карбоксамид	516,1
6-41	(2 <i>R</i> )- <i>N</i> -(2-{1-[(4-цианофенил)метил]пиперидин-4-ил}этил)-2-метил-4-[5-(трифторметил)пиримидин-2-ил]пиперазин-1-карбоксамид	516,1
6-42	(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-4-(5-цианопиримидин-2-ил)- <i>N</i> -(2-{1-[(4-гидроксифенил)-метил]пиперидин-4-ил}этил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксамид	478,1
6-43	(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-4-(5-цианопиримидин-2-ил)- <i>N</i> -[2-(1-{[4-(диметиламино)-фенил]метил}пиперидин-4-ил)этил]-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксамид	505,1
6-44	(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-4-(5-цианопиримидин-2-ил)-2,6-диметил- <i>N</i> -{2-[1-(2-фенилэтил)пиперидин-4-ил]этил}пиперазин-1-карбоксамид	476,0
6-45	(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )- <i>N</i> -(2-{1-[(4-цианофенил)метил]пиперидин-4-ил}этил)-4-(5-цианопиримидин-2-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксамид	487,0
6-46	(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-4-(5-цианопиримидин-2-ил)- <i>N</i> -(2-{1-[(3-фторфенил)-метил]пиперидин-4-ил}этил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксамид	480,1
6-47	(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-4-(5-цианопиримидин-2-ил)- <i>N</i> -{2-[1-(1 <i>H</i> -индол-5-илметил)-пиперидин-4-ил]этил}-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксамид	501,0

6-48	(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-4-(5-цианопиримидин-2-ил)- <i>N</i> -(2-{1-[(4-фторфенил)метил]-пиперидин-4-ил}этил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксамид	480,0
6-49	(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )- <i>N</i> -(2-{1-[(4-гидрокси-3-метилфенил)метил]пиперидин-4-ил}этил)-2,6-диметил-4-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиперазин-1-карбоксамид	535,1
6-50	(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )- <i>N</i> -{2-[1-(1 <i>H</i> -индол-5-илметил)пиперидин-4-ил]этил}-2,6-диметил-4-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиперазин-1-карбоксамид	544,1
6-51	(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )- <i>N</i> -(2-{1-[(3-фторфенил)метил]пиперидин-4-ил}этил)-2,6-диметил-4-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиперазин-1-карбоксамид	523,1
6-52	(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )- <i>N</i> -(2-{1-[(2-фторфенил)метил]пиперидин-4-ил}этил)-2,6-диметил-4-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиперазин-1-карбоксамид	523,0
6-53	(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )- <i>N</i> -[2-(1-{[4-(диметиламино)фенил]метил}пиперидин-4-ил)этил]-2,6-диметил-4-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиперазин-1-карбоксамид	548,1
6-54	(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )- <i>N</i> -(2-{1-[(4-гидроксифенил)метил]пиперидин-4-ил}этил)-2,6-диметил-4-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиперазин-1-карбоксамид	521,1
6-55	(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )- <i>N</i> -(2-{1-[(4-фторфенил)метил]пиперидин-4-ил}этил)-2,6-диметил-4-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиперазин-1-карбоксамид	523,1
6-56	(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-2,6-диметил- <i>N</i> -{2-[1-(2-фенилэтил)пиперидин-4-ил]этил}-4-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиперазин-1-карбоксамид	519,1
6-57	(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-4-(5-цианопиримидин-2-ил)- <i>N</i> -(2-{1-[(4-гидрокси-3-метилфенил)метил]пиперидин-4-ил}этил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксамид	492,0

6-58	(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-4-(5-цианопиримидин-2-ил)-2,6-диметил- <i>N</i> -{2-[1-(пиримидин-2-илметил)пиперидин-4-ил]этил}пиперазин-1-карбоксамид	464,1
6-59	(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-4-(5-цианопиримидин-2-ил)- <i>N</i> -(2-{1-[(3-метоксифенил)-метил]пиперидин-4-ил}этил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксамид	492,1
6-60	(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )- <i>N</i> -{2-[1-(1-бензофуран-5-илметил)пиперидин-4-ил]этил}-4-(5-цианопиримидин-2-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксамид	502,0
6-61	(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-4-(5-цианопиримидин-2-ил)-2,6-диметил- <i>N</i> -{2-[1-(пиридин-3-илметил)пиперидин-4-ил]этил}пиперазин-1-карбоксамид	463,1
6-62	(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-4-(5-цианопиримидин-2-ил)-2,6-диметил- <i>N</i> -{2-[1-(пиридин-4-илметил)пиперидин-4-ил]этил}пиперазин-1-карбоксамид	463,1
6-63	4-{4-(2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-4-(5-цианопиримидин-2-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбонил]амино}этилпиперидин-1-ил]метил}фенил)бороновая кислота	506,1
6-64	(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-4-(5-цианопиримидин-2-ил)- <i>N</i> -(2-{1-[(2-фторпиридин-3-ил)метил]пиперидин-4-ил}этил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксамид	481,1
6-65	(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-4-(5-цианопиримидин-2-ил)- <i>N</i> -(2-{1-[(4-метоксифенил)-метил]пиперидин-4-ил}этил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксамид	492,1
6-66	(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-4-(5-цианопиримидин-2-ил)-2,6-диметил- <i>N</i> -(2-{1-[(1-метил-1 <i>H</i> -1,2,3-бензотриазол-5-ил)метил]пиперидин-4-ил}этил)пиперазин-1-карбоксамид	517,0
6-67	(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-4-(5-цианопиримидин-2-ил)- <i>N</i> -(2-{1-[(2-метоксифенил)-метил]пиперидин-4-ил}этил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксамид	492,0

## Пример 7.



Стадия 7А. (2*R*)-*N*-[2-(1-бензил-4-гидрокси-4-ил)этил]-2-метил-4-(3,4,5-трифторфенил)пиперазин-1-карбоксамид.

Получали раствор (3*R*)-3-метил-1-(3,4,5-трифторфенил)пиперазина 11 (0,30 г, 1,3 ммоль, 1,0 экв.) и триэтиламина (0,34 мл, 2,6 ммоль, 2,0 экв.) в дихлорметане (20 мл), и охлаждали до 0°C. Затем добавляли по каплям хлормуравьиной кислоты 4-нитрофениловый эфир (0,29 г, 1,4 ммоль, 1,1 экв.) и данную смесь перемешивали в течение 10 мин при 0°C, затем убирали ледяную баню и перемешивали дополнительно в течение 15 мин. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном, промывали насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали под вакуумом. В результате очистки на силикагелевой колонке (12 г) с использованием возрастающего градиента MeOH (0-10%) в дихлорметане получали (2*R*)-*N*-[2-(1-бензил-4-гидрокси-4-ил)этил]-2-метил-4-(3,4,5-трифторфенил)пиперазин-1-карбоксамид 7а (0,40 г, 1,0 ммоль, 78%) в виде желтого масла.

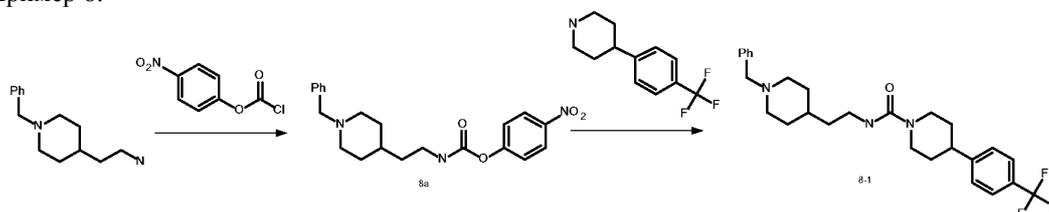
Стадия 7В. (3*R*)-3-Метил-1-(3,4,5-трифторфенил)пиперазин 4-(2-аминоэтил)-1-бензилпиперидин-4-ол. К раствору (2*R*)-*N*-[2-(1-бензил-4-гидрокси-4-ил)этил]-2-метил-4-(3,4,5-трифторфенил)-

пиперазин-1-карбоксамид 7a (0,05 мл, 0,50 М, 1,0 экв.) и 4-(2-аминоэтил)-1-бензилпиперидин-4-ола 14b (0,05 мл, 0,50 М, 1,0 экв.) в NMP добавляли раствор триэтиламина (0,05 мл, 2,0 М, 4,0 экв.) в NMP и данную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем реакционную смесь разбавляли до общего объема 1 мл, используя, MeOH, и сразу проводили препаративную хроматографию с получением (3R)-3-метил-1-(3,4,5-трифторфенил)пиперазин 4-(2-аминоэтил)-1-бензилпиперидин-4-ола 7-1. Ниже в таблице приведено отношение массы к заряду ( $m/z$ ) наблюдаемого иона соединения 7-1 (первое соединение, указанное в табл. 5) и других соединений, которые были синтезированы в соответствии с методикой, описанной в данном примере.

Таблица 5

Соединение №	Название соединения	Наблюдаемый ион ( $m/z$ )
7-1	(2R)-N-[2-(1-бензил-4-гидроксипиперидин-4-ил)этил]-2-метил-4-(3,4,5-трифторфенил)пиперазин-1-карбоксамид	491,2
7-2	(2R)-N-{2-[1-бензил-4-(гидроксиметил)пиперидин-4-ил]этил}-4-(3-циано-4-фторфенил)-2-метилпиперазин-1-карбоксамид	494,2
7-3	(2R)-N-[2-(4-бензилпиперазин-1-ил)этил]-4-[3-циано-4-(трифторметокси)фенил]-2-метилпиперазин-1-карбоксамид	531,2
7-4	(2R)-N-[(2R)-2-(1-бензилпиперидин-4-ил)-2-гидроксиэтил]-4-(3-циано-5-фторфенил)-2-метилпиперазин-1-карбоксамид	480,3
7-5	(2R)-N-{2-[(3S)-1-бензилпирролидин-3-ил]этил}-2-метил-4-(3,4,5-трифторфенил)пиперазин-1-карбоксамид	461,2
7-6	(2R)-N-[2-(4-бензилпиперазин-1-ил)этил]-2-метил-4-(3,4,5-трифторфенил)пиперазин-1-карбоксамид	476,2
7-7	(2R)-N-[2-(4-бензил-4-гидроксипиперидин-1-ил)этил]-2-метил-4-(3,4,5-трифторфенил)пиперазин-1-карбоксамид	491,2
7-8	(2R)-N-{2-[(3S)-1-бензилпирролидин-3-ил]этил}-4-(3-циано-5-фторфенил)-2-метилпиперазин-1-карбоксамид	450,2
7-9	(2R)-N-[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-[3-(диформетил)-4-фторфенил]-2-метилпиперазин-1-карбоксамид	489,2
7-10	(2R)-N-[(2R)-2-(1-бензилпиперидин-4-ил)-2-гидроксиэтил]-4-[3-циано-4-(трифторметокси)фенил]-2-метилпиперазин-1-карбоксамид	546,2
7-11	(2R)-N-[2-(1-бензил-4-гидроксипиперидин-4-ил)этил]-4-(3-циано-4-фторфенил)-2-метилпиперазин-1-карбоксамид	480,2
7-12	(2R)-N-[(2R)-2-(1-бензилпиперидин-4-ил)-2-гидроксиэтил]-4-(3-циано-4-фторфенил)-2-метилпиперазин-1-карбоксамид	480,2
7-13	(2R)-N-(2-[(3R,5R)-1-бензил-5-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил](метил)амино)этил)-2-метил-4-(3,4,5-трифторфенил)пиперазин-1-карбоксамид	520,2

Пример 8.



Стадия 8А. 4-Нитрофенил N-[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]карбамат.

Получали раствор 2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этан-1-амина (0,50 г, 2,3 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (10 мл) и добавляли по каплям к охлажденному раствору (10 мл, 0°C) хлормуравьиной кислоты 4-нитрофенилового эфира (0,51 г, 2,5 ммоль, 1,1 экв.) и триэтиламина (0,64 мл, 4,6 ммоль, 2,0 экв.) в дихлорметане. Данную реакционную смесь разбавляли дополнительно дихлорметаном, промывали насыщенным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , сушили над  $\text{MgSO}_4$  и концентрировали под вакуумом. Силикагелевую колонку загружали, используя для нанесения пробы дихлорметан, и элюировали возрастающим градиентом  $\text{MeOH}$  (0-10%) в дихлорметане с получением 4-нитрофенил *N*-[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]карбамата 8a (0,51 г, 1,0 ммоль, 57%) в виде желтого масла. Фенил *N*-[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]карбамат 8b получали в соответствии с этой же методикой, за тем исключением, что использовали исходные вещества, модифицированные подходящим образом.

Стадия 8В. *N*-[2-(1-Бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-[4-(трифторметил)фенил]пиперидин-1-карбоксамид.

К раствору 4-нитрофенил *N*-[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]карбамата 8a (0,05 мл, 0,50 М, 1 экв.) и 4-(4-трифторметилфенил)пиперидина (0,05 мл, 0,50 М, 1 экв.) в NMP добавляли раствор триэтиламина (0,05 мл, 2,0 М, 4 экв.) в NMP и данную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем реакционную смесь разбавляли до общего объема 1 мл, используя  $\text{MeOH}$ , и сразу проводили препаративную хроматографию с получением *N*-[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-[4-(трифторметил)фенил]пиперидин-1-карбоксамид 8-1. Ниже в таблице приведено отношение массы к заряду ( $m/z$ ) наблюдаемого иона соединения 8-1 (первое соединение, указанное в табл. 6) и других соединений, которые были синтезированы в соответствии с методикой, описанной в данном примере.

Таблица 6

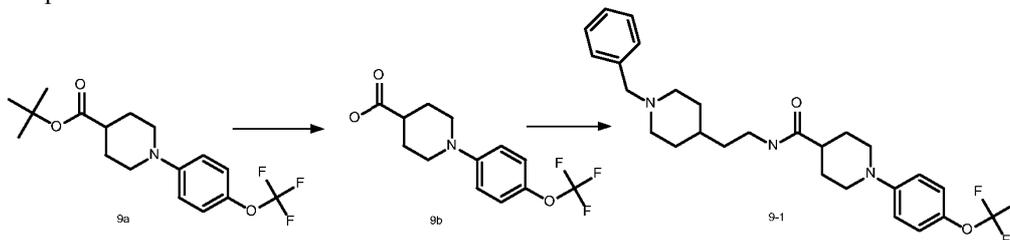
Соединение №	Название соединения	Наблюдаемый ион ( $m/z$ )
8-1	<i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-[4-(трифторметил)фенил]пиперидин-1-карбоксамид	474,3
8-2	<i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-[3-(трифторметокси)фенил]пиперазин-1-карбоксамид	491,3
8-3	<i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-[3-(трифторметил)фенил]пиперидин-1-карбоксамид	474,3
8-4	<i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(4-хлорфенил)пиперидин-1-карбоксамид	440,3
8-5	<i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(3-метоксифенил)пиперидин-1-карбоксамид	436,1
8-6	<i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(2-метоксифенил)пиперидин-1-карбоксамид	436,1
8-7	<i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(4-хлор-2-цианофенил)пиперазин-1-карбоксамид	466,2
8-8	<i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-[4-(трифторметокси)фенил]пиперазин-1-карбоксамид	491,3
8-9	1-[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-3-[1-(5-бромпиридин-2-ил)пирролидин-3-ил]-3-метилмочевина	500,2

8-10	4-(1-бензотиофен-3-ил)-N-[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]пиперидин-1-карбоксамид	462,4
8-11	N-[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(3-хлорфенил)пиперазин-1-карбоксамид	441,4
8-12	N-[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-[2-циано-4-(трифторметил)фенил]пиперазин-1-карбоксамид	500,2
8-13	N-[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(4-хлорфенил)пиперазин-1-карбоксамид	441,3
8-14	4-(1,3-бензотиазол-2-ил)-N-[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]пиперидин-1-карбоксамид	463,4
8-15	N-[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-[3-хлор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]пиперазин-1-карбоксамид	510,1
8-16	1-[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-3-{1-[3-хлор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]пирролидин-3-ил}-3-метилмочевина	524,2
8-17	N-[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-[3-(трифторметил)фенил]пиперазин-1-карбоксамид	475,3
8-18	N-[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(3-циано-5-фторфенил)пиперазин-1-карбоксамид	450,23
8-19	N-[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-гидрокси-4-[3-(трифторметил)фенил]пиперидин-1-карбоксамид	490,4
8-20	N-[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(4-фторфенил)пиперидин-1-карбоксамид	424,2
8-21	1-[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-3-метил-3-{1-[4-(трифторметил)фенил]пирролидин-3-ил} мочевина	489,3
8-22	N-[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(3-циано-4-фторфенил)пиперазин-1-карбоксамид	450,3
8-23	N-[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(4-хлорфенил)-4-гидрокси-пиперидин-1-карбоксамид	456,2

8-24	<i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(4-метоксифенил)пиперидин-1-карбоксамид	436,1
8-25	<i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(3-цианофенил)пиперазин-1-карбоксамид	432,3
8-26	<i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(3-фторфенил)пиперидин-1-карбоксамид	424,1
8-27	<i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(4-цианофенил)пиперазин-1-карбоксамид	432,7
8-28	<i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(3-гидроксифенил)пиперазин-1-карбоксамид	423,4
8-29	<i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(пиримидин-2-ил)пиперазин-1-карбоксамид	409,3
8-30	<i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(1 <i>H</i> -индол-3-ил)пиперидин-1-карбоксамид	445,1
8-31	<i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-[3-(пропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]пиперидин-1-карбоксамид	440,2
8-32	<i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(2-фторфенил)пиперидин-1-карбоксамид	424,1
8-33	<i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-циано-4-фенилпиперидин-1-карбоксамид	431,1
8-34	<i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(2-фторфенил)пиперазин-1-карбоксамид	425,3
8-35	<i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(4-фторфенил)пиперазин-1-карбоксамид	425,45
8-36	4-(4-ацетилфенил)- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]пиперазин-1-карбоксамид	449,2
8-37	<i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(4-этилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-карбоксамид	442,4
8-38	<i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-фенилпиперидин-1-карбоксамид	406,3

8-39	1-[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-3-[1-(4-фторфенил)пиперидин-4-ил]мочевина	439,4
8-40	3-[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-1-[1-(3-цианофенил)пиперидин-4-ил]мочевина	446,3
8-41	3-[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-1-(4-феноксифенил)мочевина	430,2
8-42	<i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-гидрокси-4-(2-метоксифенил)пиперидин-1-карбоксамид	452,2
8-43	<i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-[2-(гидроксиметил)-4-метилфенил]пиперазин-1-карбоксамид	451,2
8-44	<i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамид	476,2
8-45	<i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(5-цианопиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксамид	433,5
8-46	4-(1 <i>H</i> -1,2,3-бензотриазол-1-ил)- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]пиперидин-1-карбоксамид	447,2
8-47	<i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(3-хлорпиперидин-2-ил)пиперазин-1-карбоксамид	442,3
8-48	<i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-3-(5-цианопиридин-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамид	460,0

Пример 9.



Стадия 9А. 1-[4-(Трифторметокси)фенил]пиперидин-4-карбоновая кислота.

К раствору трет-бутил пиперидин-4-карбоксилата (1,6 г, 8,7 ммоль, 1,0 экв.) и 1-йод-4-(трифторметокси)бензола (2,5 г, 8,7 ммоль, 1,0 экв.) в толуоле (100 мл) добавляли трет-бутилат натрия (2,5 г, 25 ммоль, 3,0 экв.), рацемический 2,2'-бис-(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил (0,54 г, 0,87 ммоль, 0,10 экв.) и в последнюю очередь трис-(дибензилиденацетон)-дипалладий (0) (0,80 г, 0,87 ммоль, 0,10 экв.) и данную реакционную смесь нагревали до 100°C в течение ночи. Полученную темную реакционную смесь охлаждали, пропускали через подушку диатомовой земли (Celite) и концентрировали под вакуумом. Силикагелевую колонку (40 г) загружали, используя методику сухого нанесения пробы, и элюировали с использованием возрастающего градиента EtOAc (0-50%) в гексанах в течение 25 мин с получением трет-бутил 1-[4-(трифторметокси)фенил]пиперидин-4-карбоксилата 9а. Полученное в результате хроматографии вещество 9а растворяли в 20% ТФУ (трифторуксусной кислоте) в дихлорметане (50 мл), и нагревали до 60°C в течение ночи. Концентрировали, и затем получали твердое вещество путем осаждения из гексанов и диэтилового эфира. Полученное белое твердое вещество собирали путем вакуумной фильтрации с выходом 1-[4-(трифторметокси)фенил]пиперидин-4-карбоновой кислоты 9б (1,5 г, 5,2 ммоль, выход после двух стадий: 60%).

Стадия 9В. *N*-[2-(1-Бензилпиперидин-4-ил)этил]-1-[4-(трифторметокси)фенил]пиперидин-4-карбоксамид.

К раствору кислоты 9б (0,30 г, 1,0 ммоль, 1,0 экв.) и 2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этан-1-амин (0,26 г, 1,2 ммоль, 1,2 экв.) в дихлорметане (5 мл) добавляли триэтиламин (0,41 мл, 3,0 ммоль, 3,0 экв.) и затем НАТУ (О-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилурония гексафторфосфат) (0,46 г, 1,2 ммоль, 1,2 экв.) и данную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем реакционную смесь разбавляли насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали. Колонку силикагеля загружали, используя для нанесения пробы дихлорметан, и элюировали с использованием возрастающего градиента MeOH (0-20%) в дихлорметане в течение 20 мин с получением *N*-[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-1-[4-

(трифторметокси)фенил]пиперидин-4-карбоксамида 9-1 (0,39 г, 0,80 ммоль, 80%). Ниже в таблице приведено отношение массы к заряду ( $m/z$ ) наблюдаемого иона соединения 9-1 (первое соединение, указанное в табл. 7) и других соединений, которые были синтезированы в соответствии с методикой, описанной в данном примере.

Таблица 7

Соединение №	Название соединения	Наблюдаемый ион ( $m/z$ )
9-1	<i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-1-[4-(трифторметокси)фенил]пиперидин-4-карбоксамид	490,3
9-2	<i>N</i> -(1-бензилпиперидин-4-ил)- <i>N</i> -циклопропил-4-фенилбензамид	411,3
9-3	<i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]- <i>N</i> -(2-гидроксиэтил)-1-[4-(трифторметокси)фенил]пиперидин-4-карбоксамид	534,3
9-4	<i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-2-(4-хлорфенил)-4-метил-1,3-тиазол-5-карбоксамид	454,1
9-5	(2 <i>R</i> )- <i>N</i> -[(2 <i>S</i> )-2-(1-бензилпиперидин-4-ил)-2-гидроксиэтил]-4-(3-циано-5-фторфенил)-2-метилпиперазин-1-карбоксамид	480,2
9-6	<i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-2-фтор-4-[4-(трифторметокси)фенил]бензамид	501,2
9-7	<i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-[4-(трифторметокси)фенил]бензамид	483,15
9-8	<i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)-2-гидроксиэтил]-1-[4-(трифторметокси)фенил]пиперидин-4-карбоксамид	506,2
9-9	<i>N</i> -[2-(1-бензил-4-гидроксипиперидин-4-ил)этил]-1-[3-фтор-4-(трифторметокси)фенил]пиперидин-4-карбоксамид	524,2
9-10	(2 <i>R</i> )- <i>N</i> -{2-[(3 <i>S</i> )-1-бензилпирролидин-3-ил]этил}-4-[3-циано-4-(трифторметокси)фенил]-2-метилпиперазин-1-карбоксамид	516,2
9-11	<i>N</i> -{2-[1-бензил-4-(гидроксиметил)пиперидин-4-ил]этил}-1-[3-(трифторметокси)фенил]пиперидин-4-карбоксамид	520,2
9-12	<i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(4-хлорфенил)-2-фторбензамид	451,2

9-13	<i>N</i> -{2-[1-бензил-4-(гидроксиметил)пиперидин-4-ил]этил}-1-[4-(трифторметокси)фенил]пиперидин-4-карбоксамид	520,3
9-14	метил 4-(4-{[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]карбамоил}фенил)бензоат	457,25
9-15	<i>N</i> -[(2 <i>R</i> )-2-(1-бензилпиперидин-4-ил)-2-гидроксиэтил]-1-(3-циано-4-фторфенил)пиперидин-4-карбоксамид	465,2
9-16	<i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-[4-(трифторметил)фенил]бензамид	467,3
9-17	<i>N</i> -(2-{[(3 <i>S</i> )-1-бензилпирролидин-3-ил](метил)амино}этил)-1-[4-(трифторметокси)фенил]пиперидин-4-карбоксамид	505,3
9-18	4-хлор-3-(3-цианохинолин-2-ил)- <i>N</i> -[(3 <i>R</i> )-1-циклогексилпирролидин-3-ил]- <i>N</i> -метилбензамид	473,2
9-19	<i>N</i> -[2-(4-бензил-4-гидроксипиперидин-1-ил)этил]-2-[4-(трифторметокси)фенил]имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбоксамид	539,2
9-20	<i>N</i> -{2-[(3 <i>R</i> )-1-бензилпирролидин-3-ил]этил}-4-хлор-3-(4-хлор-6-метилпиридин-3-ил)бензамид	468,1
9-21	1-(1-бензилпиперидин-4-ил)-4-{1-[3-хлор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]пиперидин-4-карбонил}пиперазин	550,2
9-22	<i>N</i> -(2-{[(3 <i>R</i> )-1-бензилпирролидин-3-ил](метил)амино}этил)-1-[3-(трифторметокси)фенил]пиперидин-4-карбоксамид	505,3
9-23	<i>N</i> -[1-(1-бензилпиперидин-4-ил)пирролидин-3-ил]- <i>N</i> -метил-1-[4-(трифторметокси)фенил]пиперидин-4-карбоксамид	545,3
9-24	<i>N</i> -{2-[1-бензил-4-(гидроксиметил)пиперидин-4-ил]этил}-1-(3-циано-4-фторфенил)пиперидин-4-карбоксамид	479,2
9-25	<i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-2-[4-(трифторметокси)фенил]имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбоксамид	523,2

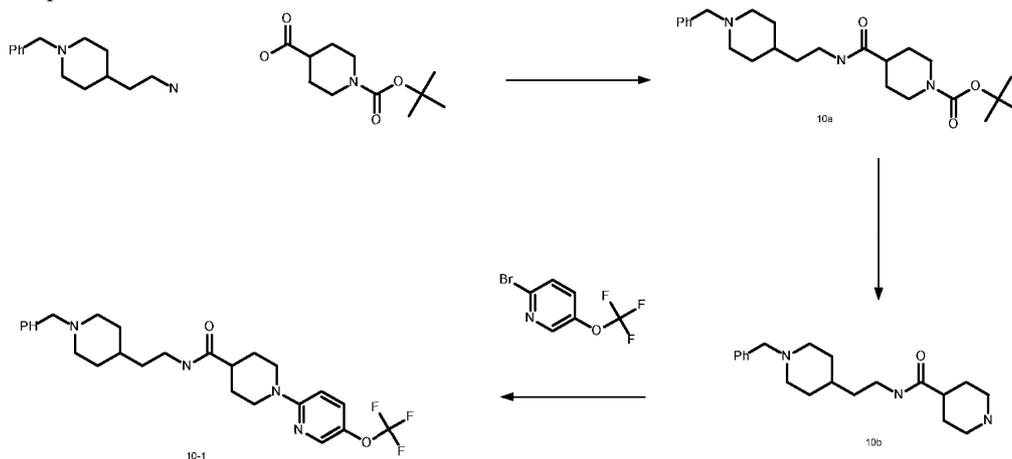
9-26	<i>N</i> -(2-{{(3 <i>R</i> )-1-бензилпирролидин-3-ил}(метил)амино}этил)-1-[4-(трифторметокси)фенил]пиперидин-4-карбоксамид	505,3
9-27	<i>N</i> -[2-(1-бензил-3-гидроксипиперидин-4-ил)этил]-1-[4-(трифторметокси)фенил]пиперидин-4-карбоксамид	506,2
9-28	<i>N</i> -(2-{{(3 <i>R</i> )-1-бензилпирролидин-3-ил}амино}этил)-1-[3-фтор-4-(трифторметокси)фенил]пиперидин-4-карбоксамид	509,2
9-29	<i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-1-(4-цианофенил)пиперидин-4-карбоксамид	431,5
9-30	<i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(4-цианофенил)бензамид	424,3
9-31	<i>N</i> -(2-{{(3 <i>S</i> )-1-бензилпирролидин-3-ил}(метил)амино}этил)-1-[3-(трифторметокси)фенил]пиперидин-4-карбоксамид	505,3
9-32	<i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-метил-2-[4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид	488,2
9-33	<i>N</i> -[(3 <i>R</i> )-1-бензилпирролидин-3-ил]- <i>N</i> -метил-1-{1-[4-(трифторметокси)фенил]пиперидин-4-карбонил} пиперидин-4-амин	545,3
9-34	<i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]- <i>N</i> -метил-1-[4-(трифторметокси)фенил]пиперидин-4-карбоксамид	504,3
9-35	<i>N</i> -(2-{{1-бензил-4-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил}(метил)амино}этил)-1-[3-фтор-4-(трифторметокси)фенил]пиперидин-4-карбоксамид	553,3
9-36	3-(1-бензилпиперидин-4-ил)- <i>N</i> -{1-[4-(трифторметокси)фенил]пиперидин-4-ил} пропанамид	490,2
9-37	<i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-1-(5-бромпиримидин-2-ил)пиперидин-4-карбоксамид	488,1
9-38	<i>N</i> -(2-{{(3 <i>R</i> )-1-бензилпирролидин-3-ил}(метил)амино}этил)-4-фенилбензамид	414,2
9-39	<i>N</i> -(2-{{(3 <i>R</i> )-1-бензилпирролидин-3-ил}(метил)амино}этил)-4-[4-(трифторметокси)фенил]бензамид	498,3

9-40	<i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-2-фтор-4-(4-метилфенил)бензамид	431,25
9-41	<i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(4-фторфенил)бензамид	417,3
9-42	1-бензил-1-метил-4-[2-( <i>N</i> -метил-1-{1-[4-(трифторметокси)фенил]пиперидин-4-ил}формамидо)этил]пиперидин-1-ий	518,3
9-43	2-[4-(бензилокси)фенил]- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]ацетамид	443,3
9-44	<i>N</i> -[2-(1-бензил-4-гидроксипиперидин-4-ил)этил]-1-(3-циано-4-фторфенил)пиперидин-4-карбоксамид	465,2
9-45	<i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(2,6-диоксо-1,3-дипропил-2,3,6,9-тетрагидро-1 <i>H</i> -пурин-8-ил)бензамид	557,3
9-46	<i>N</i> -[2-(1-бензил-4-гидроксипиперидин-4-ил)этил]-1-[3-(трифторметокси)фенил]пиперидин-4-карбоксамид	506,2
9-47	<i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-1-(5-циано-2-пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксамид	432,3
9-48	<i>N</i> -(1-бензилпиперидин-4-ил)- <i>N</i> -циклопропил-2-[4-(трифторметокси)фенил]имидазо[1,2- <i>a</i> ]пиридин-7-карбоксамид	535,2
9-49	<i>N</i> -{2-[(3 <i>S</i> )-1-бензилпирролидин-3-ил]этил}-1-[4-(трифторметокси)фенил]пиперидин-4-карбоксамид	476,3
9-50	3-(1-бензилпиперидин-4-ил)- <i>N</i> -{1-[3-(трифторметокси)фенил]пиперидин-4-ил}пропанамид	490,2
9-51	<i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-2-(4-метоксифенил)-7-метилпиразоло[1,5- <i>a</i> ]пиримидин-6-карбоксамид	484,25
9-52	<i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-1-(4-метил-2-пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксамид	421,3
9-53	<i>N</i> -(1-бензилпиперидин-4-ил)- <i>N</i> -циклопропил-4-(тиофен-2-ил)бензамид	417,2

9-54	<i>N</i> -[2-[(3 <i>R</i> )-1-бензилпирролидин-3-ил]амино}этил]-1-[3-(трифторметокси)фенил]пиперидин-4-карбоксамид	491,2
9-55	<i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(тиофен-2-ил)бензамид	405,2
9-56	<i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-[[трифторметил]сульфанил]бензамид	423,1
9-57	<i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-2-(6-фторпиридин-3-ил)-4-метил-1,3-тиазол-5-карбоксамид	438,1
9-58	<i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-1-[3-хлор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]- <i>N</i> -циклопропилпиперидин-4-карбоксамид	549,2
9-59	<i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-5-(4-метоксифенил)-7-(трифторметил)пирозоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид	538,2
9-60	<i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-хлор-3-(3-цианохинолин-2-ил)бензамид	509,2
9-61	<i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-2-(2,4-дихлорфенил)-5-метил-1 <i>H</i> -имидазол-4-карбоксамид	471
9-62	<i>N</i> -{2-[1-бензил-3-(гидроксиметил)пиперидин-4-ил]этил}-1-[4-(трифторметокси)фенил]пиперидин-4-карбоксамид	520,2
9-63	<i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-1-[3-хлор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]пиперидин-4-карбоксамид	509,2
9-64	<i>N</i> -{2-[1-бензил-4-(гидроксиметил)пиперидин-4-ил]этил}-1-[3-фтор-4-(трифторметокси)фенил]пиперидин-4-карбоксамид	538,2
9-65	<i>N</i> -[(1-бензилпиперидин-4-ил)метил]-1-[3-хлор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]пиперидин-4-карбоксамид	495,1
9-66	<i>N</i> -{2-[(3 <i>R</i> )-1-бензилпирролидин-3-ил]этил}-1-[4-(трифторметокси)фенил]пиперидин-4-карбоксамид	476,2
9-67	<i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-хлор-3-(4-хлор-6-метилпиридин-3-ил)бензамид	482,2

9-68	<i>N</i> -[2-(4-бензилпиперидин-1-ил)этил]-2-[4-(трифторметокси)фенил]имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбоксамид	523,1
9-69	<i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(4-гидроксифенил)бензамид	415,05
9-70	<i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-[4-(трифторметокси)фенил]бензамид	483,15
9-71	<i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)-2-гидроксиэтил]-1-[4-(трифторметокси)фенил]пиперидин-4-карбоксамид	506,2
9-72	<i>N</i> -[2-(1-бензил-4-гидроксипиперидин-4-ил)этил]-1-[3-фтор-4-(трифторметокси)фенил]пиперидин-4-карбоксамид	524,2
9-73	<i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-1-(3-циано-4-фторфенил)пиперидин-4-карбоксамид	449,3
9-74	<i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-1-(5-цианопиридин-2-ил)-2-метил-1 <i>H</i> -имидазол-4-карбоксамид	429,1
9-75	<i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-1-(5-цианопиридин-2-ил)-1 <i>H</i> -имидазол-4-карбоксамид	415,1

Пример 10.



Стадия 10А. *N*-[2-(1-Бензилпиперидин-4-ил)этил]пиперидин-4-карбоксамид.

К раствору 1-[(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (2,0 г, 8,7 ммоль, 1,0 экв.) и 2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этан-1-амина (2,2 г, 9,6 ммоль, 1,1 экв.) в дихлорметане (20 мл) добавляли триэтиламин (4,3 мл, 26,1 ммоль, 3,0 экв.) и затем  $\text{NATU}$  (4,0 г, 10,4 ммоль, 1,2 экв.) и данную реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем реакционную смесь разбавляли насыщенным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над  $\text{MgSO}_4$  и концентрировали. Колонку силикагеля загружали, используя для нанесения пробы дихлорметан, и элюировали с использованием возрастающего градиента  $\text{MeOH}$  (0-10%) в дихлорметане в течение 20 мин с получением трет-бутил 4-[[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]карбамоил]пиперидин-1-карбоксилата 10а.

Порцию полученного в результате хроматографии соединения 10а (1,0 г, 2,3 ммоль) растворяли в 20% ТФУ в дихлорметане (5 мл) и нагревали до  $50^\circ\text{C}$  в течение ночи. Затем реакционную смесь концентрировали, растворяли в  $\text{MeOH}$  и нейтрализовали до получения основания путем добавления  $\text{MP}$ -карбоната. После удаления смолы и концентрирования полученного фильтрата выделяли свободное основание *N*-[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]пиперидин-4-карбоксамид 10b (0,62 г, 1,9 ммоль, 83%) в виде желтого масла.

(3*R*,4*R*)-*N*-[2-(1-Бензилпиперидин-4-ил)этил]-3-метилпиперидин-4-карбоксамид 10с синтезировали с использованием в основном такой же методики.

Стадия 10В. *N*-[2-(1-Бензилпиперидин-4-ил)этил]-1-[5-(трифторметокси)пиридин-2-ил]пиперидин-4-карбоксамид.

К раствору соединения 10b (20 мг, 0,06 ммоль, 1,0 экв.) и 2-бром-5-(трифторметокси)пиридина (14 мг, 0,06 ммоль, 1,0 экв.) в толуоле (1 мл) добавляли трет-бутилат натрия (17 мг, 0,18 ммоль, 3,0 экв.),

рацемический 2,2'-бис-(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил (3,7 мг, 0,006 ммоль, 0,10 экв.) и в последнюю очередь трис-(дибензилиденацетон)-дипалладий (0) (5,5 мг, 0,006 ммоль, 0,10 экв.) и данную реакционную смесь интенсивно перемешивали при 100°C в течение ночи. Полученную темную суспензию охлаждали, пропускали через ВЭЖХ-фильтр и концентрировали. Затем полученное неочищенное вещество обрабатывали MeOH (метанолом) (1,5 мл), пропускали через дополнительный ВЭЖХ-фильтр (убирая весь осадок) и сразу проводили препаративную хроматографию с выходом N-[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-1-[5-(трифторметокси)пиридин-2-ил]пиперидин-4-карбоксамид 10-1. Ниже в таблице приведено отношение массы к заряду ( $m/z$ ) наблюдаемого иона соединения 10-1 (первое соединение, указанное в табл. 8) и других соединений, которые были синтезированы в соответствии с методикой, описанной в данном примере.

Таблица 8

Соединение №	Название соединения	Наблюдаемый ион ( $m/z$ )
10-1	N-[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-1-[5-(трифторметокси)пиридин-2-ил]пиперидин-4-карбоксамид	491,2
10-2	N-[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-1-(3-циано-4-метоксифенил)пиперидин-4-карбоксамид	461,3
10-3	N-[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-1-фенилпиперидин-4-карбоксамид	406,3
10-4	N-[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-метил-1-[2-(трифторметокси)фенил]пиперидин-4-карбоксамид	504,2
10-5	N-[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-1-(2,2-дифтор-2H-1,3-бензодиоксол-5-ил)пиперидин-4-карбоксамид	486,3
10-6	N-[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-3-метил-1-[4-(трифторметокси)фенил]пиперидин-4-карбоксамид	504,25
10-7	N-[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-1-(3,4,5-трифторфенил)пиперидин-4-карбоксамид	460,3
10-8	N-[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-1-[3-фтор-4-(трифторметокси)фенил]пиперидин-4-карбоксамид	508,5
10-9	N-[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-1-[4-(трифторметил)фенил]пиперидин-4-карбоксамид	474,3
10-10	N-[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-1-[3-метокси-4-(трифторметокси)фенил]пиперидин-4-карбоксамид	520,3

10-11	<i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-1-[4-фтор-3-(трифторметокси)фенил]пиперидин-4-карбоксамид	508,3
10-12	(2 <i>R</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]-2-метилпиперазин-1-карбоксамид	523,2
10-13	<i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-1-[4-циано-3-(трифторметокси)фенил]пиперидин-4-карбоксамид	515,2
10-14	<i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-1-(3-циано-5-фторфенил)пиперидин-4-карбоксамид	449,3
10-15	<i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-1-(5-циано-3-ил)пиперидин-4-карбоксамид	432,3
10-16	<i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-3-метил-1-[2-(трифторметокси)фенил]пиперидин-4-карбоксамид	504,2
10-17	<i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-фтор-1-[2-(трифторметокси)фенил]пиперидин-4-карбоксамид	508,2
10-18	<i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-3-метил-1-[3-(трифторметокси)фенил]пиперидин-4-карбоксамид	504,2
10-19	<i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-1-[3-(трифторметокси)фенил]пиперидин-4-карбоксамид	490,4
10-20	<i>N</i> -[2-(1-бензил-4-гидроксипиперидин-4-ил)этил]-1-[3-циано-4-(трифторметокси)фенил]пиперидин-4-карбоксамид	531,2
10-21	<i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-1-(3,4-дифторфенил)пиперидин-4-карбоксамид	442,2
10-22	<i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-1-(3,5-дифторфенил)пиперидин-4-карбоксамид	442,3
10-23	<i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-1-[3-циано-5-(трифторметокси)фенил]пиперидин-4-карбоксамид	515,2
10-24	<i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-1-[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]пиперидин-4-карбоксамид	475,3
10-25	<i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-метил-1-[3-(трифторметокси)фенил]пиперидин-4-карбоксамид	504,2

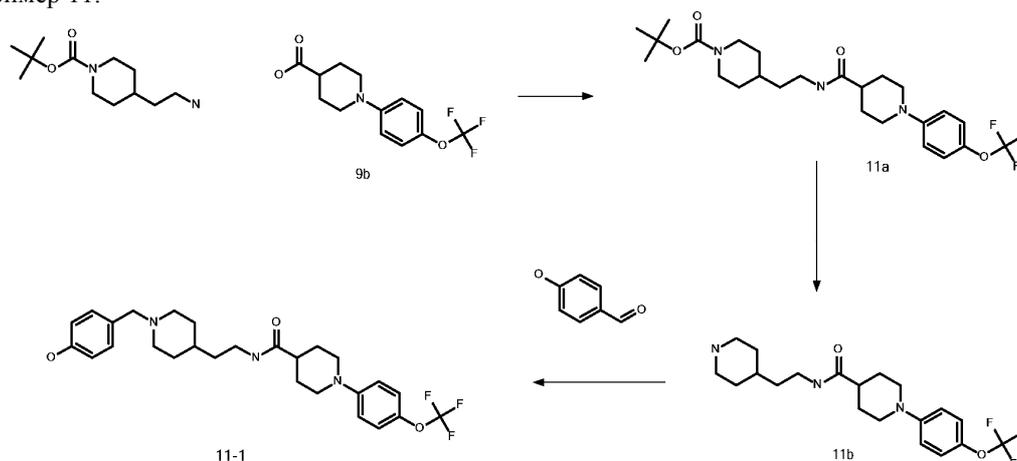
10-26	2-(1-бензилпиперидин-4-ил)-N-({1-[3-(трифторметокси)фенил]пиперидин-4-ил} метил)ацетамид	490,2
10-27	N-[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-1-(6-хлорпиридин-3-ил)пиперидин-4-карбоксамид	441,2
10-28	N-[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-1-(5-метоксипиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксамид	437,2
10-29	N-[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-1-[3-метокси-5-(трифторметокси)фенил]пиперидин-4-карбоксамид	520,3
10-30	N-[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-1-[4-(трифторметил)пиримидин-2-ил]пиперидин-4-карбоксамид	476,3
10-31	N-[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-метил-1-[4-(трифторметокси)фенил]пиперидин-4-карбоксамид	504,2
10-32	N-[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-1-[4-(трифторметил)пиридин-2-ил]пиперидин-4-карбоксамид	475,2
10-33	N-[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-1-[4-метокси-3-(трифторметокси)фенил]пиперидин-4-карбоксамид	520,2
10-34	N-[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-1-[6-(трифторметокси)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид	491,2
10-35	N-[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-1-(4-фторфенил)пиперидин-4-карбоксамид	424,3
10-36	N-[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-1-[3-циано-4-(трифторметокси)фенил]-4-гидроксипиперидин-4-карбоксамид	531,2
10-37	N-[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-1-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]пиперидин-4-карбоксамид	508,2
10-38	N-[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-метокси-1-[4-(трифторметокси)фенил]пиперидин-4-карбоксамид	520,2
10-39	N-[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-1-(3-фтор-4-метоксифенил)пиперидин-4-карбоксамид	454,4

10-40	<i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-гидрокси-1-(3,4,5-трифторфенил)пиперидин-4-карбоксамид	476,3
10-41	<i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-1-[3-фтор-4-(трифторметокси)фенил]-4-гидроксипиперидин-4-карбоксамид	524,2
10-42	<i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-3-метил-1-[4-(трифторметокси)фенил]пиперидин-4-карбоксамид	504,25
10-43	<i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-1-(3,4,5-трифторфенил)пиперидин-4-карбоксамид	460,3
10-44	<i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-1-[3-фтор-4-(трифторметокси)фенил]пиперидин-4-карбоксамид	508,5
10-45	<i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-1-(2,2-дифтор-2 <i>H</i> -1,3-бензодиоксол-4-ил)пиперидин-4-карбоксамид	486,3
10-46	<i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-1-[3-циано-5-(трифторметокси)фенил]-4-гидроксипиперидин-4-карбоксамид	531,2
10-47	<i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-метокси-1-[4-(трифторметил)пиридин-2-ил]пиперидин-4-карбоксамид	505,2
10-48	<i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-метокси-1-[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]пиперидин-4-карбоксамид	505,2
10-49	(3 <i>R</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-1-[3-(трифторметокси)фенил]пирролидин-3-карбоксамид	476,15
10-50	<i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-1-(4-циано-2-фторфенил)пиперидин-4-карбоксамид	449,3
10-51	<i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-1-(3-циано-4-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-карбоксамид	465,25
10-52	(3 <i>S</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-1-[3-(трифторметокси)фенил]пирролидин-3-карбоксамид	476,2
10-53	<i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-1-(3-метоксифенил)пиперидин-4-карбоксамид	436,3

10-54	<i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-1-(3-циано-5-метоксифенил)пиперидин-4-карбоксамид	461,6
10-55	<i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-фтор-1-[4-(трифторметокси)фенил]пиперидин-4-карбоксамид	508,2
10-56	<i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-1-[3-метил-4-(трифторметокси)фенил]пиперидин-4-карбоксамид	504,3
10-57	<i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-1-[3-циано-4-(трифторметокси)фенил]пиперидин-4-карбоксамид	515,2
10-58	<i>N</i> -[(2 <i>S</i> )-2-(1-бензилпиперидин-4-ил)-2-гидроксиэтил]-1-(3-циано-4-фторфенил)пиперидин-4-карбоксамид	465,2
10-59	<i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-1-(2-фторфенил)пиперидин-4-карбоксамид	424,3
10-60	<i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-1-(4-метоксифенил)пиперидин-4-карбоксамид	436,35
10-61	<i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-гидрокси-1-[5-(трифторметокси)пиридин-2-ил]пиперидин-4-карбоксамид	507,2
10-62	<i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-гидрокси-1-[3-(трифторметокси)фенил]пиперидин-4-карбоксамид	506,2
10-63	<i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-метокси-1-[5-(трифторметокси)пиридин-2-ил]пиперидин-4-карбоксамид	521,2
10-64	<i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-1-(2,5-дифторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-карбоксамид	458,2
10-65	<i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-1-(3-метансульфонилфенил)пиперидин-4-карбоксамид	484,3
10-66	<i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-1-(4-цианопиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксамид	432,3
10-67	<i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-1-(2-цианофенил)пиперидин-4-карбоксамид	431,25
10-68	<i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид	475,3

10-69	<i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-1-(2-циано-4-фторфенил)пиперидин-4-карбоксамид	449,4
10-70	<i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-1-[2-(трифторметокси)фенил]пиперидин-4-карбоксамид	490,2
10-71	(3 <i>S</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-1-[4-(трифторметокси)фенил]пирролидин-3-карбоксамид	476,2
10-72	(3 <i>R</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-1-[4-(трифторметокси)фенил]пирролидин-3-карбоксамид	476,25
10-73	<i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-1-(5-фторпиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксамид	425,3
10-74	<i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-1-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-карбоксамид	436,4
10-75	<i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-метокси-1-[2-(трифторметокси)фенил]пиперидин-4-карбоксамид	520,2
10-76	<i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-1-[4-(дифторметокси)фенил]пиперидин-4-карбоксамид	472,3
10-77	<i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-1-(3-цианофенил)пиперидин-4-карбоксамид	431,3
10-78	<i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-1-(4-циано-3-фторфенил)пиперидин-4-карбоксамид	449,4
10-79	(3 <i>R</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-1-(5-циано-2-ил)-3-метилпиперидин-4-карбоксамид	446,2
10-80	(3 <i>R</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-3-метил-1-[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]пиперидин-4-карбоксамид	489,2
10-81	(3 <i>R</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-1-[3-фтор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]-3-метилпиперидин-4-карбоксамид	507,15

Пример 11.



Стадия 11А. *N*-[2-(Пиперидин-4-ил)этил]-1-[4-(трифторметокси)фенил]пиперидин-4-карбоксамид.

К раствору 1-[4-(трифторметокси)фенил]пиперидин-4-карбоновой кислоты 9b (0,30 г, 1,0 ммоль, 1,0 экв.) и трет-бутил 4-(2-аминоэтил)пиперидин-1-карбоксилата (0,27 г, 1,2 ммоль, 1,2 экв.) в дихлорметане (5 мл) добавляли триэтиламин (0,41 мл, 3,0 ммоль, 3,0 экв.) и затем НАТУ (0,46 г, 1,2 ммоль, 1,2 экв.) и данную реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем реакционную смесь разбавляли насыщенным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и экстрагировали дихлорметаном. Объемные органические слои сушили над  $\text{MgSO}_4$  и концентрировали. Колонку силикагеля загрузили,

используя для нанесения пробы дихлорметан, и элюировали с использованием возрастающего градиента MeOH (0-5%) в дихлорметане в течение 20 мин с получением трет-бутил 4-[2-({1-[4-(трифторметокси)-фенил]пиперидин-4-ил} формамидо)этил]пиперидин-1-карбоксилата 11a. Полученное в результате хроматографии соединение 11a растворяли в 20% ТФУ в дихлорметане (5 мл) и нагревали до 50°C в течение ночи. Затем реакционную смесь концентрировали, растворяли в MeOH и нейтрализовали до получения основания путем добавления МР-карбоната. После удаления смолы и концентрирования полученного фильтрата выделяли свободное основание N-[2-(пиперидин-4-ил)этил]-1-[4-(трифторметокси)фенил]-пиперидин-4-карбоксамид 11b в виде пены.

Стадия 11В. N-(2-{1-[4-Гидроксифенил)метил]пиперидин-4-ил}этил)-1-[4-(трифторметокси)-фенил]пиперидин-4-карбоксамид.

К растворам соединения 11b (0,05 мл, 0,50 М, 1 экв.) и 4-гидроксибензальдегида (0,05 мл, 0,50 М, 1 экв.) в NMP добавляли раствор боргидрид-пиридинового комплекса (0,10 мл, 0,50 М, 2 экв.) в этаноле и затем уксусную кислоту (5 мкл) и данную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем реакционную смесь разбавляли до общего объема 1 мл, используя MeOH, и сразу проводили препаративную хроматографию с получением N-(2-{1-[4-гидроксифенил)метил]пиперидин-4-ил}этил)-1-[4-(трифторметокси)фенил]пиперидин-4-карбоксамид 11-1. Ниже в таблице приведено отношение массы к заряду (m/z) наблюдаемого иона соединения 11-1 (первое соединение, указанное в табл. 9) и других соединений, которые были синтезированы в соответствии с методикой, описанной в данном примере.

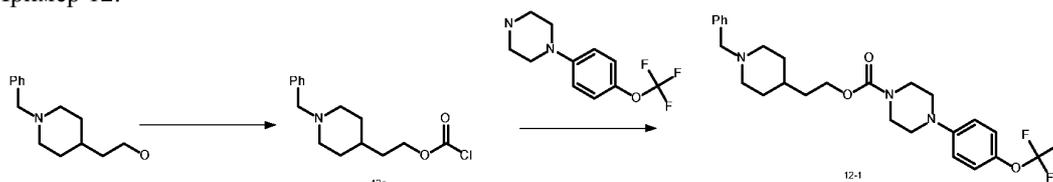
Таблица 9

Соединение №	Название соединения	Наблюдаемый ион (m/z)
11-1	N-(2-{1-[4-гидроксифенил)метил]пиперидин-4-ил}этил)-1-[4-(трифторметокси)фенил]пиперидин-4-карбоксамид	506,2
11-2	N-(2-{1-[2-фторпиперидин-3-ил)метил]пиперидин-4-ил}этил)-4-феноксibenзамид	434,3
11-3	4-(бензилокси)-N-(2-{1-[2-гидроксифенил)метил]пиперидин-4-ил}этил)бензамид	445,2
11-4	N-(2-{1-[2-метил-1,3-тиазол-4-ил)метил]пиперидин-4-ил}этил)-1-[4-(трифторметокси)фенил]пиперидин-4-карбоксамид	511,2
11-5	N-(2-{1-[2-гидроксифенил)метил]пиперидин-4-ил}этил)-4-феноксibenзамид	431,2
11-6	метил 2-фенил-2-{4-[2-({1-[4-(трифторметокси)фенил]пиперидин-4-ил} формамидо)этил]пиперидин-1-ил}ацетат	548,2

11-7	4-(бензилокси)- <i>N</i> -{2-[1-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-5-илметил)пиперидин-4-ил]этил}бензамид	487,2
11-8	1-(5-цианопиридин-2-ил)- <i>N</i> -{2-[1-(циклогексилметил)пиперидин-4-ил]этил}пиперидин-4-карбоксамид	438,2
11-9	4-(бензилокси)- <i>N</i> -(2-{1-[(2-гидрокси-3-метоксифенил)метил]пиперидин-4-ил}этил)бензамид	475,2
11-10	<i>N</i> -(2-{1-[(4-гидроксифенил)метил]пиперидин-4-ил}этил)-4-феноксibenзамид	498,2
11-11	<i>N</i> -{2-[1-(1,2,3-тиадиазол-4-илметил)пиперидин-4-ил]этил}-1-[4-(трифторметокси)фенил]пиперидин-4-карбоксамид	520,3
11-12	<i>N</i> -{2-[1-(2-гидрокси-1-фенилэтил)пиперидин-4-ил]этил}-1-[4-(трифторметокси)фенил]пиперидин-4-карбоксамид	448,3
11-13	<i>N</i> -(2-{1-[(3-гидроксифенил)метил]пиперидин-4-ил}этил)-4-феноксibenзамид	431
11-14	4-(бензилокси)- <i>N</i> -{2-[1-(1-фенилэтил)пиперидин-4-ил]этил}бензамид	443,3
11-15	<i>N</i> -(2-{1-[(1-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)метил]пиперидин-4-ил}этил)-1-[4-(трифторметокси)фенил]пиперидин-4-карбоксамид	493,3
11-16	1-(5-цианопиридин-2-ил)- <i>N</i> -{2-[1-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-5-илметил)пиперидин-4-ил]этил}пиперидин-4-карбоксамид	490,2
11-17	1-(5-цианопиридин-2-ил)- <i>N</i> -(2-{1-[(4-гидроксифенил)метил]пиперидин-4-ил}этил)пиперидин-4-карбоксамид	448,3
11-18	<i>N</i> -{2-[1-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-5-илметил)пиперидин-4-ил]этил}-4-феноксibenзамид	473,3
11-19	<i>N</i> -{2-[1-(3-метилбутил)пиперидин-4-ил]этил}-1-[4-(трифторметокси)фенил]пиперидин-4-карбоксамид	430,1

11-20	4-(бензилокси)- <i>N</i> -{2-[1-(пиридин-3-илметил)пиперидин-4-ил]этил}бензамид	433,4
11-21	<i>N</i> -{2-[1-(циклогексилметил)пиперидин-4-ил]этил}-1-[4-(трифторметокси)фенил]пиперидин-4-карбоксамид	496,3
11-22	<i>N</i> -{2-[1-(1 <i>H</i> -индол-5-илметил)пиперидин-4-ил]этил}-1-[4-(трифторметокси)фенил]пиперидин-4-карбоксамид	529,2
11-23	<i>N</i> -{2-[1-(циклогексилметил)пиперидин-4-ил]-2-гидроксиэтил}-1-[4-(трифторметокси)фенил]пиперидин-4-карбоксамид	512,3
11-24	4-(бензилокси)- <i>N</i> -(2-{1-[(3-фторфенил)метил]пиперидин-4-ил}этил)бензамид	446,9
11-25	1-(5-цианопиридин-2-ил)- <i>N</i> -(2-{1-[(2-гидроксифенил)метил]пиперидин-4-ил}этил)пиперидин-4-карбоксамид	448,3
11-26	1-(5-цианопиридин-2-ил)- <i>N</i> -(2-{1-[(2-гидроксифенил)метил]пиперидин-4-ил}этил)пиперидин-4-карбоксамид	447,5
11-27	<i>N</i> -{2-[1-(2,2-диметилпропил)пиперидин-4-ил]этил}-1-[4-(трифторметокси)фенил]пиперидин-4-карбоксамид	435,3
11-28	4-фенокси- <i>N</i> -{2-[1-(3-фенилпропил)пиперидин-4-ил]этил}бензамид	431,2
11-29	<i>N</i> -{2-[1-(2,3-дигидро-1-бензофуран-7-илметил)пиперидин-4-ил]этил}-1-[4-(трифторметокси)фенил]пиперидин-4-карбоксамид	532,2
11-30	<i>N</i> -(2-{1-[(6-метоксипиридин-2-ил)метил]пиперидин-4-ил}этил)-1-[4-(трифторметокси)фенил]пиперидин-4-карбоксамид	521,1

Пример 12.



Стадия 12А. 2-(1-Бензилпиперидин-4-ил)этил хлорформиат.

Получали раствор 2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этан-1-ола (0,50 г, 2,3 ммоль, 1,0 экв.) и трифосгена (0,81 г, 2,7 ммоль, 1,2 экв.) в безводном ТГФ (тетрагидрофуране) (7 мл) и охлаждали до 0°C. Затем добавляли по каплям пиридин (0,27 г, 3,4 ммоль, 1,5 экв.), происходило образование осадка. После перемешивания в течение 20 мин полученную суспензию фильтровали и концентрировали с выходом 2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил хлорформиата 12а (0,40 г, 1,4 ммоль, 62%) в виде масла.

Стадия 12В. 2-(1-Бензилпиперидин-4-ил)этил 4-[4-(трифторметокси)фенил]пиперазин-1-карбоксилат.

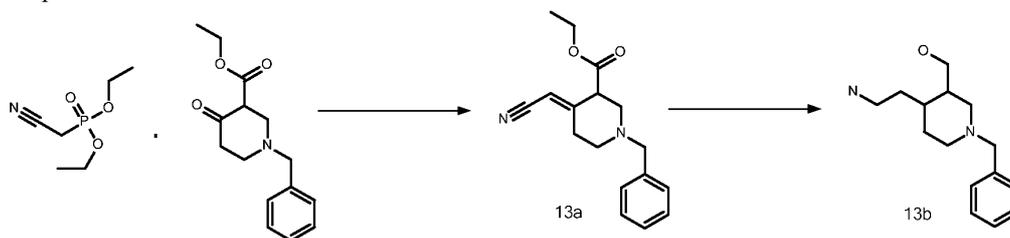
К раствору 1-[4-(трифторметокси)фенил]пиперазина 1f (0,10 г, 0,41 ммоль, 1,0 экв.) и соединения 12а (0,13 г, 0,45 ммоль, 1,1 экв.) в дихлорметане (3 мл) добавляли триэтиламин (0,17 мл, 1,2 ммоль, 3,0 экв.) и данную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 10 мин реакционную смесь разбавляли дихлорметаном, промывали насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl, сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали. Колонку силикагеля загружали, используя для нанесения пробы дихлорметан, и элюировали с использованием возрастающего градиента MeOH (0-15%) в дихлорметане в течение 20 мин с получением 2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил 4-[4-(трифторметокси)фенил]пиперазин-1-карбоксилата 12-1 (0,15 г, 0,31 ммоль, 75%) в виде пены. Ниже в таблице приведено отношение массы к заряду (m/z) наблюдаемого иона соединения 12-1 (первое соединение, указанное в табл. 10) и других

соединений, которые были синтезированы в соответствии с методикой, описанной в данном примере.

Таблица 10

Соединение №	Название соединения	Наблюдаемый ион ( $m/z$ )
12-1	2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил (трифторметокси)фенил]пиперазин-1-карбоксилат	4-[4- 492,2
12-2	2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил 4-(3-цианофенил)пиперазин-1-карбоксилат	433,25
12-3	2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил 4-(4-фторфенил)пиперазин-1-карбоксилат	426,3
12-4	2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил (трифторметокси)фенил]пиперазин-1-карбоксилат	4-[3- 492,7
12-5	2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил <i>N</i> -[1-(3-цианофенил)пиперидин-4-ил]карбамат	<i>N</i> -[1-(3- 447,3
12-6	2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил <i>N</i> -[1-(4-фторфенил)пиперидин-4-ил]карбамат	<i>N</i> -[1-(4- 440,3
12-7	2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил 4-гидрокси-4-фенилпиперидин-1-карбоксилат	4-гидрокси-4- 423,1
12-8	2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил 4-фенилпиперидин-1-карбоксилат	4-фенилпиперидин-1- 407,2
12-9	2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил 4-(3-циано-5-фторфенил)пиперазин-1-карбоксилат	4-(3-циано-5- 451,2
12-10	2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил 4-(3-циано-4-фторфенил)пиперазин-1-карбоксилат	4-(3-циано-4- 451,3
12-11	2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил ( <i>N</i> -{1-[4-(трифторметокси)фенил]пиперидин-4-ил} карбамат	<i>N</i> -{1-[4- 506,2
12-12	2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил 4-(3,4,5-трифторфенил)пиперазин-1-карбоксилат	4-(3,4,5- 462,2

Пример 13.



Стадия 13А. Этил (4Е)-1-бензил-4-(цианометилиден)пиперидин-3-карбоксилат.

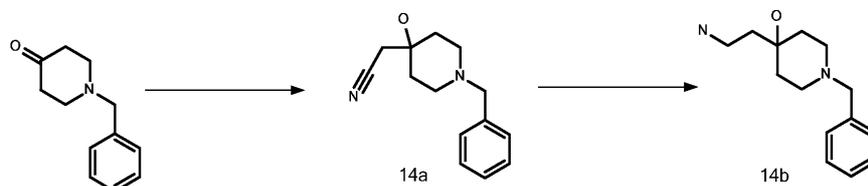
К раствору цианометилфосфорной кислоты диэтилового эфира (0,5 г, 2,8 ммоль, 1,2 экв.) в безводном ТГФ (5 мл) добавляли  $K_2CO_3$  (0,4 г, 2,8 ммоль, 1,2 экв.) и данную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин, затем нагревали до температуры дефлегмации в течение 20 мин. Смесь охлаждали, добавляли 1-бензил-4-оксопиперидин-3-карбоновой кислоты этиловый эфир (0,6 г, 2,3 ммоль, 1,0 экв.) и данную смесь подвергали дефлегмации в течение 12 ч. Затем смесь охлаждали, разбавляли, используя EtOAc (10 мл), и промывали насыщенным раствором  $NaHCO_3$ . Органический слой сушили над  $MgSO_4$ , фильтровали и концентрировали. Полученный неочищенный продукт очищали путем ИСКО-хроматографии с использованием возрастающего градиента EtOAc (0-60%) в гексанах. Объединяли два пика (так как при сужении они все равно сливаются в рацемическую смесь) с получением этил (4Е)-1-бензил-4-(цианометилиден)пиперидин-3-карбоксилата 13а (0,4 г, 1,4 ммоль, выход: 50%).

Стадия 13В. [4-(2-Аминоэтил)-1-бензилпиперидин-3-ил]метанол.

(4Е)-1-Бензил-4-(цианометилиден)пиперидин-3-карбоксилат (0,4 г, 1,4 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в

безводном ТГФ (10 мл) и добавляли ЛАН (алюмогидрид лития) (0,14 г, 4,23 ммоль, 3,0 экв.) и данную смесь перемешивали в течение 1 ч. Затем реакционную смесь гасили путем добавления H<sub>2</sub>O (0,5 мл), разбавляли, используя EtOAc, и фильтровали. Органический слой концентрировали с получением [4-(2-аминоэтил)-1-бензилпиперидин-3-ил]метанола 13b (0,35 г, 1,4 ммоль, выход: 100%).

Пример 14.



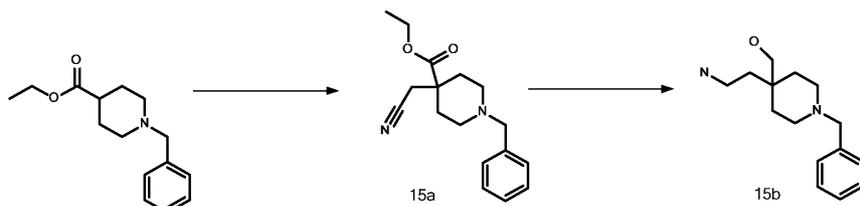
Стадия 14А. 2-(1-Бензил-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетонитрил.

n-BuLi (2 М в пентане, 7,3 мл, 1,1 экв.) добавляли по каплям к раствору MeCN (0,76 мл) в ТГФ (6 мл) при -78°C и перемешивали в течение 20 мин. Затем добавляли по каплям раствор 1-бензилпиперидин-4-она (2,5 г, 13,2 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (4 мл) при -78°C. Данную реакционную смесь медленно, в течение ночи, нагревали до комнатной температуры. Затем смесь разбавляли, используя EtOAc, и выполняли экстракцию из водной фазы. Полученный неочищенный продукт очищали путем ИСКО хроматографии на силикагеле, используя для элюирования градиент 0-50% (80/18/2 CHCl<sub>3</sub>/MeOH/NH<sub>3</sub>) в ДХМ (дихлорметане), с получением 2-(1-бензил-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетонитрила 14а (2,6 г, 11,4 ммоль, выход: 86%).

Стадия 14В. 4-(2-Аминоэтил)-1-бензилпиперидин-4-ол.

2-(1-Бензил-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетонитрил 14а (2,6 г, 11,4 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в безводном ТГФ (30 мл) и добавляли ЛАН (1,1 г, 28 ммоль, 2,5 экв.). Данную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем медленно гасили водой и избытком EtOAc. Затем реакционную смесь фильтровали через диатомовую землю (Celite) и концентрировали с получением 4-(2-аминоэтил)-1-бензилпиперидин-4-ола 14b (1,9 г, 7,9 ммоль, выход: 72%).

Пример 15.



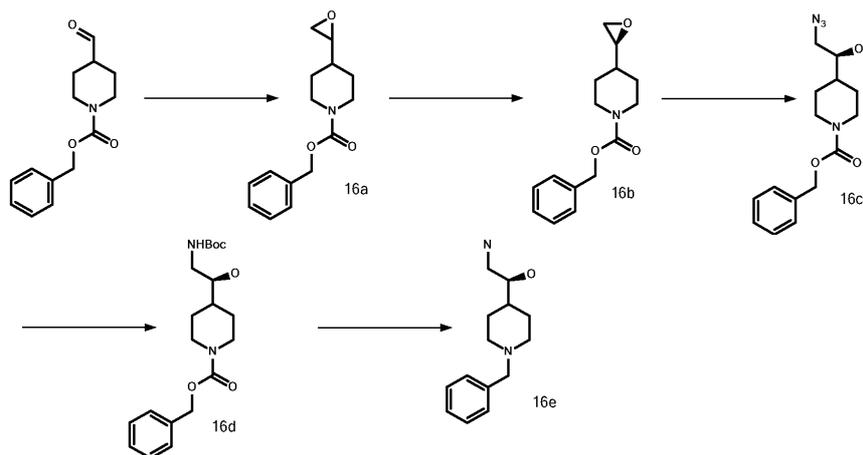
Стадия 15А. Этил 1-бензил-4-(цианометил)пиперидин-4-карбоксилат.

1-Бензилпиперидин-4-карбоновой кислоты этиловый эфир (2,0 г, 8,1 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в безводном ТГФ (20 мл) и охлаждали до -78°C. Затем добавляли по каплям LDA (диизопропиламид лития) (2,0 М в ТГФ, 8,1 мл, 2,0 экв.) и перемешивали в течение 1 ч при -78°C. Добавляли по каплям раствор бромацетонитрила (1,9 г, 16,2 ммоль, 2,0 экв.) в ТГФ (10 мл) при -78°C и перемешивали при этой же температуре в течение 3 ч, затем нагревали до комнатной температуры. Данную реакционную смесь разбавляли, используя EtOAc, и промывали насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl и соевым раствором. Органический слой сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Полученный неочищенный продукт очищали путем ИСКО-хроматографии на силикагеле, используя для элюирования возрастающий градиент EtOAc (0-100%) в гексанах, с получением этил 1-бензил-4-(цианометил)пиперидин-4-карбоксилата 15а (1,3 г, 4,5 ммоль, выход: 56%).

Стадия 15В. [4-(2-Аминоэтил)-1-бензилпиперидин-4-ил]метанол.

Этил 1-бензил-4-(цианометил)пиперидин-4-карбоксилат 15а (0,9 г, 3,1 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в безводном ТГФ (10 мл) и добавляли ЛАН (0,21 г, 6,3 ммоль, 2,0 экв.). Данную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем медленно гасили водой и избытком EtOAc. Реакционную смесь фильтровали через диатомовую землю (Celite) и концентрировали с получением [4-(2-аминоэтил)-1-бензилпиперидин-4-ил]метанола 15b (0,77 г, 3,1 ммоль, количественный выход).

## Пример 16.



Стадия 16А. Бензил 4-(оксиран-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат.

К раствору NaH (1,5 г, 60,7 ммоль, 1,5 экв.) в безводном ДМСО (диметилсульфоксиде) (15 мл) добавляли в два приема йодид триметилсульфония (13,5 г, 60,7 ммоль, 1,5 экв.). Данную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Затем добавляли раствор 4-формилпиперидин-1-карбоновой кислоты бензилового эфира (10,0 г, 40,4 ммоль, 1,0 экв.) в безводном ДМСО (20 мл) и данную смесь перемешивали в течение 2 ч. Затем реакционную смесь вливали в воду и дважды экстрагировали Et<sub>2</sub>O (диэтиловым эфиром). Органический слой сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Полученный неочищенный продукт очищали на ISCO, используя 0-70% EtOAc в гексанах, с получением бензил 4-(оксиран-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата 16а в виде прозрачного масла (6,8 г, 26,1 ммоль, выход: 65%).

Стадия 16В. Бензил 4-[(2S)-оксиран-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат.

(S,S)-(+)-N,N'-бис-(3,5-ди-трет-бутилсалицилиден)-1,2-циклогександиаминокобальт(II) [88264-84-8] (0,40 г, 0,65 ммоль, 0,02 экв.) растворяли в толуоле (10 мл), добавляли уксусную кислоту (0,07 мл, 1,3 ммоль, 0,04 экв.) и данную смесь перемешивали в течение 1 ч. Затем смесь концентрировали и сушили в глубоком вакууме с получением твердого вещества.

Бензил 4-(оксиран-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат 16а (6,8 г, 26,1 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в безводном ТГФ (15 мл) и добавляли катализатор, растворенный в минимальном количестве безводного ТГФ, охлаждали до 0°C и добавляли по каплям воду (0,26 мл, 14,6 ммоль, 0,6 экв.). Данную реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. ЖХ-МС-анализ показывал низкую скорость реакции, поэтому добавляли еще одну порцию воды (0,05 мл, 2,8 ммоль, 0,1 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Затем реакционную смесь концентрировали и очищали путем колоночной ISCO-хроматографии, используя для элюирования градиент EtOAc (0-70%) в гексанах. Согласно хиральной хроматографии энантиомерный избыток бензил 4-[(2S)-оксиран-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата 16b (3,4 г, 12,9 ммоль) составлял 99% в отличие от рацемической смеси.

Стадия 16С. Бензил 4-[(1S)-2-азидо-1-гидроксиэтил]пиперидин-1-карбоксилат.

Бензил 4-[(2S)-оксиран-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат 16b (3,4 г, 12,9 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в EtOH (9 мл) и воде (1 мл) и добавляли азид натрия (1,7 г, 25,8 ммоль, 2,0 экв.) и хлорид аммония (1,4 г, 25,8 ммоль, 2,0 экв.). Данную реакционную смесь нагревали до 55°C и перемешивали в течение ночи. EtOH удаляли под вакуумом и реакционную смесь разбавляли, используя ДХМ, и выполняли экстракцию из насыщенного раствора NaHCO<sub>3</sub>. Органический слой сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением бензил 4-[(1S)-2-азидо-1-гидроксиэтил]пиперидин-1-карбоксилата 16с (3,9 г, 12,7 ммоль, выход: 98%).

Стадия 16D. Бензил 4-[(1S)-2-{{трет-бутоксикарбонил}амино}-1-гидроксиэтил]пиперидин-1-карбоксилат.

Бензил 4-[(1S)-2-азидо-1-гидроксиэтил]пиперидин-1-карбоксилат 16с (3,9 г, 12,7 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в безводном MeOH (100 мл), затем добавляли гексагидрат дихлорникеля (3,0 г, 12,7 ммоль, 1,0 экв.) и NaBH<sub>4</sub> (0,96 г, 25,4 ммоль, 2,0 экв.), и данную смесь перемешивали в течение 1 ч. MeOH удаляли под вакуумом и полученный продукт перерастворяли в ДХМ, фильтровали через диатомовую землю (Celite) и концентрировали. Затем неочищенный продукт перерастворяли в ДХМ (100 мл) и добавляли триэтиламин (5,3 мл, 38,1 ммоль, 3,0 экв.) и ди-трет-бутил-дикарбонат (5,5 г, 25,4 ммоль, 3,0 экв.), данную реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Дополнительно добавляли по 0,2 экв. TEA (триэтиламина) и ди-трет-бутил-дикарбоната, а также MeOH (10 мл), для растворимости, и данную реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Растворитель удаляли под вакуумом и полученный неочищенный продукт перерастворяли в ДХМ и промывали насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl. Органический слой сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали путем коло-

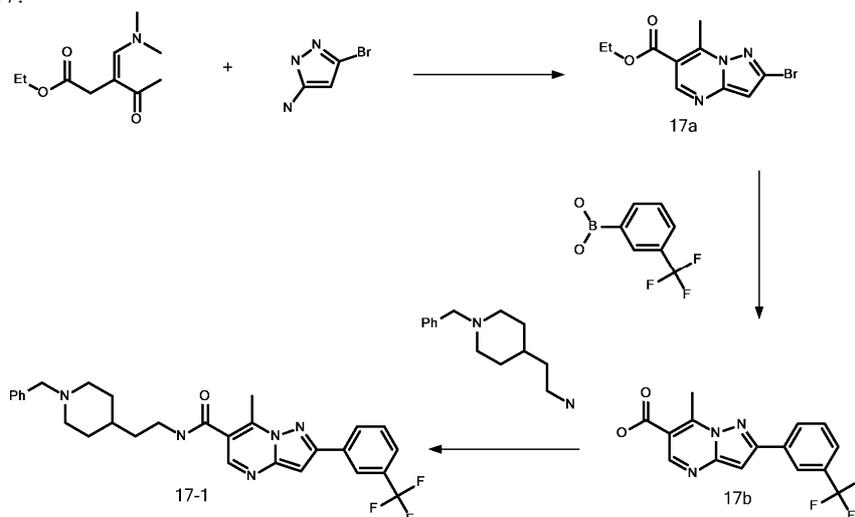
ночной ИСКО-хроматографии, используя для элюирования EtOAc (0-100%) в гексанах, с получением бензил 4-[(1S)-2-{{(трет-бутокси)карбонил}амино}-1-гидроксиэтил]пиперидин-1-карбоксилата 16d (3,98 г, 10,5 ммоль, выход: 83%).

Стадия 16E. (1S)-2-Амино-1-(1-бензилпиперидин-4-ил)этан-1-ол.

Бензил 4-[(1S)-2-{{(трет-бутокси)карбонил}амино}-1-гидроксиэтил]пиперидин-1-карбоксилат 16d (3,98 г, 10,5 ммоль, 1,1 экв.) растворяли в MeOH и добавляли 10% Pd/C. Герметично закрытый сосуд продували H<sub>2</sub> и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Затем реакционную смесь фильтровали через диатомовую землю (Celite) и концентрировали с получением неочищенного амина, который использовали без дополнительной очистки. Неочищенный амин (2,4 г, 9,8 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в EtOH (75 мл) и добавляли уксусную кислоту (0,55 мл, 10,5 ммоль, 1,1 экв.) и бензальдегид (1,6 мл, 15,8 ммоль, 1,6 экв.) и затем цианоборгидрид натрия (1,0 г, 15,8 ммоль, 1,6 экв.), данную реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Добавляли еще одну порцию бензальдегида (1,0 мл, 8,0 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, после чего реакция была завершена. Реакционную смесь гасили водой и под вакуумом удаляли MeOH. Затем реакционную смесь повторно растворяли в ДХМ и экстрагировали насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (2×). Органический слой сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Данный неочищенный продукт очищали путем колоночной ИСКО-хроматографии, используя для элюирования градиент MeOH (0-30%) в ДХМ, с получением бензил-защищенного амина (3,1 г, 9,3 ммоль, выход: 95%). Затем полученный бензиламин (3,1 г, 9,3 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в ДХМ (50 мл) и добавляли ТФУ (10 мл), данную реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Затем реакционную смесь концентрировали и перерастворяли в MeOH, данный раствор нейтрализовали до получения основания путем добавления необходимого количества МР-карбонатной смолы. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали с получением (1S)-2-амино-1-(1-бензилпиперидин-4-ил)этан-1-ола 16e (2,1 г, 9,0 ммоль, выход: 97%).

(1R)-2-Амино-1-(1-бензилпиперидин-4-ил)этан-1-ол 16f синтезировали в основном в соответствии с этой же методикой, за тем исключением, что на Стадии 16B использовали (R,R)-(+)-N,N'-бис-(3,5-дитрет-бутилсалицилиден)-1,2-циклогександиаминокобальт (II).

Пример 17.



Стадия 17А. Этил 2-бром-7-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксилат.

Получали раствор 3-бром-1Н-пиразол-5-амина (4,2 г, 26 ммоль, 1,0 экв.) и этил (3Z)-3-[[диметиламино]метилен]-4-оксопентаноата (4,9 г, 26 ммоль, 1,0 экв.) в этаноле (300 мл) и данный раствор нагревали до температуры дефлегмации в течение 2 ч. Затем реакционную смесь концентрировали. Колонку силикагеля загружали, используя для нанесения пробы дихлорметан, и элюировали с использованием возрастающего градиента MeOH (0-5%) в дихлорметане в течение 20 мин с получением этил 2-бром-7-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксилата 17a (6,0 г, 21 ммоль, 81%) в виде белого твердого вещества.

Стадия 17В. 7-Метил-2-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоновая кислота.

К раствору этил 2-бром-7-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксилата 17a (2,0 г, 7,0 ммоль, 1,0 экв.) в безводном диоксане (45 мл) добавляли [3-(трифторметил)фенил]бороновую кислоту (2,0 г, 10 ммоль, 1,5 экв.) и затем водный K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7 мл, 22,5 ммоль, 3,2 экв.), полученный раствор продували азотом в течение 10 мин. Затем добавляли [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (0,52 г, 0,70 ммоль, 0,1 экв.) и данную реакционную смесь нагревали до 90°C в течение ночи. Полученную темную реакционную смесь охлаждали, разбавляли большим количеством EtOAc и промывали соевым раствором. Органический слой снова промывали соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Силикагелевую колонку (80 г) загружали, используя для нанесения пробы дихлорметан, и элюировали с использованием возрастающего градиента EtOAc (5-95%) в гексанах в течение 20 мин.

Затем полученное в результате хроматографии вещество суспендировали в MeOH (50 мл) и обрабатывали водным 1 М раствором LiOH (5 мл). Темную оранжевую суспензию, образовавшуюся после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре, концентрировали и полученное твердое вещество перерастворяли в воде. Затем данную суспензию подкисляли, осторожно добавляя 6 М HCl. Осадок собирали и сушили с получением 7-метил-2-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоновой кислоты 17b (1,6 г, 4,9 ммоль, выход после двух стадий: 70%) в виде желтовато-коричневого твердого вещества.

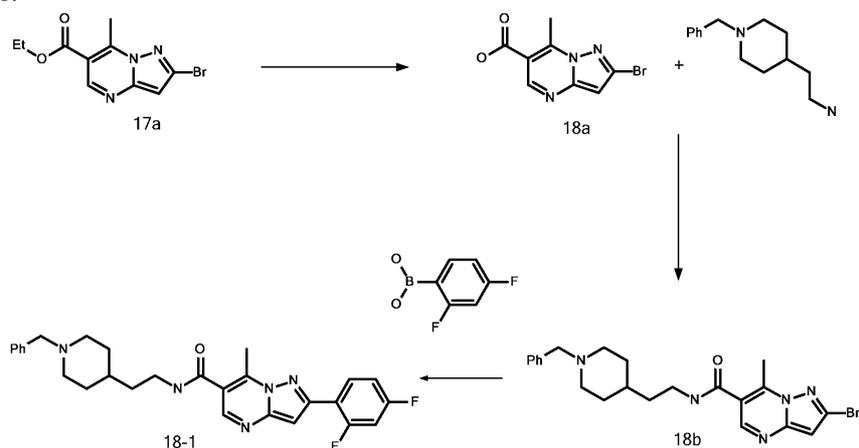
Стадия 17C. N-[2-(1-Бензилпиперидин-4-ил)этил]-7-метил-2-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамид.

К раствору 7-метил-2-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло-[1,5-а]пиримидин-6-карбоновой кислоты 17b (1,6 г, 4,9 ммоль, 1,0 экв.) и 2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этан-1-амина (1,1 г, 4,9 ммоль, 1,0 экв.) в NMP (20 мл) добавляли триэтиламин (2,7 мл, 20 ммоль, 4,0 экв.) и затем HATU (1,9 г, 4,9 ммоль, 1,0 экв.) и данную реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученную темную реакционную смесь разбавляли большим количеством EtOAc и промывали несколько раз соевым раствором. Данная экстракция привела к образованию большого количества оранжевого осадка; соответственно, после выпаривания всего органического растворителя водные слои отстаивали в течение ночи. Затем весь осадок собирали путем вакуумной фильтрации и промывали водой. Колонку силикагеля (120 г) загружали, используя методику сухого нанесения пробы, и элюировали с использованием MeOH (0-20%) в ДХМ в течение 25 мин с получением N-[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-7-метил-2-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамид 17-1 (1,5 г, 2,9 ммоль, 59%) в виде желтоватого твердого вещества. Ниже в таблице приведено отношение массы к заряду ( $m/z$ ) наблюдаемого иона соединения 17-1 (первое соединение, указанное в табл. 11) и других соединений, которые были синтезированы в соответствии с методикой, описанной в данном примере.

Таблица 11

Соединение №	Название соединения	Наблюдаемый ион ( $m/z$ )
17-1	N-[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-7-метил-2-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамид	522,2
17-2	N-[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-7-метил-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамид	454,2
17-3	N-[2-(1-бензил-4-гидроксипиперидин-4-ил)этил]-7-метил-2-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамид	538,14
17-4	N-[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-2-(4-хлорфенил)-7-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамид	488,2
17-5	N-[(2S)-2-(1-бензилпиперидин-4-ил)-2-гидроксиэтил]-7-метил-2-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамид	538,1
17-6	N-[(2R)-2-(1-бензилпиперидин-4-ил)-2-гидроксиэтил]-7-метил-2-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамид	538,1
17-7	N-[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-7-метил-2-(тиофен-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамид	460,3
17-8	N-[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-7-метил-2-[4-(трифторметил)фенил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамид	522,2

Пример 18.



Стадия 18А. N-[2-(1-Бензилпиперидин-4-ил)этил]-2-бром-7-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамид.

К раствору этил 2-бром-7-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксилата 17а (1,0 г, 3,6 ммоль, 1,0 экв.) в смеси ТГФ/вода (4:1) добавляли твердый NaOH (0,21 г, 5,3 ммоль, 1,5 экв.). После перемешивания в течение ночи при комнатной температуре органический растворитель концентрировали и оставшуюся водную фазу подкисляли, осторожно добавляя 6 М HCl. Образовавшийся осадок собирали и сушили с получением 2-бром-7-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоновой кислоты 18а. Порцию данного вещества (0,70 г, 2,7 ммоль, 1,0 экв.) вместе с 2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этан-1-амином (0,90 г, 4,1 ммоль, 1,5 экв.) в смеси дихлорметан /ДМФА (N,N-диметилформаид) (2:1, 15 мл) обрабатывали триэтиламинном (1,5 мл, 11 ммоль, 4,0 экв.) и НАТУ (1,4 г, 3,6 ммоль, 1,0 экв.) и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем реакционную смесь разбавляли дихлорметаном, промывали насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl, сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали. Силикагелевую колонку загружали, используя для нанесения пробы дихлорметан, и элюировали с использованием возрастающего градиента MeOH (0-20%) в дихлорметане в течение 20 мин с получением N-[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-2-бром-7-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамид 18b (1,1 г, 2,6 ммоль, 94%).

Стадия 18В. N-[2-(1-Бензилпиперидин-4-ил)этил]-2-(2,4-дифторфенил)-7-метил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамид.

К раствору N-[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-2-бром-7-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамид 18b (0,20 мл, 0,13 М, 1,0 экв.) в NMP добавляли на кончике шпателя (2,4-дифторфенил)бороновую кислоту и затем водный раствор K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (0,05 мл, 1,5 М, 2,9 экв.). Затем добавляли на кончике шпателя значительное количество PS-Pd(PPh<sub>3</sub>) и данную реакционную смесь нагревали до 90°C. В общем случае данная реакция и другие реакции такого же типа завершаются в течение 2 ч, однако для ускорения данного сочетания может быть использовано дополнительное количество PS-Pd(PPh<sub>3</sub>) и/или увеличено время реакции. Полученную темную суспензию охлаждали, пропускали через ВЭЖХ-фильтр, разбавляли до объема 1 мл, используя MeOH, и сразу проводили препаративную хроматографию с получением N-[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-2-(2,4-дифторфенил)-7-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамид 18-1. Ниже в таблице приведено отношение массы к заряду (m/z) наблюдаемого иона соединения 18-1 (первое соединение, указанное в табл. 12) и других соединений, которые были синтезированы в соответствии с методикой, описанной в данном примере.

Таблица 12

Соединение №	Название соединения	Наблюдаемый ион ( $m/z$ )
18-1	<i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-2-(2,4-дифторфенил)-7-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамид	490,15
18-2	<i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-7-метил-2-(пиридин-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамид	456,0
18-3	<i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-2-(4-цианофенил)-7-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамид	479,2
18-4	<i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-2-(4-фторфенил)-7-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамид	472,2
18-5	<i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-2-(3,5-дифторфенил)-7-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамид	490,2
18-6	<i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-2-(3-фторфенил)-7-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамид	472,2
18-7	<i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-2-(2,3-дифторфенил)-7-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамид	490,2
18-8	<i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-2-(3-цианофенил)-7-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамид	479,1
18-9	<i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-2-(2-метоксифенил)-7-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамид	484,2
18-10	<i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-2-(2,5-дифторфенил)-7-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамид	490,15
18-11	<i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-7-метил-2-[2-(трифторметил)фенил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамид	522,1
18-12	<i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-2-(4-циано-3-фторфенил)-7-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамид	497,2
18-13	<i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-7-метил-2-[4-(трифторметокси)фенил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамид	538,2

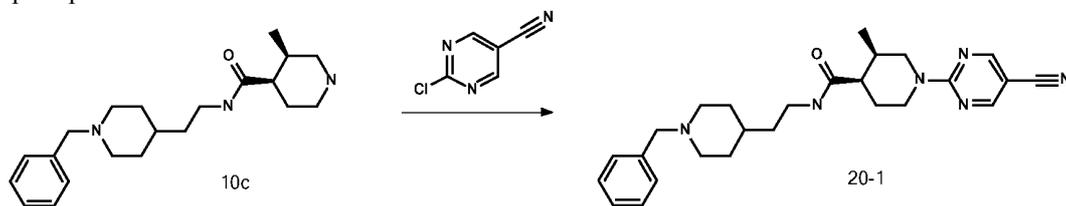


1 экв.) в NMP добавляли раствор боргидрид-пиридинового комплекса (0,10 мл, 0,50 М, 2 экв.) в этаноле и затем уксусную кислоту (5 мкл) и данную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем реакцию смесь разбавляли до общего объема 1 мл, используя MeOH, и сразу проводили препаративную хроматографию с получением 7-метил-N-{2-[1-(пиридин-3-илметил)пиперидин-4-ил]этил}-2-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамид 19-1. Ниже в таблице приведено отношение массы к заряду ( $m/z$ ) наблюдаемого иона соединения 19-1 (первое соединение, указанное в табл. 13) и других соединений, которые были синтезированы в соответствии с методикой, описанной в данном примере.

Таблица 13

Соединение №	Название соединения	Наблюдаемый ион ( $m/z$ )
19-1	7-метил-N-{2-[1-(пиридин-3-илметил)пиперидин-4-ил]этил}-2-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамид	523,1
19-2	N-{2-[1-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-5-илметил)пиперидин-4-ил]этил}-7-метил-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамид	512,2
19-3	N-{2-[1-(циклогексилметил)пиперидин-4-ил]этил}-7-метил-2-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамид	528,2
19-4	N-(2-{1-[(2-гидроксифенил)метил]пиперидин-4-ил}этил)-7-метил-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамид	470,1
19-5	7-метил-N-{2-[1-(пиридин-4-илметил)пиперидин-4-ил]этил}-2-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамид	523,2
19-6	7-метил-N-{2-[1-(пиридин-2-илметил)пиперидин-4-ил]этил}-2-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамид	523,2
19-7	N-(2-{1-[(3-метоксифенил)метил]пиперидин-4-ил}этил)-7-метил-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамид	484,3
19-8	N-(2-{1-[(4-гидроксифенил)метил]пиперидин-4-ил}этил)-7-метил-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамид	470,2

Пример 20.



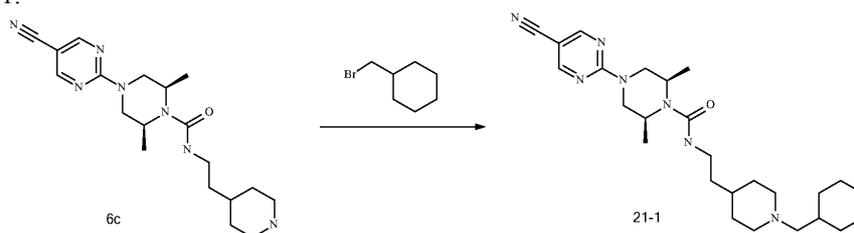
Стадия 20А. (3R)-N-[2-(1-Бензилпиперидин-4-ил)этил]-1-(5-циано-2-пиримидин-2-ил)-3-метилпиперидин-4-карбоксамид.

К растворам (3R,4R)-N-[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-3-метилпиперидин-4-карбоксамид 10с (0,05 мл, 0,50 М, 1 экв.) и 2-хлор-5-циано-4-пиримидина (0,025 ммоль, 1 экв.) в NMP добавляли раствор триметиламина (0,100 мл, 1,0 М, 4 экв.) в NMP, данную смесь перемешивали при 100°C в течение ночи. Затем реакцию смесь разбавляли до общего объема 1 мл, используя MeOH, и сразу проводили препаративную хроматографию с получением (3R)-N-[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-1-(5-циано-2-пиримидин-2-ил)-3-метилпиперидин-4-карбоксамид 20-1. Ниже в таблице приведено отношение массы к заряду ( $m/z$ ) наблюдаемого иона соединения 20-1 (первое соединение, указанное в табл. 13) и других соединений, которые были синтезированы в соответствии с методикой, описанной в данном примере.

Таблица 14

Соединение №	Название соединения	Наблюдаемый ион ( $m/z$ )
20-1	(3 <i>R</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-1-(5-цианопиримидин-2-ил)-3-метилпиперидин-4-карбоксамид	447,2
20-2	(3 <i>R</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-3-метил-1-[5-(трифторметил)пиримидин-2-ил]пиперидин-4-карбоксамид	490,14
20-3	(3 <i>R</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-3-метилпиперидин-4-карбоксамид	456,1

Пример 21.



Стадия 21А. (2*R*,6*S*)-4-(5-Цианопиримидин-2-ил)-*N*-{2-[1-(циклогексилметил)пиперидин-4-ил]этил}-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксамид.

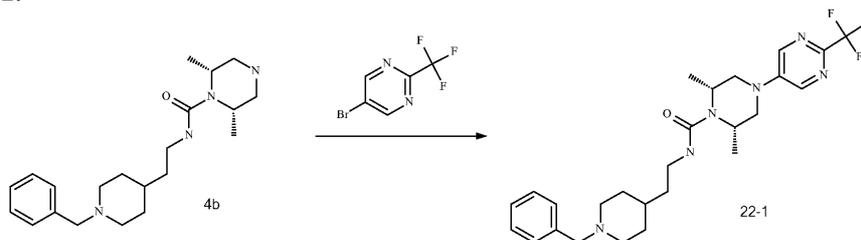
К растворам (2*S*,6*R*)-4-(5-цианопиримидин-2-ил)-2,6-диметил-*N*-[2-(пиперидин-4-ил)этил]пиперазин-1-карбоксамиды 6с (0,20 мл, 0,12 М, 1,0 экв.) и *N,N*-диизопропилэтиламина (0,05 мл, 0,5 М, 4,0 экв.) в *NMP* добавляли (бромметил)циклогексан (4,4 мг, 0,025 ммоль, 1,0 экв.) и данную реакционную смесь нагревали при 50°C в течение ночи. Затем реакционную смесь разбавляли до общего объема 1 мл, используя *MeOH*, и сразу проводили препаративную хроматографию с получением (2*R*,6*S*)-4-(5-цианопиримидин-2-ил)-*N*-{2-[1-(циклогексилметил)пиперидин-4-ил]этил}-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксамиды 21-1. Ниже в таблице приведено отношение массы к заряду ( $m/z$ ) наблюдаемого иона соединения 21-1 (первое соединение, указанное в табл. 15) и других соединений, которые были синтезированы в соответствии с методикой, описанной в данном примере.

Таблица 15

Соединение №	Название соединения	Наблюдаемый ион ( $m/z$ )
21-1	(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-4-(5-цианопиримидин-2-ил)- <i>N</i> -{2-[1-(циклогексилметил)пиперидин-4-ил]этил}-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксамид	468,1
21-2	(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-4-(5-цианопиримидин-2-ил)-2,6-диметил- <i>N</i> -(2-{1-[ $\alpha$ , $\alpha$ - <sup>2</sup> <i>H</i> -бензил]пиперидин-4-ил}этил)пиперазин-1-карбоксамид	469,1

21-3	(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-4-(5-цианопиримидин-2-ил)-2,6-диметил- <i>N</i> -{2-[1-(пиридин-2-илметил)пиперидин-4-ил]этил}пиперазин-1-карбоксамид	463,1
21-4	(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-4-(5-цианопиримидин-2-ил)- <i>N</i> -{2-[1-(2,3-дигидро-1 <i>H</i> -инден-2-ил)пиперидин-4-ил]этил}-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксамид	488,1
21-5	(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-4-(5-цианопиримидин-2-ил)- <i>N</i> -{2-[1-(циклобутилметил)пиперидин-4-ил]этил}-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксамид	440,4
21-6	(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-4-(5-цианопиримидин-2-ил)-2,6-диметил- <i>N</i> -{2-[1-(2-метилпропил)пиперидин-4-ил]этил}пиперазин-1-карбоксамид	428,1
21-7	(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-4-(5-цианопиримидин-2-ил)-2,6-диметил- <i>N</i> -(2-{1-[2-(триметилсилил)этил]пиперидин-4-ил}этил)пиперазин-1-карбоксамид	472,1
21-8	(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-4-(5-цианопиримидин-2-ил)-2,6-диметил- <i>N</i> -{2-[1-(3-метилбутил)пиперидин-4-ил]этил}пиперазин-1-карбоксамид	442,1
21-9	(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-4-(5-цианопиримидин-2-ил)-2,6-диметил- <i>N</i> -{2-[1-(оксан-2-илметил)пиперидин-4-ил]этил}пиперазин-1-карбоксамид	470,1
21-10	(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-4-(5-цианопиримидин-2-ил)-2,6-диметил- <i>N</i> -(2-{1-[(3-метилоксетан-3-ил)метил]пиперидин-4-ил}этил)пиперазин-1-карбоксамид	456,1
21-11	(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-4-(5-цианопиримидин-2-ил)- <i>N</i> -(2-{1-[(1,1-диоксо-1-тиан-3-ил)метил]пиперидин-4-ил}этил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксамид	518,1
21-12	(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )- <i>N</i> -[2-(1-{бицикло[1.1.1]пентан-1-илметил}пиперидин-4-ил)этил]-4-(5-цианопиримидин-2-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксамид	452,1
21-13	(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )- <i>N</i> -{2-[1-(кубан-1-илметил)пиперидин-4-ил]этил}-4-(5-цианопиримидин-2-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксамид	488,1
21-14	(2 <i>R</i> )-2-метил- <i>N</i> -(2-{1-[ $\alpha$ , $\alpha$ - <sup>2</sup> <i>H</i> -бензил]пиперидин-4-ил}этил)-4-[5-(трифторметил)пиримидин-2-ил]пиперазин-1-карбоксамид	493,1
21-15	(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-4-(5-цианопиримидин-2-ил)-2,6-диметил- <i>N</i> -(2-{1-[ $\alpha$ , $\alpha$ - <sup>2</sup> <i>H</i> -бензил]пиперидин-4-ил}этил)пиперазин-1-карбоксамид	464,2
21-16	(2 <i>R</i> )-4-[4-амино-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил]-2-метил- <i>N</i> -(2-{1-[ $\alpha$ , $\alpha$ - <sup>2</sup> <i>H</i> -бензил]пиперидин-4-ил}этил)пиперазин-1-карбоксамид	507,3
21-17	(2 <i>R</i> )-4-[4-амино-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил]-2-метил- <i>N</i> -(2-{1-[ $\alpha$ , $\alpha$ - <sup>2</sup> <i>H</i> -бензил]пиперидин-4-ил}этил)пиперазин-1-карбоксамид	512,3

## Пример 22.



Стадия 22А. (2R,6S)-N-[2-(1-Бензилпиперидин-4-ил)этил]-2,6-диметил-4-[2-(трифторметил)-пиримидин-5-ил]пиперазин-1-карбоксамид.

К твердой смеси (2S,6R)-N-[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксамид 4b (15 мг, 0,04 ммоль, 1,0 экв.), 5-бром-2-(трифторметил)пиримидина (9,4 мг, 0,04 ммоль, 1,0 экв.), трет-бутилата натрия (11 мг, 0,12 ммоль, 3,0 экв.) и бис-(три-трет-бутилфосфин)палладия(0) (3,1 мг, 0,006 ммоль, 0,15 экв.), который вводили в последнюю очередь, добавляли диоксан (1 мл) и данную реакционную смесь интенсивно перемешивали при 50°C в течение ночи. Полученную темную суспензию охлаждали, пропускали через ВЭЖХ-фильтр и концентрировали под вакуумом. Данное неочищенное вещество обрабатывали MeOH (1,5 мл), пропускали через дополнительный ВЭЖХ-фильтр (убирая весь осадок) и очищали путем препаративной хроматографии с получением (2R,6S)-N-[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-2,6-диметил-4-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиперазин-1-карбоксамид 22-1. Ниже в таблице приведено отношение массы к заряду ( $m/z$ ) наблюдаемого иона соединения 22-1 (первое соединение, указанное в табл. 16) и других соединений, которые были синтезированы в соответствии с методикой, описанной в данном примере. При использовании некоторых менее реакционноспособных галогенидов бис-(три-трет-бутилфосфин)палладий(0) заменяли метансульфатом(2-ди-трет-бутилфосфино-2',4',6'-три-изо-пропил-1,1'-бифенил)(2'амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладием(II). Данные реакции выполняли в течение 1-2 ч при 100°C.

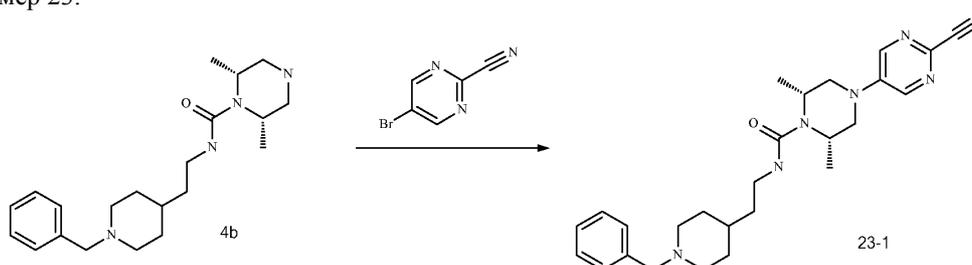
Таблица 16

Соединение №	Название соединения	Наблюдаемый ион ( $m/z$ )
22-1	(2R,6S)-N-[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-2,6-диметил-4-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиперазин-1-карбоксамид	505,1
22-2	(2R,6S)-N-[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(4-цианофенил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксамид	460,1
22-3	(2R,6S)-N-[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(4-циано-2-фторфенил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксамид	478,1
22-4	(2R,6S)-N-[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(4-циано-3-фторфенил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксамид	478,1
22-5	(2R,6S)-N-[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(3,5-дифторпиридин-2-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксамид	472,1
22-6	(2R,6S)-N-[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-2,6-диметил-4-(2,4,5-трифторфенил)пиперазин-1-карбоксамид	489,2
22-7	(2R,6S)-N-[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(3-хлор-4,5-дифторфенил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксамид	505,1
22-8	(2R,6S)-N-[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(6-хлор-5-фторпиридин-3-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксамид	488,0
22-9	(2R,6S)-N-[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(4-циано-3,5-дифторфенил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксамид	496,1

22-10	(2 <i>R</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(4-циано-2,5-дифторфенил)-2-метилпиперазин-1-карбоксамид	482,1
22-11	(2 <i>R</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(6-хлорпиридин-3-ил)-2-метилпиперазин-1-карбоксамид	456,1
22-12	(2 <i>R</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(4-циано-3,5-дифторфенил)-2-метилпиперазин-1-карбоксамид	482,1
22-13	(2 <i>R</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(4-хлор-3,5-дифторфенил)-2-метилпиперазин-1-карбоксамид	491,1
22-14	(2 <i>R</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(4-хлор-3-фторфенил)-2-метилпиперазин-1-карбоксамид	473,1
22-15	(2 <i>R</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(4-циано-3-фторфенил)-2-метилпиперазин-1-карбоксамид	464,1
22-16	(2 <i>R</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(2-метоксипиридин-4-ил)-2-метилпиперазин-1-карбоксамид	452,1
22-17	(2 <i>R</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-[4-циано-3-(трифторметокси)фенил]-2-метилпиперазин-1-карбоксамид	530,1
22-18	(2 <i>R</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(2-фторпиридин-4-ил)-2-метилпиперазин-1-карбоксамид	440,1
22-19	(2 <i>R</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-2-метил-4-(пиримидин-5-ил)пиперазин-1-карбоксамид	423,1
22-20	(2 <i>R</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(2-метоксипиримидин-5-ил)-2-метилпиперазин-1-карбоксамид	453,0
22-21	(2 <i>R</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-[2-(диметиламино)пиримидин-5-ил]-2-метилпиперазин-1-карбоксамид	466,3
22-22	(2 <i>R</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-2-метил-4-[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]пиперазин-1-карбоксамид	491,1
22-23	(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-2,6-диметил-4-[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]пиперазин-1-карбоксамид	505,1

22-24	(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(3-циано-4-метоксифенил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксамид	490,1
22-25	<i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-[5-(трифторметил)пиперазин-2-ил]пиперазин-1-карбоксамид	476,9
22-26	(2 <i>R</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-[4-циано-3-(диметиламино)фенил]-2-метилпиперазин-1-карбоксамид	489,1
22-27	(2 <i>R</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(5-цианопиразин-2-ил)-2-метилпиперазин-1-карбоксамид	448,1
22-28	(2 <i>R</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(4-циано-3-метоксифенил)-2-метилпиперазин-1-карбоксамид	476,0
22-29	(2 <i>R</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-2-метил-4-[2-(трифторметил)пиперидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксамид	490,0
22-30	(2 <i>R</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(2,6-дифторпиперидин-4-ил)-2-метилпиперазин-1-карбоксамид	458,1
22-31	(2 <i>R</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-[4-циано-3-(трифторметил)фенил]-2-метилпиперазин-1-карбоксамид	514,1
22-32	(2 <i>R</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(4-циано-3-фтор-5-метоксифенил)-2-метилпиперазин-1-карбоксамид	494,1

Пример 23.



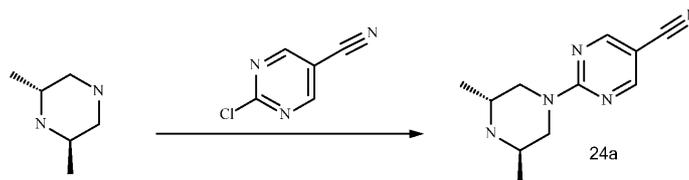
Стадия 23А. (2*S*,6*R*)-*N*-[2-(1-Бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(2-цианопиримидин-5-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксамид.

К твердой смеси (2*S*,6*R*)-*N*-[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксамид 4b (30 мг, 0,08 ммоль, 1,0 экв.), 5-бромпиримидин-2-карбонитрила (22 мг, 0,12 ммоль, 1,5 экв.) и карбоната цезия (39 мг, 0,12 ммоль, 1,5 экв.) добавляли NMP (1 мл) и данную реакционную смесь оставляли перемешиваться при 45°C на выходные дни. Полученную суспензию охлаждали, пропускали через ВЭЖХ-фильтр, разбавляя до объема 1 мл с использованием MeOH, и сразу проводили препаративную хроматографию с получением (2*S*,6*R*)-*N*-[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(2-цианопиримидин-5-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксамид 23-1. Ниже в таблице приведено отношение массы к заряду (*m/z*) наблюдаемого иона соединения 23-1 (первое соединение, указанное в табл. 17) и других соединений, которые были синтезированы в соответствии с методикой, описанной в данном примере.

Таблица 17

Соединение №	Название соединения	Наблюдаемый ион ( <i>m/z</i> )
23-1	(2 <i>S</i> ,6 <i>R</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(2-цианопиримидин-5-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксамид	462,2
23-2	(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(5-цианопиразин-2-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксамид	462,1
23-3	(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(6-цианопиридазин-3-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксамид	462,1

## Пример 24.



Стадия 24А. 2-[(3R,5R)-3,5-Диметилпиперазин-1-ил]пиримидин-5-карбонитрил.

К суспензии (2R,6R)-2,6-диметилпиперазина дигидрохлорида (0,250 г, 1,34 ммоль, 1,0 экв.) и 2-хлорпиримидин-5-карбонитрила (0,187 г, 1,34 ммоль, 1,0 экв.) в ацетонитриле (5 мл) добавляли триэтиламин (0,93 мл, 6,7 ммоль, 5,0 экв.) и данную реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученную суспензию фильтровали для удаления триэтиламина гидрохлорида и концентрировали с получением 2-[(3R,5R)-3,5-диметилпиперазин-1-ил]пиримидин-5-карбонитрила 24а в виде оранжевого твердого вещества. Данное неочищенное вещество использовали в Примере 26 без дополнительной очистки.

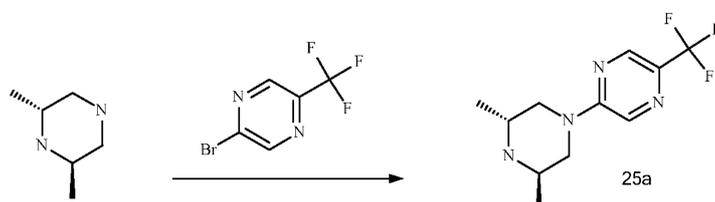
Другие соединения, полученные с использованием описанной выше Схемы синтеза, включают:

2-[(3R,5R)-3,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-(трифторметил)пиримидин-4-амин 24b;

2-[(3R,5R)-3,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-(трифторметил)пиримидин 24с и

2-[(3S,5S)-3,5-диметилпиперазин-1-ил]пиримидин-5-карбонитрил 24d.

Пример 25.

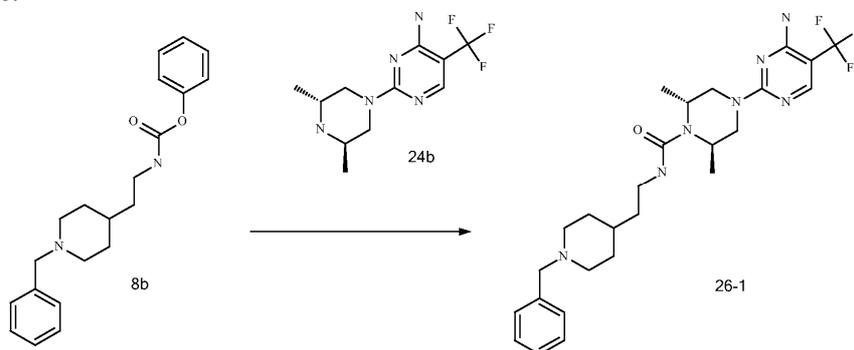


Стадия 25А. 2-[(3R,5R)-3,5-Диметилпиперазин-1-ил]-5-(трифторметил)пиримидин-4-амин.

К твердой смеси (2R,6R)-2,6-диметилпиперазина дигидрохлорида (0,08 г, 0,44 ммоль, 1,0 экв.), трет-бутилата натрия (0,21 г, 2,2 ммоль, 5,0 экв.) и бис-(три-tert-бутилфосфин)палладия(0) (34 мг, 0,07 ммоль, 0,15 экв.) добавляли диоксан (4 мл) и затем 2-бром-5-(трифторметил)пиримидин (0,10 г, 0,44 ммоль, 1,0 экв.) и данную реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение ночи. Полученную суспензию фильтровали через подушку диатомовой земли (Celite) с использованием EtOAc и концентрировали. Силикагелевую колонку (24 г) загружали, используя для нанесения пробы дихлорметан, и элюировали с использованием возрастающего градиента MeOH (0-20%) в дихлорметане в течение 25 мин. После концентрации фракций элюента, содержащих желаемый продукт, выделяли 2-[(3R,5R)-3,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-(трифторметил)пиримидин 25а (0,09 г, 0,33 ммоль, 75%) в виде желтого масла. Данное очищенное вещество использовали в Примере 26.

5-[(3R,5R)-3,5-Диметилпиперазин-1-ил]-2-(трифторметил)пиримидин 25b получали аналогичным образом.

Пример 26.



Стадия 26А. (2R,6R)-4-[4-Амино-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил]-N-[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксамид.

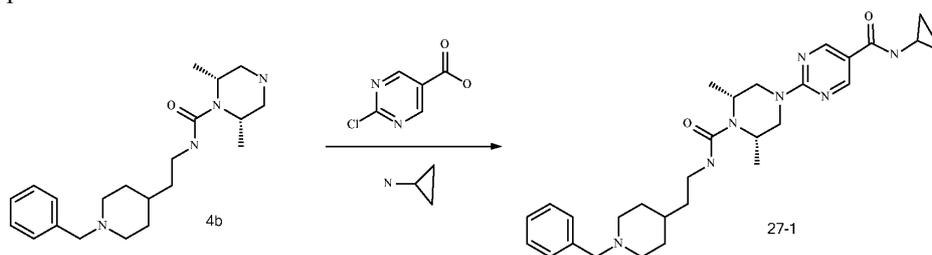
К раствору фенол N-[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]карбамата 8b (15 мг, 0,04 ммоль, 1,0 экв.) и неочищенного 2-[(3R,5R)-3,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-(трифторметил)пиримидин-4-амин 24b (22 мг, 0,08 ммоль, 2,0 экв.) в NMP (0,50 мл) добавляли триэтиламин (0,02 мл, 0,16 ммоль, 4,0 экв.) и данную реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение ночи. Затем реакционную смесь фильтровали и разбавляли до общего объема 1 мл, используя MeOH, и сразу проводили препаративную хроматографию с получением (2R,6R)-4-[4-амино-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил]-N-[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксамид 26-1. Ниже в таблице приведено отношение массы к за-

ряду ( $m/z$ ) наблюдаемого иона соединения 26-1 (первое соединение, указанное в табл. 18) и других соединений, которые были синтезированы в соответствии с методикой, описанной в данном примере.

Таблица 18

Соединение №	Название соединения	Наблюдаемый ион ( $m/z$ )
26-1	(2 <i>R</i> ,6 <i>R</i> )-4-[4-амино-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил]- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксамид	520,1
26-2	(2 <i>R</i> ,6 <i>R</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(5-цианопиримидин-2-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксамид	462,1
26-3	(2 <i>S</i> ,6 <i>S</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(5-цианопиримидин-2-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксамид	462,1
26-4	(2 <i>R</i> ,6 <i>R</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-2,6-диметил-4-[5-(трифторметил)пиперазин-2-ил]пиперазин-1-карбоксамид	505,1
26-5	(2 <i>R</i> ,6 <i>R</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-2,6-диметил-4-[5-(трифторметил)пиримидин-2-ил]пиперазин-1-карбоксамид	505,0
26-6	(2 <i>R</i> ,6 <i>R</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-2,6-диметил-4-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиперазин-1-карбоксамид	505,05

Пример 27.



Стадия 27А. 2-[(3*R*,5*S*)-4-{[2-(1-Бензилпиперидин-4-ил)этил]карбамоил}-3,5-диметилпиперазин-1-ил]-*N*-циклопропилпиримидин-5-карбоксамид.

К 0,5 М раствору (2*S*,6*R*)-*N*-[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксамид 4b (1,0 мл, 0,50 ммоль, 1,0 экв.) в NMP и триэтиламину (0,28 мл, 2,0 ммоль, 4 экв.) добавляли 2-хлорпиримидин-5-карбоновую кислоту (79 мг, 0,50 ммоль, 1,0 экв.) и данную реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение ночи. Затем аликвоту объемом 75 мкл обрабатывали растворами циклопропиламина (0,10 мл, 0,5 М, 1,3 экв.), триэтиламина (0,10 мл, 2,0 М, 5,2 экв.) и НАТУ (0,10 мл, 0,5 М, 1,3 экв.) в NMP и снова перемешивали при 50°C в течение ночи. Данную реакционную смесь пропускали через ВЭЖХ-фильтр, разбавляя до объема 1 мл с использованием MeOH, и очищали путем препаративной хроматографии с получением 2-[(3*R*,5*S*)-4-{[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]карбамоил}-3,5-диметилпиперазин-1-ил]-*N*-циклопропилпиримидин-5-карбоксамид 27-1. Ниже в таблице приведено отношение массы к заряду ( $m/z$ ) наблюдаемого иона соединения 27-1 (первое соединение, указанное в табл. 19) и других соединений, которые были синтезированы в соответствии с методикой, описанной в данном примере.

Таблица 19

Соединение №	Название соединения	Наблюдаемый ион ( <i>m/z</i> )
27-1	2-[(3 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )-4-{[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]карбамоил}-3,5-диметилпиперазин-1-ил]- <i>N</i> -циклопропилпиримидин-5-карбоксамид	520,1
27-2	(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )- <i>N</i> -[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-2,6-диметил-4-[5-(пирролидин-1-карбонил)пиримидин-2-ил]пиперазин-1-карбоксамид	534,1
27-3	2-[(3 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )-4-{[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]карбамоил}-3,5-диметилпиперазин-1-ил]- <i>N</i> -метил- <i>N</i> -(пропан-2-ил)пиримидин-5-карбоксамид	536,2
27-4	2-[(3 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )-4-{[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]карбамоил}-3,5-диметилпиперазин-1-ил]- <i>N</i> -(проп-2-ен-1-ил)пиримидин-5-карбоксамид	520,2
27-5	2-[(3 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )-4-{[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]карбамоил}-3,5-диметилпиперазин-1-ил]- <i>N</i> -(циклопропилметил)пиримидин-5-карбоксамид	534,2

27-6	2-[(3 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )-4-{[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]карбамоил}-3,5-диметилпиперазин-1-ил]- <i>N</i> -циклобутилпиримидин-5-карбоксамид	534,1
27-7	2-[(3 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )-4-{[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]карбамоил}-3,5-диметилпиперазин-1-ил]- <i>N</i> -(2-фторэтил)пиримидин-5-карбоксамид	526,1
27-8	2-[(3 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )-4-{[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]карбамоил}-3,5-диметилпиперазин-1-ил]- <i>N</i> -(бутан-2-ил)пиримидин-5-карбоксамид	536,2
27-9	2-[(3 <i>R</i> )-4-{[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]карбамоил}-3-метилпиперазин-1-ил]- <i>N</i> -этил- <i>N</i> -метилпиримидин-5-карбоксамид	508,3
27-10	2-[(3 <i>R</i> )-4-{[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]карбамоил}-3-метилпиперазин-1-ил]- <i>N</i> -метилпиримидин-5-карбоксамид	480,3
27-11	2-[(3 <i>R</i> )-4-{[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]карбамоил}-3-метилпиперазин-1-ил]-6-метил- <i>N</i> -(2-метилпропил)пиримидин-4-карбоксамид	536,3
27-12	2-[(3 <i>R</i> )-4-{[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]карбамоил}-3-метилпиперазин-1-ил]- <i>N</i> -(2-метилпропил)пиримидин-5-карбоксамид	522,3
27-13	2-[(3 <i>R</i> )-4-{[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]карбамоил}-3-метилпиперазин-1-ил]-6-метил- <i>N</i> -(пропан-2-ил)пиримидин-4-карбоксамид	522,2
27-14	2-[(3 <i>R</i> )-4-{[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]карбамоил}-3-метилпиперазин-1-ил]- <i>N</i> -циклопропил-6-метилпиримидин-4-карбоксамид	520,3
27-15	2-[(3 <i>R</i> )-4-{[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]карбамоил}-3-метилпиперазин-1-ил]- <i>N</i> -(пропан-2-ил)пиримидин-5-карбоксамид	508,3
27-16	2-[(3 <i>R</i> )-4-{[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]карбамоил}-3-метилпиперазин-1-ил]- <i>N</i> -этилпиримидин-5-карбоксамид	494,2
27-17	2-[(3 <i>R</i> )-4-{[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]карбамоил}-3-метилпиперазин-1-ил]- <i>N,N</i> -диметилпиримидин-5-карбоксамид	494,2
27-18	2-[(3 <i>R</i> )-4-{[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]карбамоил}-3-метилпиперазин-1-ил]- <i>N</i> -этил- <i>N</i> ,6-диметилпиримидин-4-карбоксамид	522,3
27-19	2-[(3 <i>R</i> )-4-{[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]карбамоил}-3-метилпиперазин-1-ил]- <i>N</i> -этил-6-метилпиримидин-4-карбоксамид	508,3

#### Биологические примеры

Анализ связывания.

Аффинность связывания ( $K_i$ ) соединений измеряли путем ингибирования связывания радиолганда с мембранами СНО-клеток, экспрессирующих рецепторы М1, М2, М3, М4 и М5 человека. Мембраны получали путем азотной кавитации и дифференциального центрифугирования, как описано ранее (Hoare et al., Mol. Pharmacol. 2003 Mar; 63(3):751-65). Используемый радиолганд представлял собой меченный тритием *N*-метилскополамин в концентрации 1,5 нМ. Данные о зависимости доза-ответ получали с ис-

пользованием 12 концентраций соединения, находящихся в диапазоне от 10 мкМ до 32 пМ. Буфер для анализа содержал 50 мМ HEPES, 100 мМ NaCl, 5 мМ MgCl<sub>2</sub>, 1 мМ этилендиаминтетрауксусную кислоту, pH буфера доводили до 7,4. Мембраны, радиолиганд и соединение инкубировали вместе, в общем объеме 150 мкл, в течение 90 мин при 37°C в 96-луночном планшете. Затем связанный с рецептором радиолиганд собирали путем удерживания анализируемого образца на стекловолоконных фильтрах, предварительно обработанных полиэтиленгликолем для захвата клеточных мембран, с использованием быстрой вакуумной фильтрации. Сбор и подсчет радиоактивности проводили, как описано ранее (см., например, Hoare et al., Mol. Pharmacol. 2003, 63(3):751-65); ошибка: Mol. Pharmacol. 2005 Jul; 68(1):260).

Аффинность связывания с рецептором M4 всех иллюстративных соединений, которые описаны в примерах и приведены выше в таблицах, составляла менее 1 мкМ. Более конкретно, специфичность связывания с рецептором M4 каждого из соединений, приведенных в табл. 20, указана следующим образом:

1) "+" означает, что данное соединение имеет значение K<sub>i</sub> в отношении рецептора M4, которое менее 1 мкМ (1000 нМ), но более или равно 100 нМ;

2) "++" означает, что данное соединение имеет значение K<sub>i</sub> в отношении рецептора M4, которое менее 100 нМ, но более или равно 10 нМ; и

3) "+++" означает, что данное соединение имеет значение K<sub>i</sub> в отношении рецептора M4, которое менее 10 нМ.

Таблица 20

Соединение, №	K <sub>i</sub>	Соединение, №	K <sub>i</sub>	Соединение, №	K <sub>i</sub>
3-1	+++	3-18	+++	4-14	+++
3-2	++	3-19	+++	4-15	+++
3-3	+	3-20	++	4-16	+++
3-4	+	3-21	+++	4-17	+++
3-5	+++	3-22	+++	4-18	+++
3-6	++	3-23	+++	4-19	+++
3-7	++	4-1	+++	4-20	+++
3-8	+++	4-2	+	4-21	+++
3-9	+++	4-4	+	4-22	+++
3-10	+++	4-5	+++	4-23	+
3-11	+++	4-6	+++	4-24	++
3-12	+++	4-8	+	4-25	++
3-13	+++	4-9	+	4-26	++
3-14	+++	4-10	+++	4-27	++
3-15	++	4-11	+++	4-28	++
3-16	+++	4-12	+++	4-28	++
3-17	+++	4-13	+++	4-30	++

039638

4-31	++
4-33	++
4-34	++
4-35	++
4-36	++
4-37	++
4-38	++
4-39	++
4-40	++
4-41	++
4-43	++
4-44	++
4-45	++
4-46	++
4-47	++
4-48	++
4-49	+
4-51	+
4-52	+++
4-53	+++
4-54	+++
4-55	+
4-56	+
4-60	+++
4-61	+
4-62	+
4-63	+
4-64	+
4-68	+++
4-69	++

4-70	++
4-71	+++
4-72	+++
4-73	+++
4-74	++
4-75	++
4-76	+++
4-77	+++
4-78	++
4-79	+++
4-80	+++
5-1	+++
5-2	+
5-3	+
5-4	++
5-5	+++
5-6	++
5-7	++
5-8	+++
5-9	+
5-10	+
5-11	+
5-12	+
5-13	++
5-14	+++
5-15	++
5-16	++
5-17	+++
5-18	+++
5-19	++

5-20	+++
5-21	+
5-22	+++
5-23	+++
5-24	+++
5-25	+
5-26	+
5-27	+++
5-28	+++
5-29	+++
5-30	+++
5-31	+++
5-32	+++
5-33	++
5-34	+
6-1	+++
6-2	+
6-3	+++
6-4	+++
6-5	++
6-6	++
6-7	++
6-8	++
6-9	++
6-10	++
6-11	++
6-12	++
6-13	++
6-14	++
6-15	++

039638

6-16	++
6-17	++
6-18	++
6-19	+
6-20	+
6-21	+
6-22	+
6-23	+
6-24	+
6-25	+
6-26	+++
6-27	+++
6-28	+
6-29	+
6-30	+
6-31	+
6-32	++
6-33	+
6-34	+
6-35	+++
6-36	+++
6-37	+++
6-38	++
6-39	+
6-40	+++
6-41	++
6-42	+++
6-43	++
6-44	+
6-45	+

6-46	+++
6-47	+++
6-48	+++
6-49	+
6-50	+++
6-51	++
6-52	++
6-53	++
6-54	++
6-55	++
6-56	++
6-57	++
6-58	+
6-59	++
6-60	++
6-61	+
6-62	+
6-63	+
6-64	+
6-65	++
6-66	+
6-67	++
7-1	+++
7-2	++
7-3	++
7-4	++
7-5	+
7-6	+
7-7	+
7-8	+

7-9	+++
7-10	+++
7-11	+++
7-12	+++
7-13	+
8-1	+++
8-2	++
8-3	++
8-4	++
8-5	+
8-6	+
8-7	+
8-8	++
8-9	++
8-10	++
8-11	++
8-12	++
8-13	++
8-14	++
8-15	++
8-16	++
8-17	++
8-18	++
8-19	++
8-20	+
8-21	+
8-22	+
8-23	+
8-24	+
8-25	+

039638

8-26	+
8-27	+
8-28	+
8-29	+
8-30	+
8-31	+
8-32	+
8-33	+
8-34	+
8-35	+
8-36	+
8-37	+
8-38	+
8-39	+
8-40	+
8-41	+
8-42	+
8-43	+
8-44	+
8-45	+
8-46	+
8-47	+
8-48	+++
9-1	+++
9-2	+
9-3	+
9-4	+
9-5	+++
9-6	+++
9-7	+++

9-8	+++
9-9	+++
9-10	+++
9-11	++
9-12	++
9-13	++
9-14	++
9-15	++
9-16	++
9-17	++
9-18	+
9-19	+
9-20	+
9-21	++
9-22	++
9-23	++
9-24	++
9-25	++
9-26	++
9-27	++
9-28	++
9-29	++
9-30	++
9-31	++
9-32	++
9-33	++
9-34	+
9-35	+
9-36	+
9-37	+

9-38	+
9-39	++
9-40	++
9-41	++
9-42	+
9-43	+
9-44	++
9-45	++
9-46	++
9-47	+
9-48	+
9-49	+
9-50	+
9-51	+
9-52	+
9-53	+
9-54	+
9-55	+
9-56	+
9-57	+
9-58	+
9-59	+
9-60	+
9-61	+
9-62	+++
9-63	+++
9-64	+++
9-65	+
9-66	+
9-67	+

039638

9-68	+
9-69	+
9-70	+++
9-71	+++
9-72	+++
9-73	+++
9-74	+
9-75	+
10-1	++
10-2	+
10-3	+
10-4	+
10-5	+++
10-6	+++
10-7	+++
10-8	+++
10-9	+++
10-10	+++
10-11	+++
10-12	+++
10-13	+++
10-14	+++
10-15	+
10-16	+
10-17	+
10-18	+++
10-19	+++
10-20	+++
10-21	+++
10-22	+++

10-23	+++
10-24	++
10-25	++
10-26	+
10-27	+
10-28	+
10-29	++
10-30	++
10-31	++
10-32	++
10-33	++
10-34	++
10-35	++
10-36	++
10-37	++
10-38	++
10-39	++
10-40	++
10-41	++
10-42	+++
10-43	+++
10-44	+++
10-45	++
10-46	++
10-47	++
10-48	+
10-49	+
10-50	+
10-51	+
10-52	+

10-53	+
10-54	+++
10-55	++
10-56	+++
10-57	+++
10-58	+++
10-59	+
10-60	+
10-61	+
10-62	+
10-63	+
10-64	+
10-65	+
10-66	+
10-67	+
10-68	+
10-69	+
10-70	+
10-71	+
10-72	+
10-73	+
10-74	+
10-75	+
10-76	++
10-77	++
10-78	++
10-79	+++
10-80	+++
10-81	+++
11-1	++

039638

11-2	++
11-3	++
11-4	+
11-5	+
11-6	++
11-7	++
11-8	+
11-9	+
11-10	+
11-11	+
11-12	+
11-13	+
11-14	+
11-15	+
11-16	+
11-17	+
11-18	+
11-19	+
11-20	+
11-21	+
11-22	+
11-23	+
11-24	+
11-25	+
11-26	+
11-27	+
11-28	+
11-29	+
11-30	+
12-1	++

12-2	+
12-3	+
12-4	++
12-5	+
12-6	+
12-7	+
12-8	+
12-9	+
12-10	+
12-11	++
12-12	++
17-1	+++
17-2	+
17-3	+++
17-4	++
17-5	+++
17-6	+++
17-7	+
17-8	++
18-1	+++
18-2	+
18-3	+
18-4	+++
18-5	+++
18-6	++
18-7	++
18-8	++
18-9	++
18-10	++
18-11	++

18-12	++
18-13	++
18-14	++
18-15	+
18-16	+++
18-17	+++
18-18	+
18-19	+
18-20	++
19-1	+
19-2	++
19-3	+
19-4	+
19-5	+
19-6	+
19-7	+
19-8	+
20-1	++
20-2	+++
20-3	+++
21-1	++
21-2	+++
21-3	+
21-4	++
21-5	+
21-6	+
21-7	+++
21-8	+
21-9	+
21-10	+

21-11	+
21-12	+
21-13	++
21-14	+++
21-15	+++
21-16	+++
21-17	+++
22-1	++
22-2	+++
22-3	+++
22-4	+++
22-5	+++
22-6	++
22-7	+++
22-8	+++
22-9	+++
22-10	+++
22-11	++
22-12	+++
22-13	+++
22-14	+++
22-15	+++
22-16	++
22-17	+++
22-18	++
22-19	++
22-20	NT
22-21	NT
22-22	+++
22-23	+++
22-24	+++
22-25	+++
22-26	++
22-27	++
22-28	++
22-29	++
22-30	+++
22-31	+++
22-32	+++
23-1	+
23-2	++
23-3	++
26-1	+++
26-2	+++
26-3	+
26-4	+++
26-5	+++
26-6	+++
27-1	++
27-2	+
27-3	+
27-4	+
27-5	+
27-6	+
27-7	+
27-8	+
27-9	+
27-10	+
27-11	++
27-12	++
27-13	+
27-14	+
27-15	+
27-16	+
27-17	+
27-18	+
27-19	+

Для соединений, приведенных в табл. 20 и имеющих значения  $K_i$  в отношении рецептора M4 менее 10 нМ (т.е. для соединений "+++"), в табл. 21 приведена характеристика их избирательности в отношении рецепторов M1, M2, M3 и M5. В табл. 21 активность соединений указана следующим образом:

1) "+++" означает, что данное соединение имеет значение  $K_i$  в отношении указанного рецептора, которое менее 10 нМ;

2) "++" означает, что данное соединение имеет значением  $K_i$  в отношении указанного рецептора, которое менее 100 нМ, но более или равно 10 нМ;

3) "+" означает, что данное соединение имеет значением  $K_i$  в отношении указанного рецептора, которое менее 1 мкМ (1000 нМ), но более или равно 100 нМ; и

4) "-" означает, что данное соединение имеет значение  $K_i$  в отношении указанного рецептора, которое равно или более 1 мкМ (1000 нМ), или означает, что у данного соединения не обнаружена активность в отношении указанного рецептора. ("NT" в табл. 21 означает, что активность данного соединения в отношении указанного мускаринового рецептора не анализировали.)

Таблица 21

Соединение, №	M1	M2	M3	M5
3-1	+	++	-	-
3-5	-	+	-	-
3-8	+	++	+	-
3-9	+	++	+	-
3-10	+	++	+	-
3-11	-	+	-	-
3-12	+	++	-	-
3-13	+	+	-	-
3-14	+	++	-	-
3-16	-	-	-	-
3-17	-	+	-	-
3-18	-	-	-	-
3-19	-	+	-	-
3-21	-	+	-	-
3-22	-	+	-	-
3-23	-	+	-	-
4-1	+	+	-	-
4-5	+	++	-	-
4-6	+	++	NT	-

Соединение, №	M1	M2	M3	M5
4-10	+	++	+	+
4-11	+	++	-	-
4-12	+	++	+	-
4-13	-	+	-	-
4-14	-	+	NT	-
4-15	+	+	-	-
4-16	+	+	NT	-
4-17	-	+	-	-
4-18	-	+	-	-
4-19	+	+	-	-
4-20	+	++	-	-
4-21	+	++	+	-
4-22	-	+	-	+
4-52	+	++	+	-
4-53	+	++	+	+
4-54	+	+	-	-
4-60	+	++	+	+
4-68	+	+	-	-
4-71	+	+	-	-

4-72	+	+	NT	-
4-73	+	++	+	-
4-76	-	+	-	-
4-77	+	++	-	-
4-79	+	++	-	-
4-80	+	+	-	-
5-1	-	+	-	-
5-5	+	+	-	-
5-8	-	++	+	-
5-14	+	+	-	-
5-17	+	+	+	-
5-18	-	++	-	-
5-20	-	+	-	-
5-22	+	++	-	-
5-23	+	++	-	-
5-24	+	++	-	-
5-27	+	+	-	-
5-28	+	+	-	-
5-29	-	+	-	-
5-30	-	+	-	-
5-31	++	+++	++	+
5-32	-	++	-	-
6-1	+	+++	+	+
6-3	+	++	+	-
6-4	+	+	-	-
6-26	+	++	-	-
6-27	+	++	+	-
6-35	+	++	+	-
6-36	+	+	-	-

6-37	+	++	-	-
6-40	+	++	+	-
6-42	-	++	+	-
6-46	-	+++	-	-
6-47	+	+++	+	+
6-48	-	++	-	-
6-50	+	++	+	-
7-1	-	-	-	-
7-9	+	+	-	-
7-10	-	+	-	-
7-11	-	-	-	-
7-12	-	-	-	-
8-1	+	+	+	+
8-48	++	+++	+	+
9-1	-	+	-	-
9-5	-	-	-	-
9-6	+	++	+	+
9-7	+	+	-	-
9-8	-	+	-	-
9-9	+	+	-	-
9-10	+	+	+	-
9-62	+	+	-	-
9-63	++	+++	++	+
9-64	+	+	-	-
9-70	+	+	-	-
9-71	-	+	-	-
9-72	+	+	-	-
9-73	-	+	-	-
10-5	+	++	-	-

10-6	+	+	-	-
10-7	-	+	-	-
10-8	-	+	-	-
10-9	-	+	-	-
10-10	+	+	-	-
10-11	+	+	-	-
10-12	+	++	+	+
10-13	+	+	-	-
10-14	-	+	-	-
10-18	-	+	-	-
10-19	+	+	-	-
10-20	-	+	-	-
10-21	-	+	-	-
10-22	-	+	-	-
10-23	+	++	-	-
10-42	+	+	-	-
10-43	-	+	-	-
10-44	-	+	-	-
10-54	+	++	-	-
10-56	+	++	+	-
10-57	+	++	-	-
10-58	-	-	-	-
10-79	+	++	-	+
10-80	++	++	+	+
10-81	++	++	++	+
17-1	-	+	-	-
17-3	+	+	-	-
17-5	+	++	-	-
17-6	-	+	-	-
22-25	-	++	-	-
22-30	+	++	-	-
22-31	++	++	-	+
22-32	+	+	-	+
18-1	-	++	-	-
18-4	+	+	-	-
18-5	-	+	-	-
18-16	-	+	-	-
18-17	-	+	-	-
20-2	++	++	++	+
20-3	+	+	+	-
21-2	-	+	-	-
21-7	++	+++	++	+
21-14	+	++	+	-
21-15	-	+	-	-
21-16	++	+++	++	+
21-17	++	+++	++	+
22-2	-	+	-	-
22-3	-	+	-	-
22-4	-	++	-	-
22-5	+	++	-	+
22-7	+	++	+	+
22-8	+	++	-	-
22-9	+	++	-	-
22-10	-	+	-	-
22-12	-	++	-	+
22-13	+	++	+	+
22-14	+	++	+	+
22-15	+	++	-	+
22-17	+	++	-	+
22-22	+	++	-	-
22-23	+	+++	+	+
22-24	+	++	-	-
26-1	+	++	-	-
26-2	-	+	-	-
26-4	-	+	-	-
26-6	++	++	+	+

## Функциональный анализ.

Функциональный антагонизм ацетилхолинового ответа оценивали с использованием анализа связывания  $^{35}\text{S}$ -GTP $\gamma\text{S}$ . Связывание ацетилхолина с мускариновыми рецепторами активирует G-белки. Активацию G-белков можно определить по их связыванию с  $^{35}\text{S}$ -GTP $\gamma\text{S}$ , меченным радиоактивным изотопом GTP-аналогом. В данном анализе ацетилхолин стимулирует связывание  $^{35}\text{S}$ -GTP $\gamma\text{S}$  с G-белками, ассоциированными с клеточными мембранами, и инкорпорированный  $^{35}\text{S}$ -GTP $\gamma\text{S}$  можно собрать путем сбора мембран. Антагонистическую активность соединений определяли как IC<sub>50</sub> (концентрацию, требуемую для 50%-ного ингибирования) для ингибирования ацетилхолинового ответа. Буфер для анализа содержал 50 мМ HEPES, 100 мМ NaCl, 5 мМ MgCl<sub>2</sub>, 1 мМ этилендиаминтетрауксусную кислоту, pH буфера доводили до 7,4. Ацетилхолин, соединение (данные о зависимости доза-ответ получали с использованием 12 концентраций, находящихся в диапазоне от 10 мкМ до 32 нМ) и мембраны СНО-клеток, экспрессирующих рецепторы М4 или М2, инкубировали вместе в 150 мкл буфера в течение 30 мин при 30°C в 96-луночном планшете. Затем добавляли  $^{35}\text{S}$ -GTP $\gamma\text{S}$  до конечной концентрации 0,2 нМ и конечного объема 175 мкл. Через 20 мин мембраны собирали с использованием быстрой вакуумной фильтрации на необработанных стекловолоконных фильтрах, как описано ранее (см., например, Hoare et al., Mol. Pharmacol. 2003, 63(3):751-65); ошибка: Mol. Pharmacol. 2005 Jul; 68(1):260). Использованная концентрация ацетилхолина стимулировала 80% от максимального ответа (3 мкМ для М4 рецептора, 1 мкМ для М2 рецептора). Многие из описанных выше соединений оценивали с использованием функционального анализа.

Электрофизиологическое исследование.

Взрослых (>8 недель) самок капюшонных крыс Листера (Harlan, UK) убивали путем обезглавливания и головной мозг извлекали и помещали в охлажденную до 0°C оксигенированную среду Кребса с сахарозой, содержащую (концентрации указаны в мМ): сахарозу 202, KCl 2, K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 1,25, MgSO<sub>4</sub> 10, CaCl<sub>2</sub> 0,5, NaHCO<sub>3</sub> 26, глюкозу 10. Головной мозг рассекали по срединной линии и получали 300 мкМ парасагитальные срезы с использованием осцилляционного микротомы (Integralslice; Campden Instalments Ltd., Loughborough, UK). Затем срезы переносили в восстановительную камеру при комнатной температуре, содержащую оксигенированный раствор Кребса (концентрации указаны в мМ): NaCl 124, KCl 2, K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 1,25, MgSO<sub>4</sub> 1, CaCl<sub>2</sub> 2, NaHCO<sub>3</sub> 26, глюкоза 10. После нахождения в восстановительной камере в течение по меньшей мере 1 ч срезы по отдельности переносили на поверхность регистрационной камеры, где их сбрывали раствором Кребса (33°C). Регистрацию внеклеточного потенциала локальной области осуществляли с использованием усилителя Axoprobe 1A (Axon Instruments Ltd., USA) через наполненную раствором Кребса стеклянную микропипетку (сопротивление 2-5 MQ), которую помещали в stratum radiatum области CA1, оцифровку (10 кГц) проводили с использованием CED1401-интерфейса и сохранение результатов на компьютере с использованием программы Spike2 (Cambridge Electronic Design Ltd., Cambridge, UK). Ответ, измеряемый как возбуждающий постсинаптический потенциал локальной области (field excitatory postsynaptic potential, fEPSP), вызывали биполярным стимулирующим электродом, установленным в stratum radiatum вблизи CA3-CA1-границы (два импульса длительностью 0,02 мс с интервалом 40 мс, повторяющиеся каждые 10 с и вызывающие 60% от максимального свободного от всплесков ответа).

Для стимуляции мускариновых рецепторов использовали холинэргический агонист карбахол (азаацетилхолин, устойчивый к расщеплению ацетилхолинэстеразой). Мускариновый рецептор M1 блокировали с использованием 5 мкМ VU0255035, избирательного антагониста рецептора M1. Получаемый ингибирующий сигнал был опосредован преимущественно действием на рецептор M4, так как был чувствителен к VU010010, активатору рецептора M4. Влияние M4-антагонистов на M4-опосредованное ингибирование fEPSP измеряли путем добавления M4-соединения за 20 мин перед добавлением карбахола.

6-OHDA хирургическое повреждение и методики поведенческого тестирования.

Протокол повреждения 6-OHDA (6-гидроксидопаминам).

Самцов крыс линии Sprague-Dawley анестезировали изофлураном и помещали в стереотаксическую раму. За 30 мин до инъекции 6-OHDA крысам вводили дезипрамин (15 мг/кг, внутривенно), чтобы предотвратить попадание токсина в норадренергические клетки. Одностороннее повреждение индуцировали инъекциями 6-OHDA (8 мкг/4 мкл/по месту/на крысу; скорость введения 1 мкл/мин; раствор в 0,9% NaCl, содержащий 0,02% аскорбиновой кислоты) или носителя в левый и правый медиальный пучок переднего мозга по следующим координатам: AP -4,4 мм; L ±1,2 мм; V -7,8 мм относительно брегмы (Paxinos and Watson, 2007). Реабилитация крыс продолжалась в течение 14 дней, и затем тестировали их локомоторную активность, индуцированную новой обстановкой (помещением крысы в новую клетку, 30 мин), и контраверсивное (контралатеральное) ротационное поведение, индуцированное апоморфином (0,2 мг/кг, подкожно).

Критерии отбора экспериментальных животных.

В данное исследование включали только тех крыс, чья активность после введения апоморфина была выше 5 вращений/мин; крыс, которые не удовлетворяли этим критериям, исключали из данного исследования (обычно 20%). Затем поворотливость каждой группы регистрировали один раз в неделю в течение четырех последующих недель.

Локомоторная активность.

Молодых взрослых самцов крыс линии Sprague-Dawley (240-250г) получали из Charles River Laboratories и оценивали с использованием системы Open Field (Kinder Scientific, CA) в светлые периоды цикла свет:темнота (12 ч:12 ч) и тестировали при ярком освещении. Животным позволяли адаптироваться к данным условиям в течение по меньшей мере одной недели до их использования. В день проведения тестирования животным позволяли адаптироваться в тестовой камере в течение по меньшей мере 1 ч и затем перорально вводили нейрокринное соединение, через 30 мин животных помещали в тестовую камеру. Животным позволяли свободно передвигаться в течение 60 мин. Сделанные измерения включали подсчет общего количества прерываний горизонтальных и вертикальных пучков, но не ограничивались ими.

Различные варианты осуществления настоящего изобретения, описанные выше, могут быть комбинированы с получением дополнительных вариантов осуществления изобретения. Все патенты США, публикации заявок на патент США, заявки на патент США, иностранные патенты, заявки на иностранный патент и непатентные публикации, называемые в данном описании и/или перечисленные в информационном листке заявки, включены в данное описание посредством ссылки во всей своей полноте. Аспекты вариантов осуществления настоящего изобретения могут быть модифицированы, при необходимости использования идей различных патентов, заявок и публикаций, с получением других дополнительных вариантов осуществления изобретения.

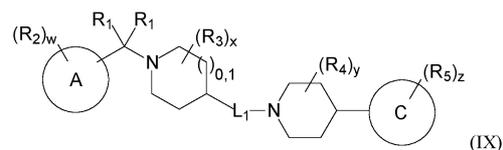
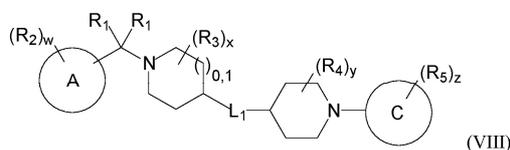
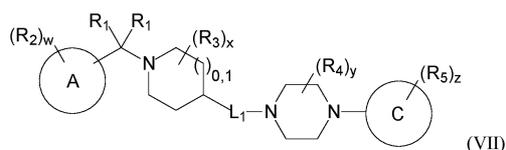
Описание предварительной заявки на патент США № 62/252179, поданной 6 ноября 2015 г., и пред-

варительной заявки на патент США № 62/275708, поданной 1 июня 2016 г., включены в данное описание посредством ссылки во всей своей полноте.

В соответствии с приведенным выше подробным описанием изобретения в варианты осуществления настоящего изобретения могут быть внесены только что упомянутые, а также другие изменения. В общем случае в приведенной ниже формуле изобретения использованные термины не должны быть истолкованы как ограничивающие формулу изобретения до конкретных вариантов осуществления изобретения, раскрытых в описании изобретения и формуле изобретения, а должны быть истолкованы как включающие все возможные варианты осуществления изобретения вместе с эквивалентами в полном объеме, к которым формула изобретения применима. Соответственно, формула изобретения не ограничена данным описанием изобретения.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, имеющее структуру, представленную одной из следующих формул (VII)-(IX):



или его фармацевтически приемлемая соль,

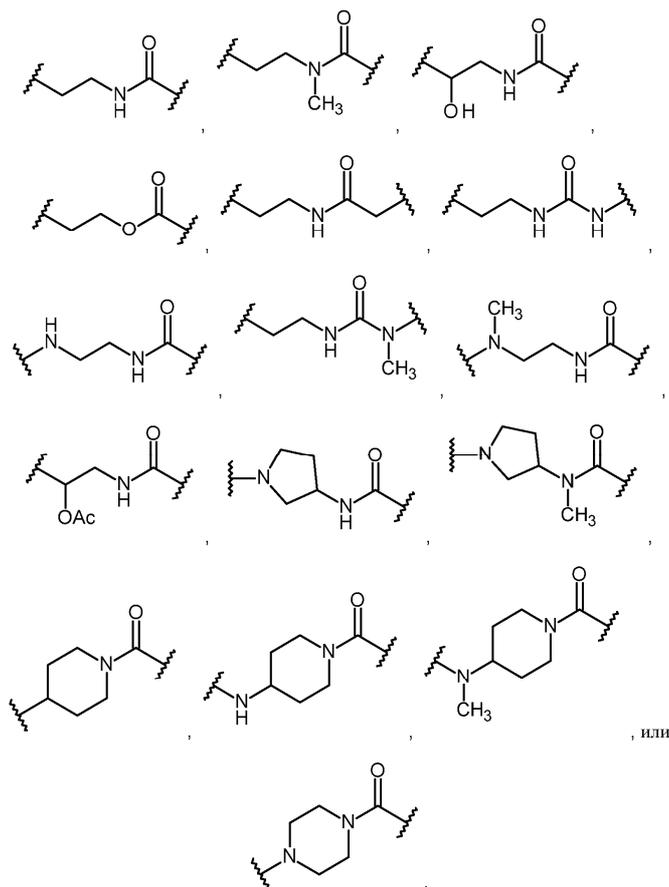
где каждый из A и C независимо представляет собой карбоциклил или гетероциклил;

R<sub>1</sub> представляет собой, в каждом случае, H, C<sub>1-4</sub>алкил, C(=O)OC<sub>1-4</sub>алкил или арил;

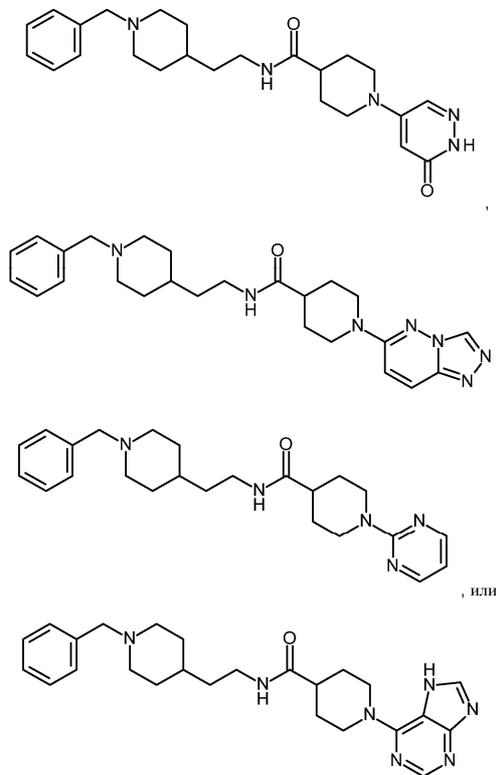
каждый из R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> и R<sub>5</sub> независимо представляет собой -OH, -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1-4</sub>алкил), -N(C<sub>1-4</sub>алкил)<sub>2</sub>, -C≡N, -C(=O)NH<sub>2</sub>, галоген, C<sub>1-4</sub>алкил, C<sub>1-4</sub>алкил-OH, C<sub>1-4</sub>галогеналкил, C<sub>1-4</sub>алкокси или C<sub>1-4</sub>галогеналкокси;

каждый из w, x, y и z независимо имеет значение 0, 1, 2 или 3;

L<sub>1</sub> представляет собой:



при условии, что соединение не является:

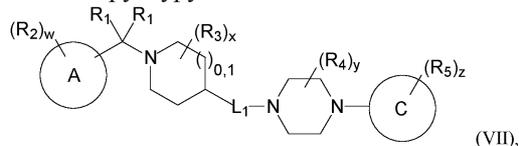


где каждый карбоциклл представляет собой ароматический или неароматический кольцевой радикал, состоящий из 3-18 атомов углерода;

каждый гетероциклл представляет собой 3-18-членный ароматический или неароматический кольцевой радикал, состоящий из 2-12 атомов углерода и 1-6 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из атома азота, кислорода и серы; и

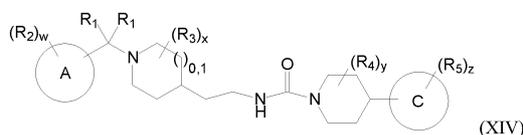
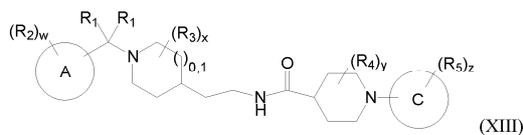
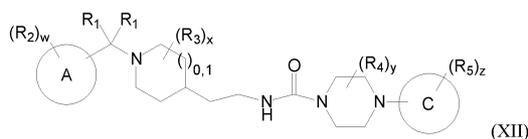
каждый арил представляет собой радикал кольцевой системы, содержащий водород, от 6 до 18 атомов углерода и по меньшей мере одно ароматическое кольцо.

2. Соединение по п.1, имеющее структуру:



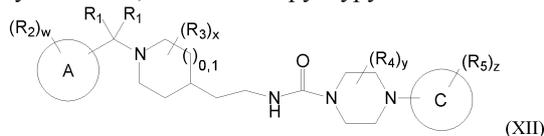
или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение по п.1, имеющее структуру, представленную одной из следующих формул (XII)-(XIV):



или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Соединение по любому из пп.1-3, имеющее структуру:



или его фармацевтически приемлемая соль.

5. Соединение по любому из пп.1-4, в котором R<sub>1</sub> в обоих случаях представляет собой H.

6. Соединение по любому из пп.1-4, в котором R<sub>1</sub> представляет собой <sup>2</sup>H в обоих случаях.

7. Соединение по любому из пп.1-4, в котором один R<sub>1</sub> представляет собой H и другой R<sub>1</sub> представляет собой метил.

8. Соединение по любому из пп.1-4, в котором R<sub>1</sub> в обоих случаях представляет собой метил.

9. Соединение по любому из пп.1-8, в котором A представляет собой ароматический карбоцикл.

10. Соединение по любому из пп.1-8, в котором A представляет собой арил.

11. Соединение по любому из пп.1-8, в котором A представляет собой фенил или нафтил.

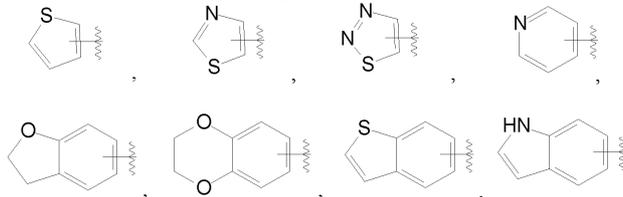
12. Соединение по любому из пп.1-8, в котором A представляет собой фенил.

13. Соединение по любому из пп.1-8, в котором A представляет собой неароматический карбоцикл.

14. Соединение по любому из пп.1-8, в котором A представляет собой циклогексил.

15. Соединение по любому из пп.1-8, в котором A представляет собой ароматический гетероцикл.

16. Соединение по любому из пп.1-8, в котором A представляет собой одну из следующих групп:



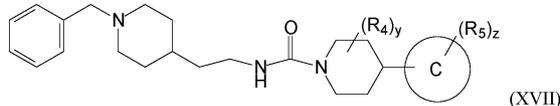
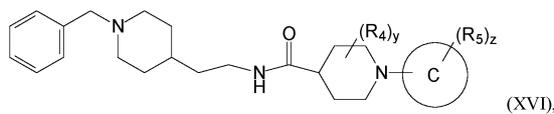
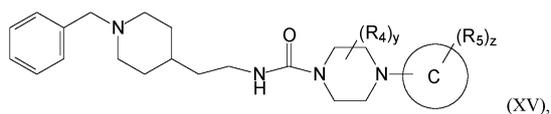
17. Соединение по любому из пп.1-16, в котором w имеет значение 0 и R<sub>2</sub> отсутствует.

18. Соединение по любому из пп.1-16, в котором w имеет значение 1, 2 или 3 и R<sub>2</sub> в каждом случае представляет собой -OH, -C≡N, галоген или C<sub>1-4</sub>алкил.

19. Соединение по любому из пп.1-18, в котором x имеет значение 0 и R<sub>3</sub> отсутствует.

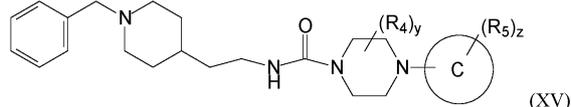
20. Соединение по любому из пп.1-18, в котором x имеет значение 1 или 2 и R<sub>3</sub> в каждом случае представляет собой -OH или C<sub>1-4</sub>алкил-OH.

21. Соединение по п.1, которое имеет структуру, представленную одной из следующих формул (XV)-(XVII):



или его фармацевтически приемлемая соль.

22. Соединение по п.21, имеющее структуру:



или его фармацевтически приемлемая соль.

23. Соединение по любому из пп.1-22, в котором  $u$  имеет значение 0 и  $R_4$  отсутствует.

24. Соединение по любому из пп.1-22, в котором  $u$  имеет значение 1 и  $R_4$  представляет собой метил.

25. Соединение по любому из пп.1-22, в котором  $u$  имеет значение 2 и  $R_4$  в обоих случаях представляет собой метил.

26. Соединение по любому из пп.1-25, в котором  $C$  представляет собой ароматический карбоцикл или гетероцикл.

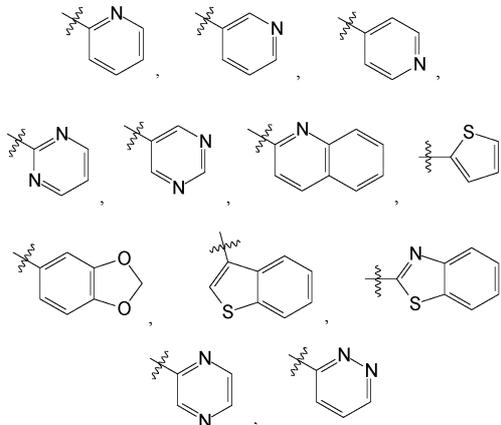
27. Соединение по любому из пп.1-25, в котором  $C$  представляет собой ароматический карбоцикл.

28. Соединение по любому из пп.1-25, в котором  $C$  представляет собой арил.

29. Соединение по любому из пп.1-25, в котором  $C$  представляет собой фенил.

30. Соединение по любому из пп.1-25, в котором  $C$  представляет собой ароматический гетероцикл.

31. Соединение по любому из пп.1-25, в котором  $C$  представляет собой одну из следующих групп:



32. Соединение по любому из пп.1-31, в котором  $z$  имеет значение 0 и  $R_5$  отсутствует.

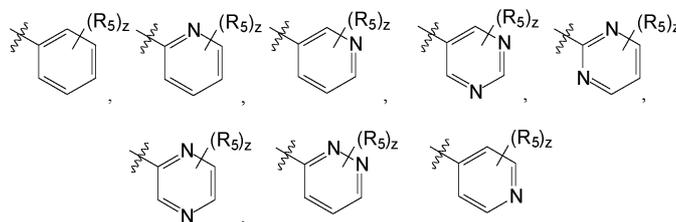
33. Соединение по любому из пп.1-31, в котором  $z$  имеет значение 1, 2 или 3 и каждый присутствующий  $R_5$  независимо представляет собой  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_{1-4}алкил)$ ,  $-N(C_{1-4}алкил)_2$ ,  $-C\equiv N$ , галоген,  $C_{1-4}алкил$ ,  $C_{1-4}алкил-OH$ ,  $C_{1-4}галогеналкил$ ,  $C_{1-4}алкокси$  или  $C_{1-4}галогеналкокси$ .

34. Соединение по п.21 или 22, где  $u$  имеет значение 0.

35. Соединение по п.21 или 22, где  $u$  имеет значение 1 или 2 и  $R_4$  в каждом случае представляет собой  $C_{1-4}алкил$ .

36. Соединение по п.21 или 22, где  $u$  имеет значение 1 или 2 и  $R_4$  в каждом случае представляет собой метил.

37. Соединение по любому из пп.21, 22 и 34-36, где  $C(R_5)_z$  представляет собой одну из следующих групп:



38. Соединение по п.37, в котором  $z$  имеет значение 0 и  $R_5$  отсутствует.
39. Соединение по п.37, в котором  $z$  имеет значение 1, 2 или 3 и каждый присутствующий  $R_5$  независимо представляет собой  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_{1-4}алкил)$ ,  $-N(C_{1-4}алкил)_2$ ,  $-C\equiv N$ , галоген,  $C_{1-4}алкил$ ,  $C_{1-4}алкил-OH$ ,  $C_{1-4}галогеналкил$ ,  $C_{1-4}алкокси$  или  $C_{1-4}галогеналкокси$ .
40. Соединение по п.1, причем соединение представляет собой (2R,6R)-N-[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-2,6-диметил-4-[5-(трифторметил)пиримидин-2-ил]пиперазин-1-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль.
41. Соединение по п.1, причем соединение представляет собой (2S,6R)-N-[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(5-цианопиримидин-2-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль.
42. Соединение по п.1, причем соединение представляет собой (2R,6R)-N-[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(5-цианопиримидин-2-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль.
43. Соединение по п.1, причем соединение представляет собой (2R)-N-[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-2-метил-4-[5-(трифторметил)пиримидин-2-ил]пиперазин-1-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль.
44. Соединение по п.1, причем соединение представляет собой (2R,6R)-N-[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-2,6-диметил-4-[5-(трифторметил)пиперазин-2-ил]пиперазин-1-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль.
45. Соединение по п.1, причем соединение представляет собой (2R)-N-[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-(3-циано-5-фторфенил)-2-метилпиперазин-1-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль.
46. Фармацевтическая композиция для лечения заболеваний, опосредованных активностью мускаринового рецептора 4 (M4), содержащая соединение по любому из пп.1-45 и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.
47. Применение соединения по любому из пп.1-45 для лечения заболевания или расстройства опосредованного активностью мускаринового рецептора 4 (M4).
48. Применение соединения по любому из пп.1-45 для лечения или предупреждения неврологического заболевания или расстройства.
49. Применение соединения по любому из пп.1-45 для лечения или предупреждения неврологического заболевания или расстройства, выбранного из группы, состоящей из болезни Альцгеймера, деменции с тельцами Леви и когнитивных расстройств, ассоциированных с шизофренией; болезни Паркинсона, паркинсонизма, вызванного приемом лекарств, дискинезии, дистонии, хореи, дискинезии, вызванной приемом леводопы, церебрального паралича, прогрессирующего супрануклеарного паралича и болезни Гентингтона.

