

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 040620

(13) B1

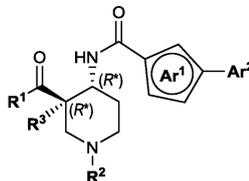
(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

- | | | |
|---------------------------------------|---------------|-------------------------------|
| (45) Дата публикации и выдачи патента | (51) Int. Cl. | <i>C07D 413/14</i> (2006.01) |
| 2022.07.06 | | <i>A61K 31/4545</i> (2006.01) |
| (21) Номер заявки | | <i>A61K 31/506</i> (2006.01) |
| 202091262 | | <i>A61P 29/00</i> (2006.01) |
| (22) Дата подачи заявки | | <i>A61P 35/00</i> (2006.01) |
| 2017.07.27 | | <i>A61P 43/00</i> (2006.01) |

(54) ПИПЕРИДИНОВЫЕ МОДУЛЯТОРЫ РЕЦЕПТОРОВ CXCR7

- | | |
|----------------------------|-----------------------|
| (31) PCT/EP2016/068052 | (56) WO-A1-2014191929 |
| (32) 2016.07.28 | WO-A1-2016087370 |
| (33) EP | WO-A1-2013084241 |
| (43) 2020.08.13 | WO-A1-2016040515 |
| (62) 201990388; 2017.07.27 | WO-A1-2005026149 |
| | WO-A1-2006087543 |
- (71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ИДОРСИЯ ФАРМАСЬЮТИКЛЗ ЛТД
(CH)
- (72) Изобретатель:
Айссауи Хамед, Герри Филипп,
Леамбр Франсуа, Потье Жюльен,
Пузоль Летиция, Рихард-Бильдштайн
Сильвия, Юань Шугуан (CH)
- (74) Представитель:
Веселицкий М.Б., Веселицкая И.А.,
Кузенкова Н.В., Каксис Р.А., Белоусов
Ю.В., Куликов А.В., Кузнецова Е.В.,
Соколов Р.А., Кузнецова Т.В. (RU)

- (57) Изобретение относится к пиперидиновым производным формулы (I)



Формула (I),

где Ar¹, Ar², R¹, R² и R³ имеют значения, указанные в описании, к их получению, к их фармацевтически приемлемым солям и к их применению в качестве фармацевтических препаратов, к фармацевтическим композициям, которые содержат одно или несколько соединений формулы (I), и в особенности к их применению в качестве модуляторов рецепторов CXCR7.

B1

040620

040620

B1

Изобретение относится к новым пиперидиновым производным формулы (I), которые являются пригодными в качестве лекарственных средств, которые являются модуляторами CXCL11/CXCL12 рецептора CXCR7, и к связанным с ними аспектам, включая способы получения соединений формулы (I), фармацевтическим композициям, содержащим одно или несколько соединений формулы (I) и к применению соединений формулы (I) в качестве модуляторов CXCL11/CXCL12 рецептора CXCR7. Изобретение также относится к соединениям формулы (I) и их применению в качестве лекарственных средств в комбинации с одним или несколькими терапевтическими средствами и/или радиотерапией и/или целевой терапией для лечения злокачественных новообразований (особенно опухолей головного мозга, в том числе злокачественных глиом, мультиформных глиобластом; нейробластом; рака поджелудочной железы, в том числе аденокарциномы поджелудочной железы/протоковой аденокарциномы поджелудочной железы; рака желудочно-кишечного тракта, в том числе карциномы толстой кишки, гепатоцеллюлярной карциномы; саркомы Капоши; лейкозов, в том числе Т-клеточного лейкоза взрослых; лимфом; рака легкого; рака молочной железы; рабдомиосарком; рака предстательной железы; плоскоклеточного рака пищевода; плоскоклеточной карциномы полости рта; рака эндометрия; карциномы щитовидной железы, в том числе папиллярной карциномы щитовидной железы; метастатических раков; легочных метастаз; рака кожи, в том числе меланомы и метастатической меланомы; рака мочевого пузыря; множественных миелом; остеосарком; раковых образований головы и шеи; и рака почки, в том числе светлоклеточного рака почки, метастатического светлоклеточного рака почки).

Рецепторы хемокинов представляют собой группу рецепторов сопряженных с G-белком (GPCR), которые связывают пептидные хемокиновые лиганды с высокой аффинностью. Основная функция хемокиновых рецепторов заключается в том, чтобы направлять миграцию лейкоцитов в лимфоидные органы и ткани в состоянии покоя и во время воспаления, а также была признана роль определенных хемокиновых рецепторов в отношении негематопоэтических клеток и их клеток-предшественников.

CXCR7 (также известный под названием ACKR3, также известный под названием RDC1, также известный под названием CMKOR1, также известный под названием GPR159) содержит два известных хемокиновых лиганда: CXCL12 (также известный под названием стромальный клеточный фактор 1, SDF-1; также известный под названием фактор роста пре-B-клеток, PBSF) и CXCL11 (также известный под названием 1-TAC, также известный под названием INF-у-индуцибельная Т-клетка, хемоаттрактант).

Стромальный хемоаттрактант CXCL12 участвует в иммунологическом контроле и регулировании воспалительных ответов. CXCL12 секретируется стромальными клетками костного мозга, эндотелиальными клетками, клетками сердца, скелетных мышц, печени, мозга, почек, паренхимы и играет существенную роль в пролиферации стволовых клеток, выживании и хоминге гематопоэтических клеток-предшественников в костный мозг (Rankin SM et al.; Chemokine and adult bone marrow stem cells; Immunol. Lett. 2012, 145(1-2):47-54). CXCL12 также рекрутирует полученные из костного мозга клетки-предшественники в места образования сосудистой сети. Кроме того, он играет важную роль в канцерогенезе. CXCL12 способствует привлечению эндотелиальных клеток-предшественников и супрессорных клеток миелоидного происхождения к местам локализации опухоли, а также к другим клеткам костного мозга. Кроме того, CXCL12 регулирует ангиогенез/васкулогенез, связанный с прогрессированием опухоли, и играет ключевую роль в посеве циркулирующих опухолевых клеток в метастатические участки. Помимо хемотактических функций, CXCL12, как было указано, регулирует пролиферацию, подвижность и выживание опухолевых клеток (Kryczek I. et al.; CXCL12 and vascular endothelial growth factor synergistically induce neoangiogenesis in human ovarian cancers; Cancer Res. 2005, 65(2):465-72; Teicher B.A. et al.; CXCL12 (SDF-1)/CXCR4 pathway in cancer; Clin. Can. Res. 2010, 16(11):2927-31; Domanska U.M. et al.; A review on CXCR4/CXCL12 axis in oncology: no place to hide; European J of cancer. 2013, 49(1):219-30).

В дополнение к CXCR7, CXCL12 связывает и активирует CXCR4 (также известный под названием фузин, также известный под названием лейкоцитарный рецептор с семью трансмембранными доменами; LESTR, также известный под названием D2S201E, также известный под названием 7-сегментный трансмембранный рецептор, также известный под названием HM89, также известный под названием липополисахарид-ассоциированный белок 3; 1ар3, также известный под названием LPS-ассоциированный белок 3), тогда как CXCL11 связывает и активирует CXCR3 (также известный под названием GPR9, также известный под названием CD 183).

Таким образом, взаимодействие CXCR7 и его лигандов CXCL12 и CXCL11 (далее именуемое осью CXCR7) участвует в направлении рецептор-несущих клеток в определенные места в организме, в частности в места воспаления, иммунного повреждения и иммунной дисфункции, а также связано с повреждением тканей, индукцией апоптоза, ростом клеток и ангиостазом. CXCR7 и его лиганды активируются и экспрессируются на высоком уровне в различных патологических ситуациях, включая рак, аутоиммунные нарушения, воспаление, инфекцию, отторжение трансплантата, фиброз и нейродегенерацию.

Злокачественные новообразования входят в число основных причин смерти во всем мире. Опухоли состоят из аномально пролиферирующих злокачественных раковых клеток, а также из функционально поддерживающего микроокружения. Это микроокружение опухоли состоит из сложного набора клеток, компонентов внеклеточного матрикса и сигнальных молекул и обусловлено измененной связью между стромальными и опухолевыми клетками. Увеличиваясь в размере, опухоли вызывают выработку разно-

образных факторов, которые могут помочь опухоли расти, такие как ангиогенные факторы (способствующие вращанию кровеносных сосудов) или которые могут помочь избежать атаки иммунного ответа хозяина. CXCL12 является таким ангиогенным и иммуномодулирующим фактором, продуцируемым в опухолях.

Модуляторы CXCR7 в соответствии с данным изобретением могут быть полезны отдельно или в комбинации при злокачественных новообразованиях, где экспрессия CXCL11/CXCL12 рецептора CXCR7 коррелирует с прогрессированием заболевания при злокачественных новообразованиях (в частности, при раке поджелудочной железы, аденокарциноме поджелудочной железы, раке молочной железы, гормонорезистентном раке предстательной железы, почечно-клеточном раке, раке шейки матки, внутриэпителиальной неоплазии шейки матки, папиллярной карциноме щитовидной железы, раке мочевого пузыря, саркоме Юинга, раке толстой кишки, злокачественных новообразованиях толстой кишки, раке легкого, аденокарциноме легкого, мелкоклеточном раке легкого, менингиомах, лимфоме MALT-типа, плоскоклеточной карциноме кожи, нейроэндокринных опухолях, раке носоглотки, мультиформной глиобластоме, астроцитомах, глиомах, гепатоцеллюлярной карциноме, эстроген-рецептор-положительном раке молочной железы, остеосаркоме, раке желчного пузыря, опухолях почек и почечно-клеточном раке). CXCR7 также экспрессируется при лейкомиях, аденокарциномах, метастазах в мозг, множественных миеломах, раковых образованиях головы и шеи, первичной меланоме кожи, меланоме, метастатической меланоме, рабдомиосаркоме, аденоме гипофиза, плоскоклеточной карциноме полости рта, опухолях ротовой полости, лимфоплазмоцитарной лимфоме, Т-клеточном лейкозе взрослых, опухолях головного мозга, плоскоклеточном раке пищевода, раке пищевода, карциноме яичника, лимфоме, вирус-индуцированных опухолях, оториноларингологическом новообразовании, лимфоме Беркитта, раке Ходжкина, раке щитовидной железы, плоскоклеточном раке шейки матки, раке эндометрия, нейробластоме, раке желудочно-кишечного тракта, лимфопролиферативном заболевании, остром миелоидном лейкозе, остром лимфолейкозе, раке желудочно-кишечного тракта, опухолях оболочки нерва и хориокарциноме, злокачественной мезотелиоме плевры, неврилемном, менингиоме, диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфоме, лейкоплакии полости рта, саркоме Капоши и альвеолярной рабдомиосаркоме (для ознакомления см. Sun et al.; CXCL12/CXCR4/CXCR7 Chemokine Axis and Cancer Progression; Cancer Metastasis Rev. 2010, 29(4), 709-722).

Данные модуляторы CXCR7 могут быть полезны, по отдельности или в комбинации, при заболеваниях, где было доказано, что модуляция CXCR7 с использованием миРНК, РНК-шпильки, микроРНК, сверхэкспрессии, CXCR7-нокаутных животных, агонистов CXCR7, антагонистов CXCR7, антител или нанотел изменяет рост опухоли в экспериментальных моделях заболеваний в качестве отдельно взятых средств или в сочетании с цитотоксическим лечением, в том числе, среди прочего, гепатоцеллюлярной карциномы (Xue T.C. et al.; Down-regulation of CXCR7 inhibits the growth and lung metastasis of human hepatocellular carcinoma cells with highly metastatic potential; Exp. Ther. Med. 2012, 3(1): 117-123; Zheng et al.; Chemokine receptor CXCR7 regulates the invasion, angiogenesis and tumor growth of human hepatocellular carcinoma cells; Journal of Experimental and Clinical Cancer Research. 2010, 11;29:31), саркоме Капоши (Raggio C. et al.; Novel cellular genes essential for transformation of endothelial cells by Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus; Cancer Res. 2005, 65(12):5084-95), Т-клеточного лейкоза (Jin Z. et al.; CXCR7 is inducible by HTLV-1 Tax and promotes growth and survival of HTLV-1-infected T cells; Int. J. Cancer. 2009, 125(9):2229-35), лимфомы (Burns J.M. et al.; A novel chemokine receptor for SDF-1 and I-TAC involved in cell survival, cell adhesion, and tumor development; J. Exp. Med. 2006, 203(9):2201-13), карциномы легкого, рака молочной железы (Miao Z. et al.; CXCR7 (RDC1) CXCR7 (RDC1) promotes breast and lung tumor growth in vivo and is expressed on tumor-associated vasculature. PNAS. 2007, 104(40): 15735-40), рабдомиосаркомы (Grymula K. et al.; Overlapping and distinct role of CXCR7-SDF-1/ITAC and CXCR4-SDF-1 axes in regulating metastatic behavior of human rhabdomyosarcomas; Int. J. cancer. 2010, 127(11):2554-68), рака предстательной железы (Wang J. et al.; The role of CXCR7/RDC1 as a chemokine receptor for CXCL12/SDF-1 in prostate cancer; J. Biol. Chem. 2008, 283(7):4283-94), рака поджелудочной железы (Shakir M. et al.; The chemokine receptors CXCR4/CXCR7 and their primary heterodimeric ligands CXCL12 and CXCL12/high mobility group box 1 in pancreatic cancer growth and development: finding flow; Pancreas. 2015, 44(4):528-34), плоскоклеточного рака пищевода (Zhou S.M. et al.; miR-100 suppresses the proliferation and tumor growth of esophageal squamous cancer cells via targeting CXCR7; Oncol Rep. 2016, 35(6):3453-9), рака эндометрия (Long P. et al.; Inhibition of CXCR4 and CXCR7 for reduction of cell proliferation and invasion in human endometrial cancer; Tumour Biol. 2016, 37(6):7473-80), папиллярной карциномы щитовидной железы (Zhang H. et al.; The chemokine receptor CXCR7 is a critical regulator for the tumorigenesis and development of papillary thyroid carcinoma by inducing angiogenesis in vitro and in vivo; Tumour Biol. 2016, 37(2):2415-23), плоскоклеточной карциномы полости рта (Chen N. et al.; CXCL12-CXCR4/CXCR7 axis contributes to cell motilities of oral squamous cell carcinoma; Tumour Biol. 2016, 37(1):567-75), легочных метастаз (Goguet-Surmenian et al.; CXCR7-mediated progression of osteosarcoma in the lungs.; Br J Cancer. 2013, 109(6):1579-85), меланомы (McConnell A.T. et al.; The prognostic significance and impact of the CXCR4/CXCR7/CXCL12 axis in primary cutaneous melanoma; Br. J. Dermatol. 2016, doi: 10.1111/bjd. 14720), рака мочевого пузыря (Liu L. et al.; Decreased expression of miR-430 promotes the development of bladder cancer via the upregula-

tion of CXCR7; *Mol. Med. Rep.* 2013, 8(1): 140-6), плазмоцитомы (Azab A.K. et al.; CXCR7-dependent angiogenic mononuclear cell trafficking regulates tumor progression in multiple myeloma; *Blood.* 2014, 124(12): 1905-14), остеосаркомы (Zhang Y. et al.; Knockdown of CXCR7 inhibits proliferation and invasion of osteosarcoma cells through inhibition of the PI3K/Akt and β -arrestin pathways; *Oncol. Rep.* 2014, 32(3):965-72), рака толстой кишки (Wang H.X. et al.; Role of CXC chemokine receptor type 7 in carcinogenesis and lymph node metastasis of colon cancer; *Mol. Clin. Oncol.* 2015, 3(6):1229-1232), астроцитомы 4 степени (Walters M.J. et al.; Inhibition of CXCR7 extends survival following irradiation of brain tumours in mice and rats; *Br. J. Cancer.* 2014, 110(5): 1179-88), раковых образований головы и шеи (Maussang D. et al.; Llama-derived single variable domains (nanobodies) directed against chemokine receptor CXCR7 reduce head and neck cancer cell growth in vivo; *J. Biol. Chem.* 2013, 288(41):29562-72), нейробластомы (Lieberman J. et al.; Involvement of the CXCR7/CXCR4/CXCL12 axis in the malignant progression of human neuroblastoma; *Plos One.* 2012, 7(8):e43665) и глиобластомы (Liu Y.; Targeting chemokine receptor CXCR7 inhibits glioma cell proliferation and mobility; *Anticancer Res.* 2015, 35(1):53-64; Walters M.J. et al.; Inhibition of CXCR7 extends survival following irradiation of brain tumours in mice and rats; *Br. J. Cancer.* 2014, 110(5): 1179-88; Ebsworth K. et al.; The effect of the CXCR7 inhibitor CCX662 on survival in the ENU rat model of glioblastoma; *J. Clin. Oncol.* 2012, 30(15):e13580); для того, чтобы преобразовать опухолеассоциированные кровеносные сосуды (Miao Z. et al.; CXCR7 (RDC1) promotes breast and lung tumor growth in vivo and is expressed on tumor-associated vasculature. *PNAS.* 2007, 104(40): 15735-40); уменьшить посев опухолевых клеток (Grymula K. et al.; Overlapping and distinct role of CXCR7-SDF-1/ITAC and CXCR4-SDF-1 axes in regulating metastatic behavior of human rhabdomyosarcomas; *Int. J. Cancer.* 2010, 127(11):2554-68); регулировать миграцию лейкоцитов (Berahovich R.D. et al.; Endothelial expression of CXCR7 and the regulation of systemic CXCL12 levels; *Immunology.* 2014, 141(1):111-22); уменьшить клинические показатели ревматоидного артрита у мышей с коллаген-индуцированным артритом (Watanabe K. et al.; Pathogenic role of CXCR7 in rheumatoid arthritis; *Arthritis Rheum.* 2010, 62(11):3211-20); уменьшить клиническую тяжесть экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита, влияющего на инфильтрацию лейкоцитов и хемотаксис микроглии (Cruz-Orengo L. et al.; CXCR7 antagonism prevents axonal injury during experimental autoimmune encephalomyelitis as revealed by in vivo axial diffusivity; *J. Neuroinflammation.* 2011, 6: 8:170; Bao J. et al.; CXCR7 suppression modulates microglial chemotaxis to ameliorate experimentally-induced autoimmune encephalomyelitis; *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2016 Jan 1; 469(1): 1-7); снизить активность заболевания экспериментальным аутоиммунным невритом (Brunn A. et al.; Differential effects of CXCR4-CXCL12- and CXCR7-CXCL12-mediated immune reactions on murine P0106-125 -induced experimental autoimmune neuritis; *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 2013, 39(7):772-87); способствовать ремиелинизации на купризонной модели, способствуя созреванию олигодендроглиальной клетки (Williams J.L. et al.; Targeting CXCR7/ACKR3 as a therapeutic strategy to promote remyelination in the adult central nervous system; *J. Exp. Med.* 2014, 5; 211(5):791-9; Gottle P. et al.; Activation of CXCR7 receptor promotes oligodendroglial cell maturation; *Ann. Neurol.* 2010, 68(6):915-24); аттенуировать вызванную гипоксией хроническую легочную гипертензию (Sartina E. et al.; Antagonism of CXCR7 attenuates chronic hypoxia-induced pulmonary hypertension; *Pediatr. Res.* 2012, 71(6):682-8); вызывать анксиолитическое поведение (Ikeda Y. et al.; Modulation of circadian glucocorticoid oscillation via adrenal opioid-CXCR7 signaling alters emotional behaviour; *Cell.* 2013, 5; 155(6): 1323-36); запустить ангиокринную реакцию, чтобы инициировать регенерацию печени и устранить фиброз, чтобы способствовать заживлению альвеолярного отростка и уменьшить фиброз легких (Cao Z. et al.; Targeting of the pulmonary capillary vascular niche promotes lung alveolar repair and ameliorates fibrosis; *Nat. Med.* 2016; 22(2): 154-62); ограничить атеросклероз, уменьшая миграцию макрофагов (Zhao D. et al.; Pioglitazone Suppresses CXCR7 Expression To Inhibit Human Macrophage Chemotaxis through Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ ; *Biochemistry.* 2015, 17; 54(45):6806-14; Ma W. et al.; Atorvastatin inhibits CXCR7 induction to reduce macrophage migration. *Biochem. Pharmacol.* 2014, 1; 89(1):99-108); и улучшить благоприятные эффекты лечения на основе мезенхимальных стволовых клеток для лечения почечной ишемии/реперфузионного повреждения (Liu H. et al.; The role of SDF-1-CXCR4/CXCR7 axis in the therapeutic effects of hypoxia-preconditioned mesenchymal stem cells for renal ischemia/reperfusion injury; *Plos One.* 2012, 7(4):e34608).

Кроме того, было предположено, что CXCR7 участвует в миграции стволовых клеток сердца (Chen D. et al.; Crosstalk между SDF-1/CXCR4 and SDF-1/CXCR7 in cardiac stem cell migration; *Sci Rep.* 2015, 5:16813), хронической васкулопатии аллотрансплантата (Thomas M.N. et al.; SDF-1/CXCR4/CXCR7 is pivotal for vascular smooth muscle cell proliferation and chronic allograft vasculopathy; *Transpl. Int.* 2015, 28(12): 1426-35), воспалительных заболеваниях кишечника (Werner L. et al.; Involvement of CXCR4/CXCR7/CXCL12 Interactions in Inflammatory bowel disease; *Theranostics.* 2013, 3(1):40-6), хроническом риносинусите (Patadia M. et al.; Evaluation of the presence of B-cell attractant chemokines in chronic rhinosinusitis; *Am. J. Rhinol. Allergy.* 2010, 24(1): 11-6), заболеваниях сосудов легких человека (Rafii S. et al.; Platelet-derived SDF-1 primes the pulmonary capillary vascular niche to drive lung alveolar regeneration; *Nat. Cell Biol.* 2015, 17(2): 123-36) и развитии тяжелой преэклампсии (Lu J. et al.; CXCR4, CXCR7, and CXCL12 are associated with trophoblastic cells apoptosis and linked to pathophysiology of severe preeclampsia.; *Exp. Mol. Pathol.* 2016, 100(1): 184-91). В дополнение к вышеупомянутым заболеваниям модулятору

CXCR7 могут быть полезны при лечении отторжения почечного аллотрансплантата, системной красной волчанки, остеоартрита, заболеваний сосудов легких, острой почечной недостаточности, ишемии, хронического отторжения аллотрансплантата, острого коронарного синдрома, поврежденной центральной нервной системы; гиперлипидемии, трансплантации кроветворных стволовых клеток, ишемии головного мозга, гипертензии, легочной гипертензии, Шига-токсин-связанного гемолитико-уремического синдрома, ВИЧ/СПИД; острого повреждения легких, астмы, цирроза, стресс-опосредованных расстройств, пролиферативной диабетической ретинопатии, вирусного энцефалита Западного Нила, повреждения сосудов и фиброза легких.

Механистически, недавние исследования предоставили все больше доказательств того, что активация пути CXCL12 является потенциальным механизмом устойчивости опухоли как к традиционной терапии, так и к биологическим агентам посредством множества дополнительных действий: (i) путем прямого стимулирования выживания раковых клеток, инвазии и фенотипа стволовых клеток рака и/или опухоль-инициирующих клеток; (ii) путем рекрутинга "дистальной стромы" (то есть клеток, происходящих из миелоидного костного мозга) для облегчения иммуносупрессии, рецидива опухоли и метастазирования; и (iii) путем прямого или паракринного стимулирования ангиогенеза (Duda DG et al. CXCL12 (SDF1alpha)-CXCR4/CXCR7 pathway inhibition: an emerging sensitizer for anticancer therapies?; Clin. Cancer Res; 2011, 17(8); 2074-80) недавно обсуждались доклинические и клинические данные, которые подтверждают потенциальное использование анти-CXCL12 агентов, в том числе модуляторы CXCR7, в качестве сенситизаторов к доступным в настоящее время методам лечения рака. Кроме того, усиление экспрессии CXCR7 на эндотелии, видимо, является критическим для воспалительной инфильтрации при аутоиммунных заболеваниях. CXCL12 и CXCL11 являются ключевыми лигандами в иммуновоспалительной реакции: (i) воздействуя на миграцию клеток, на адгезию клеток и выживание клеток (Kumar R. et al.; CXCR7 mediated G α independent activation of ERK and Akt promotes cell survival and chemotaxis in T cells; Cell Immunol. 2012, 272(2):230-41); (ii) путем управления дифференциацией и поляризацией клетки, то есть макрофагами (Ma W. et al.; Atorvastatin inhibits CXCR7 induction to reduce macrophage migration. Biochem. Pharmacol. 2014, 1; 89(1):99-108), CD4+T cells/Zohar Y. et al.; CXCL11-dependent induction of FOXP3-negative regulatory T cells suppresses autoimmune encephalomyelitis; J. Clin. Invest. 2014, 124(5):2009-22), олигодендроцитами-предшественниками (Gottle P. et al.; Activation of CXCR7 receptor promotes oligodendroglial cell maturation; Ann. Neurol. 2010, 68(6):915-24); (iii) участвуя в процессах хоминга (Lewellis S.W. et al.; Precise SDF1-mediated cell guidance is achieved through ligand clearance and microRNA-mediated decay. J. Cell Biol. 2013, 4; 200(3):337-55). Следовательно, таргетинг CXCR7 и, таким образом, регулирование содержания его лигандов будет играть решающую роль в патогенезе широкого спектра аутоиммунных и воспалительных заболеваний. Sanchez-Martin et al (Sanchez-Martin et al.; CXCR7 impact on CXCL12 biology and disease; Trends Mol. Med. 2013, 19(1): 12-22) недавно обсуждали нарушение регуляции CXCR7 при заболевании и подчеркивали тот факт, что этот рецептор является привлекательной терапевтической мишенью для лечения аутоиммунных заболеваний и воспаления.

Таким образом, данные антагонисты CXCR7 могут быть полезны отдельно или в комбинации с одним или несколькими терапевтическими средствами и/или химиотерапией, и/или радиотерапией, и/или иммунотерапией; в частности в сочетании с химиотерапией, радиотерапией, ингибиторами EGFR, ингибиторами ароматазы, иммунотерапией, такой как, в частности, блокада PD1 и/или PDL1 и/или блокада CTLA4, или другими целевыми терапиями; для предупреждения/профилактики или лечения раковых заболеваний, таких как карциномы; аденокарциномы; нейроэндокринные опухоли; рак кожи, в том числе меланома и метастатическая меланома; рак легких, в том числе немелкоклеточный рак легких; метастатический рак; легочные метастазы; рак мочевого пузыря, включая онкомаркер рака мочевого пузыря; рак уротелия; рак почки, в том числе почечно-клеточный рак; метастатический почечно-клеточный рак, метастатический светлоклеточный рак почки; рак желудочно-кишечного тракта, в том числе карцинома толстой кишки, колоректальная аденома, колоректальная аденокарцинома, колоректальный рак, метастатический колоректальный рак, семейный аденоматозный полипоз (FAP), рак пищевода, плоскоклеточный рак полости рта; рак желудка, рак желчного пузыря, холангиокарцинома, гепатоцеллюлярная карцинома; рак поджелудочной железы, в частности аденокарцинома поджелудочной железы или протоковая (адено)карцинома поджелудочной железы; рак эндометрия; рак яичников; рак шейки матки; нейроblastoma; рак предстательной железы, в том числе кастрационнорезистентный рак предстательной железы; опухоли головного мозга, в том числе метастазы в головной мозг, злокачественные глиомы, мультиформная глиобластома, медуллобластома, менингиомы; рак молочной железы, в том числе трижды негативный рак молочной железы; опухоли полости рта; опухоли носоглотки; торакальный рак; раковые образования головы и шеи; лейкемии, в том числе острый миелоидный лейкоз, острая миелоидная карцинома щитовидной железы, Т-клеточный лейкоз взрослых; тиреоидная карцинома, в том числе папиллярная карцинома щитовидной железы; хориокарцинома; саркома Юинга; остеосаркома; рабдомиосаркома; саркома Капоши; лимфомы, в том числе лимфома Беркитта, лимфома Ходжкина, лимфома MALT-типа; первичная интраокулярная В-клеточная лимфома, множественные миеломы и вирус-индуцированные опухоли; и заболеваний, включающих в себя опосредованные CXCR7 и/или CXCL12 и/или CXCL11 метастазы, хемотаксис, клеточную адгезию, трансэндотелиальную миграцию, пролиферацию клеток и/или

выживание.

В частности, из литературы известна потенциальная роль CXCR7 в опухолях головного мозга, злокачественной глиоме и мультиформной глиобластоме. Модуляторы пути CXCL12, включающие в себя модуляторы CXCR7, были упомянуты в качестве потенциальных терапевтических средств для лечения рака головного мозга в сочетании с химиопрепаратами или радиотерапией. Например, Hattermann et al. (Hattermann et al.; The chemokine receptor CXCR7 is highly expressed in human glioma cells and mediates antiapoptotic effects; *Cancer research* 2010, 70 (8):3299-3308) указывают, что CXCL12 "стимуляция предотвращает апоптоз, вызванный камптотецином и темозоломидом, и что антагонист CXCR7 снижает антиапоптотический эффект CXCL12". Авторы пришли к выводу, что "CXCR7 является функциональным рецептором для CXCL12 при астроцитомах/глиобластомах и опосредует устойчивость к апоптозу, вызванному лекарственными средствами". Кроме того, Hattermann et al. (Hattermann et al.; CXCL12 mediates apoptosis resistance in rat C6 glioma cells; *Oncol. Rep.* 2012, 27: 1348-1352) указывают, что "CXCL12 подавляет антипролиферативный эффект темозоломида". Авторы также указывают, что этот эффект может быть почти полностью устранен специфическим антагонистом CXCR7, "что указывает на то, что антиапоптотический эффект CXCL12 в основном опосредуется через CXCR7". Ebsworth et al (Ebsworth et al.; *Neuro Oncol* (2013) 15 (suppl 3):iii37-iii61. ET-023) указывают, что антагонист CXCR7 значительно продлевает выживаемость при введении в сочетании с радиационной терапией на модели глиобластомы у крыс. Это наблюдение подтверждается другими исследованиями (e.g. Ebsworth K et al.; The effect of the CXCR7 inhibitor CCX662 on survival in the ENU rat model of glioblastoma; *J Clin Oncol.* 2012, 30(15) e13580; Walters MJ et al.; Inhibition of CXCR7 extends survival following irradiation of brain tumours in mice and rats; *Br. J. Cancer.* 2014, 110(5): 1179-88), описывающими, что ингибирование CXCR7 *in vivo* в сочетании с радиотерапией приводит к значительному увеличению времени выживания в другой модели глиобластомы у крыс. Кроме того, Liu S.C et al (Liu S.C. et al.; *Neuro-Oncology* 2014; 16(1):21-28) указывают, что ингибирование CXCL12 после облучения ингибирует рецидив опухоли при аутохтонных опухолях головного мозга у крыс. Liu S.C. et al. (Liu S.C. et al.; Blockade of SDF-1 after irradiation inhibits tumor recurrences of autochthonous brain tumors in rats; *Neuro Oncol.* 2013, 16(1):21-8) также указывают, что ингибирование CXCL12 в модели метастазов в головной мозг после облучения приводит к заметному ингибированию роста опухоли и продлению продолжительности жизни по сравнению с одним только облучением. Calatuzzolo C. et al (Calatuzzolo C. et al.; Expression of the new CXCL12 receptor, CXCR7, in gliomas; *Cancer Biol Ther.* 2011, 11(2), 1-12) описывают в экспериментах *in vitro*, что антагонисты CXCR7 показали полное ингибирование пролиферации глиомы.

В частности, роль CXCR7 в опухолях поджелудочной железы была описана в литературе. Shakir et al. (Shakir M. et al.; The chemokine receptors CXCR4/CXCR7 and their primary heterodimeric ligands CXCL12 and CXCL12/high mobility group box 1 in pancreatic cancer growth and development: finding flow; *Pancreas.* 2015, 44(4):528-34) обнаружили, что CXCR4 и CXCR7 при взаимодействии с CXCL12 активируют нижестоящие протеинкиназы, которые провоцируют более агрессивное поведение. Более того, экспрессия CXCR7 и CXCL12 коррелирует с гистологическими показателями опухолей (Liu Z. et al.; Expression of stromal cell-derived factor 1 and CXCR7 ligand receptor system in pancreatic adenocarcinoma. *World J. Surg. Oncol.* 2014, 12:348). Эти результаты были подтверждены Heinrich E.L. et al. (Heinrich E.L. et al.; Chemokine CXCL12 activates dual CXCR4 and CXCR7-mediated signaling pathways in pancreatic cancer cells; *J. Transl. Med.* 2012, 10:68). Следовательно, модуляторы CXCR7 могут быть полезны при лечении рака поджелудочной железы.

Модуляторы CXCR7 также могут быть полезны при лечении папиллярной карциномы щитовидной железы. Liu Z. et al. (Liu Z. et al.; The involvement of CXCR7 in modulating the progression of papillary thyroid carcinoma; *J. Surg. Res.* 2014, 191(2):379-88) описали, что содержание информационной РНК и белка CXCR7 было заметно повышено при папиллярной карциноме щитовидной железы и коррелировало с прогрессированием опухоли. CXCR7 может регулировать пролиферацию, клеточный цикл, апоптоз, инвазию и экспрессию регуляторных белков клеточного цикла, участвующих в фазовом переходе S-G2. Нокдаун CXCR7 в клетках папиллярной карциномы щитовидной железы подавлял пролиферацию и инвазию клеток, вызывал остановку S-фазы и способствовал апоптозу. Zhang H. et al. также продемонстрировали, что CXCR7 влияет на рост клеток папиллярной карциномы щитовидной железы и участвует в онкогенезе папиллярной карциномы щитовидной железы, вероятно, посредством регуляции ангиогенеза проангиогенным VEGF или IL-8. (Zhang H. et al.; The chemokine receptor CXCR7 is a critical regulator for the tumorigenesis and development of papillary thyroid carcinoma by inducing angiogenesis *in vitro* and *in vivo*; *Tumor Biol.* 2016, 37(2):2415-23). Экспрессия и функция оси CXCR7 при раке щитовидной железы была подтверждена Zhu X et al. (by Zhu X et al.; Expression and function of CXCL12/CXCR4/CXCR7 in thyroid cancer; *Int J Oncol.* 2016, 48(6):2321-9).

Модуляторы CXCR7 также могут быть полезны при лечении рака легких: Используя комбинации гиперэкспрессии и РНК-интерференции, Miao Z. et al (Miao Z. et al.; CXCR7 (RDC1) promotes breast and lung tumor growth *in vivo* and is expressed on tumor-associated vasculature. *PNAS.* 2007, 104(40): 15735-40) установили, что CXCR7 способствует росту опухолей, образованных из клеток рака молочной железы и легких, и увеличивает экспериментальные метастазы в легких. Iwakiri S. et al. (Iwakiri S. et al.; Higher ex-

pression of chemokine receptor CXCR7 is linked to early and metastatic recurrence in pathological stage I nonsmall cell lung cancer; *Cancer*. 2009, 115(11):2580-93) обнаружили, что более высокая экспрессия CXCR7 связана с ранним и метастатическим рецидивом в патологической стадии I немелкоклеточного рака легкого.

Модуляторы CXCR7 также могут быть полезны при лечении гепатоцеллюлярной карциномы: согласно полученным данным, экспрессия CXCR7 увеличивается в тканях гепатоцеллюлярной карциномы. Нокдаун экспрессии CXCR7 значительно ингибировал инвазию клеток гепатоцеллюлярной карциномы, адгезию и ангиогенез. Кроме того, подавление экспрессии CXCR7 приводит к снижению роста опухоли в ксенотрансплантатной модели гепатоцеллюлярной карциномы (Zheng K. et al.; Chemokine receptor CXCR7 regulates the invasion, angiogenesis and tumor growth of human hepatocellular carcinoma cells; *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2010, 29:31). Monnier J. et al. также обнаружили, что в когорте из 408 гепатоцеллюлярных карцином человека, CXCR7 был значительно выше в опухолях по сравнению с нормальными контрольными образцами печени (Monnier J. et al.; CXCR7 is up-regulated in human and murine hepatocellular carcinoma and is specifically expressed by endothelial cells; *Eur. J. Cancer*. 2012, 48(1): 138-48). Иммуногистохимическое окрашивание на срезах гепатоцеллюлярной карциномы человека подтвердило, что экспрессия CXCR7 была значительно выше в раковых тканях. Используя РНК-интерференцию CXCR7 в клеточной линии гепатоцеллюлярной карциномы, Хуе Т.С. et al. обнаружили, что снижение регуляции CXCR7 уменьшало рост опухолей и количество метастазов в легких у голых мышей. Кроме того, матричный мултитканевый блок показал, что ГЦК с высокой экспрессией CXCR7 были склонны к метастазированию в легкие. Снижение регуляции CXCR7 ингибирует рост и метастазирование в легкие клеток гепатоцеллюлярной карциномы человека с высоким метастатическим потенциалом (Хуе Т.С. et al.; Down-regulation of CXCR7 inhibits the growth and lung metastasis of human hepatocellular carcinoma cells with highly metastatic potential; *Exp. Ther. Med.* 2012, 3(1):117-123).

Модуляторы CXCR7 также могут быть полезны при лечении метастатического рака толстой кишки: Guillemot et al. (Guillemot et al.; CXCR7 receptors facilitate the progression of colon carcinoma within lung not within liver; *Br. J. Cancer*. 2012, 107(12): 1944-9) обнаружили, что после инъекции клеток колоректального рака у мышей, получавших антагонисты CXCR7, наблюдалось значительное уменьшение метастазов в легких. Wang HX et al изучили экспрессию CXCR7 в образце рака толстой кишки и обнаружили, что содержание CXCR7 было значительно выше в опухолях толстой кишки по сравнению с таковыми в нормальной ткани толстой кишки. Кроме того, в метастатических опухолях лимфатических узлов толстой кишки наблюдалась значительно более высокая экспрессия CXCR7 по сравнению с неметастатическими опухолями (Wang H.X. et al.; Role of CXCR7 chemokine receptor type 7 in carcinogenesis and lymph node metastasis of colon cancer; *Mol. Clin. Oncol.* 2015, 3(6):1229-1232).

Модуляторы CXCR7 также могут быть полезны при лечении раковых образований головы и шеи: Нанотело, направленное против CXCR7, уменьшало рост раковых образований головы и шеи *in vivo* (Maussang D. et al.; Llama-derived single variable domains (nanobodies) directed against chemokine receptor CXCR7 reduce head and neck cancer cell growth *in vivo*; *J Biol Chem*. 2013, 288(41):29562-72). Кроме того, те же авторы проанализировали широкий спектр биопсий опухолей и выявили высокую экспрессию CXCR7 при раковых образованиях головы и шеи.

Также отмечается, что CXCR7 экспрессируется в метастазах в головной мозг (Salmaggi et al.; CXCL12, CXCR4 and CXCR7 expression in brain metastases. *Cancer Biol. Ther.* 2009, 8:17, 1-7). Авторы пришли к выводу, что путь CXCL12/CXCR4/CXCR7 может быть интересным объектом для дальнейших исследований, изучающих роль этих молекул в инвазии и пролиферации метастатических клеток.

Более того, влияние CXCR7 на воспалительные демиелинизирующие заболевания известно из литературы. CXCR7 экспрессируется в различных областях мозга взрослой мыши, и его экспрессия повышается в мышечной модели рассеянного склероза (Banisadr G. et al.; Pattern of CXCR7 Gene Expression in Mouse Brain Under Normal and Inflammatory Conditions; *J. Neuroimmune Pharmacol.* 2016 Mar; 11(1):26-35). Измененные паттерны экспрессии CXCL12 на гематоэнцефалическом барьере (ГЭБ) причастны к рассеянному склерозу и коррелируют с серьезностью заболевания (McCandless E.E. et al.; Pathological expression of CXCL12 at the blood-brain barrier correlates with severity of multiple sclerosis; *Am. J. Pathol.* 2008, 172(3):799-808). Было доказано, что антагонизм CXCR7 эффективен при экспериментальном аутоиммунном энцефаломиелите у мышей. Эти недавние исследования убедительно указывают на то, что CXCR7 является болезнью-модифицирующей молекулой при рассеянном склерозе при помощи дополнительных механизмов: (i) путем облегчения проникновения лейкоцитов в периваскулярное пространство посредством перераспределения CXCL12 на ГЭБ (Cruz-Orengo L. et al.; CXCR7 antagonism prevents axonal injury during experimental autoimmune encephalomyelitis as revealed by *in vivo* axial diffusivity; *J. Neuroinflammation*. 2011, 6; 8:170; Cruz-Orengo L et al.; CXCR7 influences leukocyte entry into the CNS parenchyma by controlling abluminal CXCL12 abundance during autoimmunity; *J Exp Med.* 2011, 14; 208(2):327-39) и регуляции CXCR4-опосредованной активации интегринов (Hartmann T.N. et al.; A crosstalk между intracellular CXCR7 and CXCR4 involved in rapid CXCL12-triggered integrin activation but not in chemokine-triggered motility of human T lymphocytes and CD34+ cells; *J. Leukoc. Biol.* 2008; 84(4): 1130-40) (ii) путем прямого воздействия на хемотаксис микроглии (Бао. J. et al.; CXCR7 suppression modulates microglial

chemotaxis to ameliorate experimentally-induced autoimmune encephalomyelitis; *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2016 Jan 1; 469(1): 1-7) (iii) путем стимулирования ремиелинизации посредством увеличения содержания CXCL12, усиливающего созревание CXCR4-опосредованных олигодендроцитов клеток-предшественников (Williams J.L. et al.; Targeting CXCR7/ACKR3 as a therapeutic strategy to promote remyelination in the adult central nervous system; *J. Exp. Med.* 2014, 5; 211(5):791-9; Gottle P. et al.; Activation of CXCR7 receptor promotes oligodendroglial cell maturation; *Ann. Neurol.* 2010, 68(6):915-24). Таким образом, антагонизм CXCR7 может терапевтически предотвращать воспаление и активизировать восстановление миелина в демиелинизированной ЦНС взрослых.

Более того, было доказано, что антагонизм CXCR7 эффективен на мышинной модели синдрома Гийена-Барре. Более того, Brunn et al. (Brunn A. et al.; Differential effects of CXCR4-CXCL12- and CXCR7-CXCL12-mediated immune reactions on murine P0106-125 -induced experimental autoimmune neuritis; *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 2013, 39(7):772-87) указывают, что "антагонизация CXCR7 снижает распространение заболевания до 75% и существенно снижает активность заболевания" на мышинной модели экспериментального аутоиммунного неврита. Авторы приходят к выводу, что "CXCR7/CXCL12-взаимодействие является привратником для патогенных клеток".

В частности, потенциальная роль CXCR7 при ревматоидном артрите известна из литературы. Отмечается, что CXCR7 экспрессируется на эндотелиальных клетках синовиальной мембраны. Кроме того, повышенное содержание мРНК CXCL12 и CXCL11 были обнаружены в синовиальной ткани пациентов с ревматоидным артритом (Ueno et al.; The production of CXCR3-agonistic chemokines by synovial fibroblasts from patients with rheumatoid arthritis; *Rheumatol. Int.* 2005, 25(5):361-7). Было показано, что CXCL12 играет центральную роль в накоплении CD4+Т-клеток и моноцитов в синовиальной мембране (Nanki T. et al.; Stromal cell-derived factor-1-CXC chemokine receptor 4 interactions play a central role in CD4+ T cell accumulation in rheumatoid arthritis synovium; *J. Immunol.* 2000, 165(11):6590-8; Blades M.C. et al.; Stromal cell-derived factor 1 (CXCL12) induces monocyte migration into human synovium transplanted onto SCID Mice; *Arthritis Rheum.* 2002 Mar; 46(3):824-36). Кроме того, CXCL12 участвует в процессе ревматоидного артрита через его проангиогенные функции и его действие на рекрутирование и дифференциацию остеокластов. Следовательно, модуляторы пути CXCL12, в том числе модуляторы CXCR7, были предложены в качестве потенциальных терапевтических средств для лечения ревматоидного артрита. Villalvilla et al. (Villalvilla A. et al.; SDF-1 signaling: a promising target in rheumatic diseases; *Expert Opin. Ther. Targets.* 2014, 18(9): 1077-87) недавно обсуждали доклинические и клинические данные, которые подтверждают потенциальное использование анти-CXCL12 средств в лечении ревматоидного артрита. Watanabe et al. (Watanabe K. et al.; Pathogenic role of CXCR7 in rheumatoid arthritis; *Arthritis Rheum.* 2010, 62(11):3211-20) указывают, что ингибитор CXCR7 профилактически и терапевтически уменьшает клинические признаки заболевания и ангиогенез на мышинной модели с коллаген-индуцированным артритом.

В частности, CXCR7 участвует в нескольких воспалительных заболеваниях. Например, CXCL12 и CXCL11 участвуют в хронических воспалительных процессах в легких (Petty J.M. et al.; Pulmonary stromal-derived factor-1 expression and effect on neutrophil recruitment during acute lung injury; *J. Immunol.* 2007, 178(12):8148-57; Porter J.C. et al.; Polarized localization of epithelial CXCL11 in chronic obstructive pulmonary disease and mechanisms of T cell egression; *J. Immunol.* 2008, 180(3): 1866-77). CXCL12 оказался активированным в легких на моделях людей и животных (Phillips R.J. et al.; Circulating fibrocytes traffic to the lungs in response to CXCL12 and mediate fibrosis; *J. Clin. Invest.* 2004, 114(3):438-46). Было доказано, что анти-CXCL12 агенты аттенуируют воспаление легких и гиперреактивность дыхательных путей в моделях астмы (Gasparik V. et al.; Prodrugs of a CXC Chemokine-12 (CXCL12) Neutraligand Prevent Inflammatory Reactions in an Asthma Model in Vivo; *ACS Med Chem Lett.* 2012 Jan 12; 3(1): 10-4; Lukacs N.W. et al.; AMD3100, a CXCR4 antagonist, attenuates allergic lung inflammation and airway hyperreactivity; *Am. J. Pathol.* 2002, 160(4):1353-60). Petty et al. (Petty J.M. et al.; Pulmonary stromal-derived factor-1 expression and effect on neutrophil recruitment during acute lung injury. *J. Immunol.* 2007, 178(12):8148-57) указывают, что блокада CXCL12 аттенуирует позднюю нейтрофилию при остром повреждении легких у мышей. Cao et al (Cao Z. et al.; Targeting of the pulmonary capillary vascular niche promotes lung alveolar repair and ameliorates fibrosis; *Nat Med.* 2016,; 22(2):154-62) указывают, что модулятор CXCR7 после повреждения легких "способствует заживлению альвеолярного отростка и уменьшает фиброз" в мышинной модели фиброза легких.

Также отмечается, что CXCL12 и CXCL11 активируются при воспалительных заболеваниях кишечника (Koelink P.J. et al.; Targeting chemokine receptors in chronic inflammatory diseases: an extensive review; *Pharmacol. Ther.* 2012, 133(1): 1-18). Было обнаружено, что CXCR7 активирован на Т-клетках периферической крови при воспалительных заболеваниях кишечника (Werner L. et al.; Reciprocal regulation of CXCR4 and CXCR7 in intestinal mucosal homeostasis and inflammatory bowel disease; *J. Leukoc. Biol.* 2011, 90(3):583-90). Автор предполагает, что "повышенная экспрессия CXCR7 в периферической крови пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника может способствовать усилению притока Т-клеток в места воспаления слизистой оболочки" (Werner L. et al.; Involvement of CXCR4/CXCR7/CXCL12 Interactions in Inflammatory bowel disease; *Theranostics.* 2013, 3(1):40-6). В мышинной модели воспалительного заболевания кишечника модуляторы пути CXCL12 могут снижать инфильтрацию Т-клеток и уменьшать

повреждение тканей (Mikami S. et al.; Blockade of CXCL12/CXCR4 axis ameliorates murine experimental colitis; *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2008, 327(2):383-92; Xia X.M. et al.; CXCR4 antagonist AMD3100 modulates claudin expression and intestinal barrier function in experimental colitis; *PLoS One.* 2011, 6(11):e27282).

Повышенное содержание CXCL12 и CXCL11 было также обнаружено в пораженной псориазом коже (Chen S.C. et al.; Expression of chemokine receptor CXCR3 by lymphocytes and plasmacytoid dendritic cells in human psoriatic lesions; *Arch. Dermatol. Res.* 2010, 302(2): 113-23; Zraggen S. et al.; An important role of the SDF-1/CXCR4 axis in chronic skin inflammation; *PLoS One.* 2014, 9(4):e93665). Zraggen et al. указывают, что блокада CXCL12 улучшила течение хронического воспаления кожи в двух разных моделях псориазоподобного воспаления кожи.

Ряд других аутоиммунных расстройств, таких как системная красная волчанка (SLE), демонстрируют измененную экспрессию CXCR7/CXCR4, коррелированную с нарушением стимулированной CXCL12 миграции клеток SLE B (Biajoux V. et al.; Expression of CXCL12 receptors in B cells from Mexican Mestizo patients with systemic Lupus erythematosus; *J. Transl. Med.* 2012, 18; 10:251). Кроме того, CXCL12 был значительно активирован в нефритных почках на множественных мышиных моделях волчанки. Wang et al. (Wang A. et al.; CXCR4/CXCL12 hyperexpression plays a pivotal role in the pathogenesis of lupus; *J Immunol.* 2009, 182(7):4448-58) указывают, что воздействие на ось CXCL12 является хорошей терапевтической мишенью при волчанке, так как антагонист CXCR4 значительно облегчает заболевание, увеличивая выживаемость и уменьшая нефрит и лимфопролиферацию.

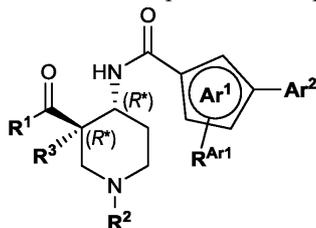
Модуляторы CXCR7 также могут быть полезны при лечении фиброза: Cao Z. et al (Cao Z. et al.; Targeting of the pulmonary capillary vascular niche promotes lung alveolar repair and ameliorates fibrosis. *Nat Med.* 2016, 22(2): 154-62) продемонстрировали, что введение модулятора CXCR7 после повреждения легких способствует заживлению альвеолярного отростка и уменьшает фиброз. Была также описана роль CXCR7 в фиброзе печени (Ding B.S. et al.; Divergent angiocrine signals from vascular niche balance liver regeneration and fibrosis; *Nature.* 2014, 505(7481):97-102).

Биологические свойства модуляторов CXCR7 также включают, но не ограничиваются ими, любые физиологические функции и/или клеточные функции, связанные и/или контролируемые его лигандами CXCL11, CXCL12, BAM22 и родственными им пептидами. Следовательно, деплеция CXCL12 повышает чувствительность раковых клеток к химиотерапии *in vivo*, а лечение CXCL12 блокирует метастазирование рака толстой кишки (Duda et al.; CXCL12 (SDF1alpha)-CXCR4/CXCR7 pathway inhibition: an emerging sensitizer for anticancer therapies?; *Clin. Cancer Res.* 2011 17(8) 2074-2080; Naumann et al.; CXCR7 function as a scavenger for CXCL12 and CXCL11; *Plos One.* 2010, 5(2) e9175). CXCR7 также является рецептором CXCL11 (также известный под названием 11 член подсемейства *b* малых индуцируемых цитокинов; *scyb11*, также известный под названием интерферон-гамма-индуцируемый белок 9; *ip9*, также известный под названием 9b член подсемейства *b* малых индуцируемых цитокинов; *scyb9b*) и, следовательно, модуляторы активности CXCR7 могут также использоваться в показаниях с CXCL11-ассоциированной патологией (Rupertus K. et al.; Interaction of the chemokines I-TAC (CXCL11) and SDF-1 (CXCL12) in the regulation of tumor angiogenesis of colorectal cancer; *Clin. Exp. Metastasis.* 2014, 31(4):447-59; Zohar Y. et al.; CXCL11-dependent induction of FOXP3-negative regulatory T cells suppresses autoimmune encephalomyelitis; *J Clin Invest.* 2014, 124(5):2009-22; Antonelli A. et al.; Increase of interferon- γ inducible CXCL9 and CXCL11 serum levels in patients with active Graves' disease and modulation by methimazole therapy; *Thyroid.* 2013, 23(11): 1461-9). CXCR7 функционирует также в качестве рецептора опиоидного пептида BAM22 и его родственных пептидов (пептид E, пептиды BAM12, BAM14, BAM18) и, следовательно, модуляторы активности CXCR7, возможно, также могут использоваться в показаниях с патологиями, связанными с опиоидными пептидами (Ikeda et al.; Modulation of circadian glucocorticoid oscillation via adrenal opioid-CXCR7 signaling alters emotional behaviour; *Cell.* 2013, 155, 1323-1336). Также было доказано, что CXCR7 функционирует как фагоцитарный рецептор для CXCL11 и CXCL12. Таким образом, было доказано, что таргетинг CXCR7 изменяет локальную концентрацию CXCL11 и CXCL12, что приводит к нарушению регулирования градиентов концентрации CXCL11 и CXCL12.

Отдельные изоксазольные соединения, которые являются блокаторами белка SMYD, известны из WO 2016/040515, где в соединениях из WO 2016/040515 изоксазольное кольцо замещено некоторыми (цикло-)алкильными заместителями вместо настоящего фенильного заместителя Ar^2 ; и пиперидиновая часть не содержит карбоксамидный заместитель R^1-CO- . Некоторые пиррольные соединения известны как антибактериальные средства из WO 2006/087543, WO2005/026149 и *J. Med. Chem* 2014, 57(14), 6060-6082. Циклические диамины в качестве ингибиторов фактора Ха известны из WO 2005/032490. В WO 2004/050024 раскрыты пирролидиновые соединения в качестве модуляторов хемокиновых рецепторов.

Настоящее изобретение обеспечивает новые транс-3,4-дизамещенные пиперидиновые производные формулы (I), которые являются модуляторами CXCR7 рецептора, то есть они действуют в качестве антагонистов CXCR7 рецептора, и пригодны для предотвращения или лечения заболеваний, которые реагируют на активацию CXCL12 рецепторов и/или CXCL11 рецепторов, особенно злокачественных новообразований. Для предотвращения или лечения злокачественных новообразований соединения формулы (I) можно также применять в комбинации с одним или несколькими химиотерапевтическими средствами и/или лучевой терапией и/или целевой терапией.

1) В настоящем документе описаны новые пиперидиновые производные формулы (I_D);



Формула (I_D),

где два заместителя пиперидинового кольца: R¹-CO- и -NH-CO-Ar¹-Ar², находятся в относительной транс-конфигурации (то есть относительная конфигурация двух хиральных атомов углерода в положении 3 и 4 пиперидинового кольца представляет собой (3R*,4R*));

Ar¹ представляет собой 5-членную гетероариленовую группу (особенно 5-членный гетероарилен, содержащий от одного до максимум трех гетероатомов, каждый независимо выбранный из кислорода, азота и серы; в особенности оксазолдиил, изоксазолдиил, оксадиазолдиил, триазолдиил, изотиазолдиил, или тиadiaзолдиил), где -NH-CO- группа и Ar² присоединены в мета-положении к кольцевым атомам Ar¹; где указанный 5-членный гетероарилен является незамещенным, или монозамещен R^{Ar1}; где R^{Ar1} представляет собой (C₁₋₄)алкил, (C₁₋₄)алкокси, галоген, (C₁₋₃)фторалкил, или (C₁₋₃)фторалкокси (особенно указанный 5-членный гетероарилен является незамещенным);

Ar² представляет собой фенил (предпочтительно) или 6-членный гетероарил; где указанный фенил или 6-членный гетероарил независимо моно-, ди- или тризамещен, где заместители независимо выбраны из фтора, хлора, метила, циано, метокси, или (C₁)фторалкила;

[в особенности один или два из указанных заместителей независимо выбраны(ы) из фтора, хлора и метила, и оставшийся(еся), если присутствует(ют), представляет(ют) собой фтор; особенно Ar² представляет собой фенил, который моно-, ди- или тризамещен, где заместители независимо представляют собой фтор или хлор; в особенности Ar² представляет собой фенил, который моно-, ди- или тризамещен фтором];

R¹ представляет собой R^{N1RN2}N-, где

R^{N1} представляет собой водород;

(C₁₋₆)алкил (особенно метил, этил, изопропил, изобутил, трет-бутил, 1,2,2-триметилпропил);

(C₁₋₆)алкил, который монозамещен гидроксидом;

(C₁₋₃)алкокси (особенно метокси, этокси);

2-гидроксиэтоксид;

-CO-NH₂;

-SO₂-(C₁₋₃)алкилом (особенно метансульфонил);

циано;

(C₁₋₃)фторалкокси (особенно трифторметокси);

-NR^{N3RN4}, где R^{N3} и R^{N4} независимо представляют собой водород или (C₁₋₄)алкил (особенно -NR^{N3RN4} представляет собой диметиламино);

(особенно такая группа R^{N1}, являясь монозамещенным (C₁₋₆)алкилом, представляет собой 2-гидроксиэтил, 2-гидрокси-1-метилэтил, 2-гидрокси-1,1-диметилэтил, 2-метоксиэтил, 3-метоксипропил, 2-этоксиэтил, 2-этокси-1-метилэтил, 2-метокси-1,1-диметилэтил, 3-метокси-1,1-диметилпропил, 2-(2-гидроксиэтокси)этил, карбамоилметил, 2-метансульфонил-1,1-диметилэтил, 1-циано-1-метилэтил, 2-диметиламино-этил, 2-трифторметоксиэтил);

(C₂₋₆)алкинил (особенно 1-метилпроп-2-инил);

(C₂₋₅)фторалкил (особенно 2-фторэтил, 2,2-дифторэтил, 2-фтор-1-метилэтил, 2-фтор-1,1-диметилэтил, 2,2-дифтор-1-метилэтил, 3,3,3-трифтор-1,1-диметилпропил);

(C₁₋₄)алкокси (особенно метокси);

2-(2-оксопирролидин-1-ил)этил;

группу -L¹-Cu¹; где

L¹ представляет собой прямую связь, -(C₁₋₃)алкилен-, или -(C₃₋₅)циклоалкилен-; и

Cu¹ представляет собой (C₃₋₆)циклоалкил; где указанный (C₃₋₆)циклоалкил необязательно содержит один кольцевой атом кислорода; где указанный (C₃₋₆)циклоалкил независимо является незамещенным; или монозамещен фтором, метилом, гидроксидом, -CO-(C₁₋₄)алкокси, или циано; или дизамещен фтором, или тризамещен метилом и двумя атомами фтора;

(особенно такая группа -L¹-Cu¹ представляет собой циклопропил, циклопентил, 1-метил-циклопропил, 1-метилциклобутил, 1-циклопропилциклопропан-1-ил, 1-циклобутилэтил, 3-метил-тетрагидрофуран-3-ил, тетрагидрофуран-3-ил-метил, тетрагидрофуран-2-ил-метил, 1-тетрагидрофуран-2-ил-этил, оксетан-3-ил-метил, 3,3-дифтор-1-метилциклобутил, 1-(этоксикарбонил)циклопропил, или 1-

циано-циклобутил);

группу $-L^2-Ag^3$, где

L^2 представляет собой прямую связь; $-(C_{1-4})$ алкилен-; $*(C_{3,5})$ циклоалкилен- $(C_{0,2})$ алкилен-, где указанный $(C_{3,5})$ циклоалкилен необязательно содержит один кольцевой атом кислорода, где звездочка обозначает связь, к которой присоединен Ag^3 ; $*(C_{1,2})$ алкилен- $(C_{3,5})$ циклоалкилен-, где указанный $(C_{3,5})$ циклоалкилен необязательно содержит один кольцевой атом кислорода, где звездочка обозначает связь, к которой присоединен Ag^3 ; или $-(C_{1,3})$ алкилен-, который монозамещен гидроксидом, трифторметилом, или $-CO-(C_{1,4})$ алкокси; и

Ag^3 представляет собой фенил, или 5- или 6-членный гетероарил; где указанный фенил или 5- или 6-членный гетероарил независимо является незамещенным, или моно-, или дизамещенным; где заместители независимо выбраны из (C_{1-4}) алкила, (C_{1-4}) алкокси, галогена, гидрокси, $(C_{1,3})$ фторалкила, или $(C_{1,3})$ фторалкокси; где, в случае, когда Ag^3 представляет собой 6-членный гетероарил, который представляет собой пиридил или пиримидинил, такой пиридил или пиримидинил может дополнительно присутствовать в виде соответствующего N-оксида (для исключения неопределенности, следует понимать, что термин 6-членный гетероарил включает группы 1-окси-пиридинил, и 1-окси-пиримидинил); (особенно такая группа $-L^2-Ag^3$ представляет собой фенил, бензил, 1-фенилэтил, 2-фенилэтил, 2-(2-хлорфенил)этил, 2-(4-фторфенил)этил, 2-(2-метилфенил)этил, 2-(3-метилфенил)этил, 2-(4-метилфенил)этил, 2-(2-метоксифенил)этил, 2-фенилпропил, 2-гидрокси-1-фенилэтил, 2-гидрокси-2-фенилэтил, 2-фенилциклопропил; или 1-(3-бромфенил)этил, 1-фенилциклопропил, 1-фенилциклобутил, 2-фенилциклобутил, 1-(3-хлорфенил)пропил, 1-(4-фторфенил)циклопропил, 1-(3-фторфенил)циклопропил, 1-(2-фторфенил)циклопропил, 1-(2-метилфенил)циклопропил, 1-(2-гидроксифенил)циклопропил, 1-(2-метоксифенил)этил, 2-метил-2-(2-хлорфенил)пропил, 1-(4-хлорфенил)циклопропилметил, 3-(3-хлорфенил)оксетан-3-ил, 3-(4-фторфенил)оксетан-3-ил, 3-(фенил)оксетан-3-ил-метил, 3-(бензил)оксетан-3-ил, 1-(2-метоксифенил)циклопропил, 1-(3-метоксифенил)циклопропил, 1-(2-трифторметилфенил)циклопропил, 2-этокси-2-оксо-1-фенилэтил; или 4,5-диметилтиазол-2-ил, 1H-имидазол-4-ил-метил, тиазол-2-ил-метил, 4-метилтиазол-5-ил-метил, 4-метилтиазол-2-ил-метил, 5-метилтиазол-2-ил-метил, 2-метилтиазол-4-ил-метил, оксазол-5-ил-метил, 1-(2H-пиразол-3-ил)этил, (1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил, 1-([1,2,4]оксадиазол-3-ил)этил, 1-(изоксазол-3-ил)этил, 3-метилизоксазол-5-ил-метил, 5-метилизоксазол-3-ил-метил, 1-(1H-[1,2,4]триазол-3-ил)этил, (1,5-диметил-1H-пиразол-3-ил)метил, (2,5-диметил-2H-пиразол-3-ил)метил, (3-этил([1,2,4]оксадиазол-5-ил)метил, 1-(5-метил([1,3,4]оксадиазол-2-ил)этил, 1-метил-1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)этил, 1-метил-1-(5-метил-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)этил, или 1-(4-метилтиазол-2-ил)циклобутил; или пиридин-3-ил, пиридин-2-ил-метил, пиридин-3-ил-метил, пиридин-4-ил-метил, пиримидин-2-ил-метил, пиримидин-4-ил-метил, пиразин-2-ил-метил, 1-(пиридин-2-ил)этил, 1-(пиридин-3-ил)этил, 2-(пиридин-2-ил)этил, 1-метил-1-(пиридин-2-ил)этил, 1-(пиразин-2-ил)этил, 1-(пиримидин-4-ил)этил, 1-(5-фторпиримидин-2-ил)этил, 1-(3-фторпиридин-2-ил)этил, 1-(5-фторпиридин-2-ил)этил, 1-(6-метилпиридин-2-ил)этил, 2-гидрокси-1-(пиридин-2-ил)этил, 1-(1-оксипиридин-2-ил)этил, 1-(пиридин-2-ил)циклопропил, 1-(пиридин-4-ил)циклопропил, 1-(пиразин-2-ил)циклопропил, 1-(пиридазин-3-ил)циклопропил, 1-(пиримидин-2-ил)циклопропил, 1-(5-фторпиридин-2-ил)циклопропил, 1-(3,5-дифторпиридин-2-ил)этил, 2,2,2-трифтор-1-(пиридин-2-ил)этил, 1-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)циклопропил; или (6-метилпиридин-2-ил)метил, 1-(пиримидин-2-ил)этил, 1-метил-1-(пиримидин-2-ил)этил, 1-(пиримидин-4-ил)циклопропил, 2-(пиримидин-2-ил)циклобутил, 2-(пиримидин-2-ил)циклопентил, 1-(1-оксипиримидин-2-ил)циклопропил, 1-(3-фторпиридин-2-ил)циклопропил, [1-(пиридин-2-ил)циклопропил]-метил, 1-(пиридин-2-ил)циклобутил, 1-(1-оксипиридин-2-ил)циклопропил, 2-метил-2-(пиридин-2-ил)пропил, 2-метил-2-(3-метилпиридин-2-ил)пропил);

и R^{N2} независимо представляет собой водород, $(C_{1,4})$ алкил (особенно метил, этил, изопропил) или $(C_{2,3})$ фторалкил (особенно 2-фторэтил);

или R^{N1} и R^{N2} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-6-членное кольцо, выбранное из следующих:

азетидинил, пирролидинил или пиперидинил; каждый независимо

незамещен;

или монозамещен фтором, метилом, или гидроксидом;

или дизамещен фтором;

или монозамещен Ag^4 , где Ag^4 представляет собой фенил, или 5- или 6-членный гетероарил (особенно пиридинил); где указанный фенил или 5- или 6-членный гетероарил независимо (особенно) незамещен, или моно-, или дизамещен; где заместители независимо выбраны из $(C_{1,4})$ алкила, $(C_{1,4})$ алкокси, галогена, $(C_{1,3})$ фторалкила, или $(C_{1,3})$ фторалкокси; или

морфолинил;

(особенно такая циклическая группа $R^{N1RN2}N$ представляет собой азетидин-1-ил, пирролидин-1-ил, морфолин-4-ил, 3-фторазетидин-1-ил, 3,3-дифторазетидин-1-ил, 3-гидрокси-пирролидин-1-ил, 3-фенил-пирролидин-1-ил, 3-(пиридин-2-ил)-пирролидин-1-ил);

R^2 представляет собой

водород;

(C₁₋₆)алкил (особенно этил, изопропил, изобутил, трет-бутил, 2,2-диметилпропил, 3-метилбутил, 3,3-диметилбутил);

(C₂₋₆)алкил который монозамещен (C₁₋₃)алкокси (особенно метокси), или гидроксид (особенно 2-гидроксиэтил, 2-метоксиэтил, 2-гидрокси-1-метилпропил);

(C₃₋₅)алкенил (особенно аллил);

цианометил;

(C₂₋₃)фторалкил (особенно 3-фторпропил);

(C₃₋₈)циклоалкил(C₀₋₃)алкил; где (C₃₋₈)циклоалкил является незамещенным, или моно- или дизамещенным, где заместители независимо выбраны из (C₁₋₃)алкила (особенно метила), фтора, гидроксид, гидроксид(C₁₋₃)алкила (особенно гидроксиметила), (C₁₋₃)алкокси (особенно метокси), или (C₁₋₃)фторалкила (особенно дифторметила);

(особенно циклобутил, 2-метилциклобутил, 2,2-диметилциклобутил, 3,3-диметилциклобутил, циклопентил, циклогексил, спиро[2.4]гепт-4-ил, спиро[3.3]гепт-2-ил, бицикло[2.2.1]гепт-2-ил, 2-метилциклопентил, 2-(гидроксиметил)циклопентил, 3,3-диметилциклопентил, 2-этилциклопентил, 3,3-диметилциклогексил, 2-фторциклогексил, 4-фторциклогексил, 4,4-дифторциклогексил, 2-гидроксициклогексил, 2-метоксициклогексил, 3-метоксициклогексил, циклопропилметил, циклобутилметил, циклопентилметил, 1-циклопропилэтил, (1-метилциклопропил)метил, (1-метилциклобутил)метил, 2-циклопропилэтил; или (1-фторциклопропил)метил, спиро[2.3]гекс-5-ил, бицикло[3.1.0]гекс-3-ил, 3,3-дифторциклобутил, (2,2-дифторциклопропил)метил, (3,3-дифторциклобутил)метил, (1-дифторметилциклопропил)метил);

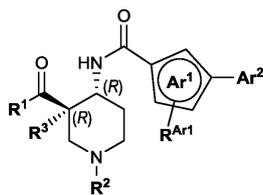
тиетан-3-ил;

(C₃₋₈)циклоалкенил-(C₁₋₃)алкил (особенно циклопентен-1-ил-метил); или

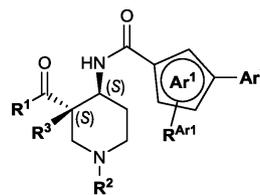
Ar⁵-CH₂-, где Ar⁵ представляет собой фенил, или 5- или 6-членный гетероарил (особенно пирролил), где фенил или 5- или 6-членный гетероарил независимо является незамещенным, или моно- или дизамещенным, где заместители независимо выбраны из (C₁₋₄)алкила, (C₁₋₄)алкокси, галогена, (C₁₋₃)фторалкила, или (C₁₋₃)фторалкокси; [особенно такая группа Ar⁵-CH₂-представляет собой бензил, где фенильное кольцо указанного бензила является незамещенным, или моно- или дизамещенным, где заместители независимо выбраны из (C₁₋₄)алкила, (C₁₋₄)алкокси, галогена, (C₁₋₃)фторалкила, или (C₁₋₃)фторалкокси; в особенности бензил, где фенильное кольцо указанного бензила является незамещенным, или монозамещено галогеном (особенно бензил, 2-хлорбензил, 2-фторбензил, 4-фторбензил)]; и

R³ представляет собой водород, или метил (особенно водород).

Соединения формулы (I) и/или (I_D) содержат по меньшей мере два стереогенных центра, которые находятся в положении 3 и 4 пиперидинового фрагмента. Следует понимать, что два заместителя пиперидинового кольца: R¹-CO- и -NH-CO-Ar¹-Ar², находятся в относительной транс-конфигурации (то есть относительная конфигурация указанных двух хиральных атомов углерода в положении 3 и 4 пиперидинового кольца представляет собой (3R*,4R*)). Таким образом, соединение формулы (I) и/или (I_D) представляет собой либо соединение формулы (I_R)/(I_{DR}), либо соединение формулы (I_S)/(I_{DS}), или любую их смесь



Формула (I_{DR})



Формула (I_{DS})

Соответственно, относительная конфигурация стереоизомеров обозначена следующим образом:

например, [2-(2-хлорфенил)этил]амид (3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{{[5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил]амино} пиперидин-3-карбоновой кислоты обозначает [2-(2-хлорфенил)этил]амид (3R,4R)-1-циклогексил-4-{{[5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил]амино} пиперидин-3-карбоновой кислоты, [2-(2-хлорфенил)этил]амид (3S,4S)-1-циклогексил-4-{{[5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил]амино} пиперидин-3-карбоновой кислоты, или любую смесь этих двух энантиомеров, включая рацемат.

Кроме того, соединения формул (I), (I_R), (I_S), (I_D), (I_{DR}) и (I_{DS}) могут содержать один или несколько дополнительных стереогенных или асимметричных центров, таких как один или несколько дополнительных асимметричных атомов углерода. Таким образом, соединения формул (I), (I_R), (I_S), (I_D), (I_{DR}) и (I_{DS}), могут присутствовать в виде смесей стереоизомеров или предпочтительно в виде чистых стереоизомеров. Смеси стереоизомеров могут быть разделены способом, известным специалисту в данной области.

В случае, когда конкретное соединение (или общая структура) обозначено как (R)- или (S)-энантиомер/как имеющее абсолютную (R)- или (S)-конфигурацию, такое обозначение следует понимать как относящееся к соответствующему соединению (или общей структуре) в обогащенной, особенно по сути чистой, энантиомерной форме. Аналогично, в случае, когда конкретный асимметричный центр в

соединении обозначен как находящийся в (R)- или (S)-конфигурации или как имеющий определенную относительную конфигурацию, такое обозначение следует понимать как относящееся к соединению, которое находится в обогащенной, особенно по сути чистой, форме относительно соответствующей конфигурации указанного асимметричного центра. По аналогии, цис- или транс-обозначения (или (R*, R*)) обозначения) следует понимать как относящиеся к соответствующему стереоизомеру соответствующей относительной конфигурации в обогащенной форме, особенно в по сути чистой форме.

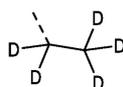
Термин "обогащенный", когда он используется в контексте стереоизомеров, следует понимать в контексте настоящего изобретения для обозначения того, что соответствующий стереоизомер присутствует в соотношении по меньшей мере 70:30, особенно по меньшей мере 90:10 (то есть с чистотой по меньшей мере 70 мас.%, особенно по меньшей мере 90 мас.%) в отношении соответствующего другого стереоизомера/совокупности соответствующих других стереоизомеров.

Термин "по сути чистый", когда он используется в контексте стереоизомеров, следует понимать в контексте настоящего изобретения для обозначения того, что соответствующий стереоизомер присутствует с чистотой по меньшей мере 95 мас.%, особенно по меньшей мере 99 мас.% относительно соответствующего другого стереоизомера/совокупности соответствующих других стереоизомеров.

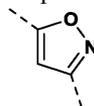
В некоторых случаях соединения формулы (I) или (I_B) могут содержать таутомерные формы. Такие таутомерные формы включены в объем настоящего изобретения. Например, если настоящие соединения содержат гетероароматические ароматические кольца, содержащие незамещенные кольцевые атомы азота, имеющие свободную валентность, такие как имидазол-2,4-диил, или [1,2,4]-триазол-3,5-диил, такие кольца могут присутствовать в таутомерных формах. Например, группа имидазол-2,4-диил представляет собой таутомерные формы 1Н-имидазол-2,4-диил и 3Н-имидазол-2,4-диил; и группа [1,2,4]-триазол-3,5-диил представляет собой таутомерные формы 1Н-[1,2,4]-триазол-3,5-диил, 2Н-[1,2,4]-триазол-3,5-диил и 4Н-[1,2,4]-триазол-3,5-диил.

Настоящее изобретение также включает меченные изотопами, особенно ²Н(дейтерий)-меченные, соединения формулы (I), которые идентичны соединениям формулы (I), за исключением того, что один или несколько атомов каждый заменен атомом, имеющим одно и то же число атом, но атомная масса отличается от атомной массы, обычно встречающейся в природе. Изотопно-меченные, особенно ²Н(дейтерий)-меченные соединения формулы (I) и их соли включены в объем настоящего изобретения. Замещение водорода более тяжелым изотопом ²Н(дейтерий) может привести к большей метаболической стабильности, которая приводит, например, к увеличенному периоду полувыведения *in vivo* или к сниженным дозировкам, или может привести к снижению ингибирования ферментов цитохрома Р450, что приводит, например, к улучшенному профилю безопасности. В одном варианте осуществления изобретения соединения формулы (I) не мечены изотопами или они мечены только одним или несколькими атомами дейтерия. В подварианте осуществления соединения формулы (I) вообще не являются изотопно-мечеными. Изотопно-меченные соединения формулы (I) могут быть получены по аналогии со способами, описанными ниже, но с использованием соответствующего изотопного варьирования подходящих реагентов или исходных веществ.

Дейтерированные группы обозначены следующим образом: например, группа (1,1,2,2,2-d₅-этил) обозначает остаток



В данной патентной заявке связь, нарисованная пунктирной линией, показывает точку присоединения нарисованного радикала. Например, радикал нарисованный ниже



представляет собой изоксазол-3,5-диильную группу.

В тех случаях, когда форма множественного числа используется для соединений, солей, фармацевтических композиций, заболеваний и тому подобного, это подразумевает также одно соединение, соль или тому подобное.

Любая ссылка на соединения формулы (I) и/или (I_B) должна пониматься как ссылка также на соли (и особенно фармацевтически приемлемые соли) таких соединений, если это необходимо и целесообразно.

Термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к солям, которые сохраняют желаемую биологическую активность целевого соединения и проявляют минимальные нежелательные токсикологические эффекты. Такие соли включают соли присоединения неорганических или органических кислот и/или оснований в зависимости от присутствия основных и/или кислотных групп в рассматриваемом соединении. Для справки см., например, "Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use", P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (Eds.), Wiley-VCH, 2008; и "Pharmaceutical Salts and Co-crystals", Johan Wouters и Luc Quéré (Eds.), RSC Publishing, 2012.

Определения, приведенные в настоящей заявке, предназначены для единообразного применения к

соединениям формулы (I), как определено в любом из вариантов А)-G), и *mutatis mutandis* по всему описанию и формуле изобретения, если четко не указано иначе в отношении того, что дается более широкое или более узкое определение. Следует понимать, что определение или предпочтительное определение термина определяет и может заменить соответствующий термин независимо от (и в сочетании с ним) любого определения или предпочтительного определения любого или всех других терминов, определенных в данном документе. Если явно не определено иначе в соответствующем варианте осуществления или формуле изобретения, группы, определенные в данном документе, являются незамещенными.

Термин "галоген" означает фтор, хлор, бром или йод, предпочтительно фтор или хлор, особенно фтор.

Термин "алкил", используемый отдельно или в комбинации, относится к насыщенному углеводородной группе с прямой или разветвленной цепью, содержащей от одного до шести (особенно от одного до четырех) атомов углерода. Термин "(C_{x-y})алкил" (где x и y каждый является целым числом), относится к алкильной группе, как определено выше, содержащей от x до y атомов углерода. Например, (C₁₋₆)алкильная группа содержит от одного до шести атомов углерода. Примерами алкильных групп являются метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, 1,1-диметилпропил, 2,2-диметилпропил, 3-метилбутил и 1,1,2-триметилпропил. Особыми примерами (C₁₋₆)алкильных групп, используемых для R², являются этил, изопропил, 2,2-диметилпропил, 3-метилбутил и 3,3-диметилбутил. Особыми примерами (C₁₋₆)алкильных групп, используемых для R^{N1}, являются метил, этил, изопропил, изобутил, трет-бутил и 1,1,2-триметилпропил. Особыми примерами (C₁₋₄)алкильных групп, используемых для R^{N2}, являются метил, этил и изопропил, особенно метил. Особыми примерами (C₁₋₄)алкильных групп, которые являются заместителями Ag¹, Ag³ или Ag⁴, являются метил и этил, особенно метил.

Примерами "(C₁₋₆)алкила, который монозамещен (C₁₋₃)алкокси, или гидроксильный", используемого для R², являются 2-гидроксиэтил, 2-гидроксипропил, 2-гидрокси-1-метилпропил, и 2-метоксиэтил.

Термин "-(C_{x-y})алкилен-", используемый отдельно или в комбинации, относится к двухвалентно связанной алкильной группе, как определено выше, содержащей от x до y атомов углерода. Предпочтительно точки присоединения любой двухвалентно связанной алкильной группы находятся в 1,1-диальном или 1,2-диальном расположении. В случае, когда (C_{0-y})алкиленовая группа используется в сочетании с другим заместителем, термин означает, что любой из указанных заместителей непосредственно присоединен к остальной части молекулы (то есть (C₀)алкильная группа представляет собой прямую связь, связывающую указанный заместитель с остальной частью молекулы), или присоединен через (C_{1-y})алкиленовую группу к остальной части молекулы. Примерами -(C₁₋₄)алкилена- являются -(C₁₋₃)алкиленовые группы метилен, этилен, этан-1,1-диил, пропан-1,2-диил, и пропан-2,2-диил, а также -(C₄)алкиленовая группа 2-метилпропан-1,2-диил. В случае, когда линкерная группа представляет собой -(C₀)алкиленовую группу, такая группа относится к прямой связи.

Примерами -(C₁₋₃)алкилена-, который монозамещен гидроксильный или трифторметил", который используется для L², являются 1-трифторметилэтан-1,1-диил, 2-гидроксиэтан-1,2-диил, и 2-гидроксиэтан-1,1-диил.

Термин "алкинил", используемый отдельно или в комбинации, относится к углеводородной группе с прямой или разветвленной цепью, содержащей от одного до шести (особенно от одного до четырех) атомов углерода, где указанная углеводородная группа содержит по меньшей мере одну тройную связь углерод-углерод. Термин "(C_{x-y})алкинил" (где x и y каждый является целым числом), относится к алкинильной группе, как определено выше, содержащей от x до y атомов углерода. Например, (C₂₋₆)алкинильная группа содержит от двух до шести атомов углерода. Примером алкинильной группы является 1-метилпроп-2-инил.

Термин "алкенил", используемый отдельно или в комбинации, относится к углеводородной группе с прямой или разветвленной цепью, содержащей от одного до шести (особенно от одного до четырех) атомов углерода, где указанная углеводородная группа содержит по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь. Термин "(C_{x-y})алкенил" (где x и y каждый является целым числом) относится к алкенильной группе, как определено выше, содержащей от x до y атомов углерода. Например, (C₂₋₆)алкенильная группа содержит от двух до шести атомов углерода. Примером алкенильной группы является аллил.

Термин "алкокси", используемый отдельно или в комбинации, относится к алкил-О-группе, где алкильная группа является такой, как определено выше. Термин "(C_{x-y})алкокси" (где x и y каждый является целым числом) относится к алкоксигруппе, как определено выше, содержащей от x до y атомов углерода.

Например, (C₁₋₄)алкоксигруппа означает группу формулы (C₁₋₄)алкил-О-, где термин "(C₁₋₄)алкил" имеет ранее указанное значение. Примерами алкоксигрупп являются метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, изобутокси, втор-бутокси и трет-бутокси. Предпочтительным примером является метокси.

Термин "фторалкил" относится к алкильной группе, как определено выше, содержащей от одного до пяти атомов углерода, в которой один или несколько (особенно 1, 2 или 3; и, возможно, все) атомов водорода заменены на фтор. Термин "(C_{x-y})фторалкил" (где x и y каждый представляет собой целое чис-

ло) относится к фторалкильной группе, как определено выше, содержащей от x до y атомов углерода. Например, (C_{1-3}) фторалкильная группа содержит от одного до трех атомов углерода, где от одного до семи атомов водорода заменены на фтор. Типичные примеры фторалкильных групп включают (C_1) фторалкильные группы дифторметил и трифторметил, а также (C_{2-5}) фторалкильные группы 2-фторэтил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2,2-дифторпропил, 3,3,3-трифторпропил, 2-фтор-1-метилэтил, 2-фтор-1,1-диметилэтил, 2,2-дифтор-1-метилэтил, и 3,3,3-трифтор-1,1-диметилпропил.

Термин " (C_{x-y}) фторалкилен", используемый отдельно или в комбинации, относится к двухвалентно связанной фторалкильной группе, как определено выше, содержащей от x до y атомов углерода. Предпочтительно, точки присоединения любой двухвалентно связанной фторалкильной группы находятся в 1,1-диильном расположении. Примером является 2,2,2-трифторэтан-1,1-диил.

Термин "фторалкокси" относится к алкоксигруппе, как определено выше, содержащей от одного до трех атомов углерода, в которой один или несколько (n , возможно, все) атомов водорода заменены на фтор. Термин " (C_{x-y}) фторалкокси" (где x и y каждый является целым числом) относится к фторалкоксигруппе, как определено выше, содержащей от x до y атомов углерода. Например, (C_{1-3}) фторалкоксигруппа содержит от одного до трех атомов углерода, где от одного до семи атомов водорода заменены на фтор. Типичные примеры фторалкоксигрупп включают трифторметокси, дифторметокси, 2-фторэтокси, 2,2-дифторэтокси и 2,2,2-трифторэтокси. Предпочтительным примером является трифторметокси.

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

Термин "циклоалкил", используемый отдельно или в комбинации, относится к насыщенному моно- или бициклическому карбоциклическому кольцу, содержащему от трех до восьми атомов углерода, где термин "бициклический циклоалкил" включает конденсированные, мостиковые и спиробициклические циклоалкильные группы. Термин " (C_{x-y}) циклоалкил" (где x и y каждый представляет собой целое число) относится к циклоалкильной группе, как определено выше, содержащей от x до y атомов углерода. Например, (C_{3-8}) циклоалкильная группа содержит от трех до восьми атомов углерода. Примерами циклоалкильных групп являются моноциклические циклоалкильные группы циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил; а также бициклические циклоалкильные группы, такие как спиро[2.4]гепт-4-ил, спиро[3.3]гепт-2-ил, бицикло[2.2.1]гепт-2-ил, спиро[2.3]гекс-5-ил, и бицикло[3.1.0]гекс-3-ил. Предпочтительными являются циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил.

Термин " $-(C_{x-y})$ циклоалкилен-", используемый отдельно или в комбинации, относится к двухвалентно связанной циклоалкильной группе, как определено выше, содержащей от x до y атомов углерода. Предпочтительно точки присоединения любой двухвалентно связанной циклоалкильной группы находятся в 1,1-диильном или 1,2-диильном расположении. Примерами являются циклопропан-1,1-диил, циклопропан-1,2-диил, циклобутан-1,1-диил и циклопентан-1,3-диил; предпочтительными являются циклопропан-1,1-диил и циклобутан-1,1-диил.

Термин " (C_{x-y}) циклоалкил, где указанный (C_{x-y}) циклоалкил, необязательно, содержит один кольцевой атом кислорода" относится к (C_{x-y}) циклоалкильной группе, содержащей от x до y атомов углерода, особенно моноциклической (C_{3-6}) циклоалкильной группе, как определено выше. Кроме того, один кольцевой атом углерода указанного (C_{x-y}) циклоалкила может быть заменен на атом кислорода. Такие группы являются незамещенными или замещенными, как четко определено. Примерами являются, в частности, (C_{3-6}) циклоалкильные группы циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил; а также оксетанил, тетрагидрофуранил и тетрагидропиранил. Предпочтительным " (C_{x-y}) циклоалкиленом, где указанный (C_{x-y}) циклоалкилен, необязательно, содержит один кольцевой атом кислорода" является оксетан-3,3-диил.

Термин " (C_{3-8}) циклоалкил- (C_{0-3}) алкил" относится к (C_{3-8}) циклоалкильной группе, как определено выше (т.е. такая группа может необязательно содержать кольцевой атом кислорода, как определено явным образом), причем эта группа связана с остальной частью молекулы через (C_{0-3}) алкиленовую группу, как определено выше. Часть (C_{3-8}) циклоалкильной группы (C_{3-8}) циклоалкил- (C_{0-3}) алкила является незамещенной или замещенной, как четко определено. Часть (C_{0-3}) алкиленовой группы (C_{3-8}) циклоалкил- (C_{0-3}) алкила является незамещенной или замещена, как четко определено.

Термин "циклоалкенил", используемый отдельно или в комбинации, относится к неароматическому, ненасыщенному (т.е. содержащему по меньшей мере одно кольцо углерод-углерод двойную связь) моно- или бициклическому карбоциклическому кольцу, содержащему от трех до восьми атомов углерода, где термин "бициклический циклоалкенил" включает конденсированные, мостиковые и спиробициклические циклоалкенильные группы. Термин " (C_{x-y}) циклоалкенил" (где x и y , каждый, представляет собой целое число), относится к циклоалкенильной группе, как определено выше, содержащей от x до y атомов углерода. Например, (C_{3-8}) циклоалкенильная группа содержит от трех до восьми атомов углерода. Примерами циклоалкенильных групп являются циклопентенил, циклогексенил, циклогептенил и циклооктенил; особенно циклопентен-1-ил.

Термин "арил", используемый отдельно или в комбинации, означает фенил или нафтил, предпочтительно фенил. Аналогично, ариленовая группа представляет собой арильную группу, как определено выше, которая имеет две точки присоединения к соответствующим остаткам молекулы. Вышеупомяну-

тые арил/арильные группы являются незамещенными или замещенными, как четко определено.

Для заместителя Ar^2 , представляющего "фенил, где указанный фенил моно-, ди- или тризамещен, где заместители независимо выбраны из фтора, хлора, метила, циано, метокси, или (C_1) фторалкила" особыми группами являются те, где один или два из указанных заместителей независимо выбраны из фтора, хлора и метила, и оставшиеся, если присутствуют, представляют собой фтор. Особенно Ar^2 представляет собой фенил, который моно-, ди- или тризамещен, где заместители представляют собой независимо фтор или хлор; в особенности Ar^2 представляет собой фенил, который моно-, ди- или тризамещен фтором, или фенил, который моно-, ди- или тризамещен, где один заместитель представляет собой хлор и оставшиеся заместители, если они присутствуют, представляют собой фтор. Примерами Ar^2 являются 2-фторфенил, 4-фторфенил, 2,4-дифторфенил, 2,4,6-трифторфенил, 4-хлор-2-фторфенил, 2-хлор-4-фторфенил, 2,4-дихлорфенил, 2,3,4-трифторфенил, 2,4-диметилфенил, 2-метилфенил, 3,4-диметилфенил, 2,3-дифторфенил, 3,4-дифторфенил, 4-циано-фенил, 4-трифторметилфенил, 3-трифторметилфенил, 2-трифторметилфенил, и 2-фтор-4-метоксифенил. Предпочтительными примерами являются 2,4-дифторфенил, 2,4,6-трифторфенил, 2,4-дихлорфенил, 2,3,4-трифторфенил, и 2,4-диметилфенил (особенно 2,4-дифторфенил).

Для заместителя Ar^3 , представляющего фенил, фенил является незамещенным, или замещенным, как четко определено. Примерами являются фенил, 2-хлорфенил, 4-фторфенил, 2-метилфенил, 3-метилфенил, 4-метилфенил, и 2-метоксифенил; а также 3-бромфенил, 3-хлорфенил, 4-фторфенил, 3-фторфенил, 2-фторфенил, 2-гидроксифенил, 2-метоксифенил, 4-хлорфенил, 3-метоксифенил, и 2-трифторметилфенил.

Термин "арил- (C_{x-y}) алкил" относится к арильной группе, как определено выше, которая присоединена к остальной части молекулы через (C_{x-y}) алкиленовую группу, как определено выше. Часть арильной группы арил- (C_{x-y}) алкила является незамещенной или замещенной, как четко определено. Часть (C_{x-y}) алкиленовой группы арил- (C_{x-y}) алкила является незамещенной или замещенной, как четко определено.

Термин "арил- (C_{x-y}) циклоалкил" относится к арильной группе, как определено выше, которая присоединена к остальной части молекулы через (C_{x-y}) циклоалкиленовую группу, как определено выше. Часть арильной группы арил- (C_{x-y}) циклоалкила является незамещенной или замещенной, как четко определено. Часть (C_{x-y}) циклоалкиленовой группы арил- (C_{x-y}) циклоалкила является незамещенной или замещенной, как четко определено.

Термин "гетероарил", используемый отдельно или в комбинации, означает 5-10-членное моноциклическое или бициклическое ароматическое кольцо, содержащее от одного до максимум четырех гетероатомов (в частности, от одного до максимум трех гетероатомов), каждый из которых независимо выбран из кислорода, азота и серы. Примерами таких гетероарильных групп являются фуранил, оксазол, изоксазол, оксадиазол, тиофенил, тиазол, изотиазол, тиадиазол, пирролил, имидазол, пирозол, триазол, пиридинил, пиримидинил, пиридазинил, пиазинил, индолил, изоиндолил, бензофуранил, изобензофуранил, бензотиофенил, индазол, бензимидазол, бензоксазол, бензизоксазол, бензотиазол, бензотриазол, бензоксадиазол, бензотиадиазол, хинолинил, изохинолинил, нафтиридинил, циннолинил, хиназолинил, хиноксалинил, фталазинил, пирролопиридинил, пиролопиридинил, пиролопиримидинил, пиролопиазинил, имидазопиридинил, имидазопиридазинил, и имидазотиазол. Аналогично, гетероариленовая группа представляет собой гетероарильную группу, как определено выше, которая имеет две точки присоединения к соответствующим остаткам молекулы. Вышеупомянутые гетероарильные/гетероариленовые группы являются незамещенными или замещенными, как четко определено.

Для группы Ar^1 , представляющей 5-членный гетероарил, термин означает 5-членную гетероариленовую группу, как определено выше (где указанный 5-членный гетероарил, в частности, содержит от одного до максимум трех гетероатомов); которая присоединена к остальной части молекулы, как четко определено. Термин "мета-положение" в контексте гетероариленовой группы, такой как Ar^1 означает, что соответствующие заместители присоединены в относительном 1,3-расположении. Примерами Ar^1 , представляющего 5-членный гетероарил, являются особенно 5-членные гетероариленовые группы, содержащие от одного до максимум трех гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из кислорода, азота и серы (особенно 5-членный гетероарил, содержащий от одного до максимум трех гетероатомов, каждый независимо выбранный из кислорода и азота; или 5-членный гетероарил, содержащий один кольцевой атом серы и от одного до максимум двух кольцевых атомов азота); в особенности оксазолдиол, изоксазолдиол, оксадиазолдиол, или триазолдиол; или тиадиазолдиол, или изотиазолдиол; в особенности оксазол-2,5-диол, оксазол-2,4-диол, изоксазол-3,5-диол, [1,3,4]оксадиазол-2,5-диол, [1,2,4]оксадиазол-3,5-диол, или 1H-[1,2,3]триазол-1,4-диол; или [1,3,4]тиадиазол-2,5-диол, или изотиазол-3,5-диол. Предпочтительными примерами Ar^1 , представляющего 5-членную гетероариленовую группу, являются оксазол-2,5-диол, где заместитель Ar^2 присоединен к атому углерода в положении 5; оксазол-2,4-диол, где заместитель Ar^2 присоединен к атому углерода в положении 4; изоксазол-3,5-диол, где заместитель Ar^2 присоединен к атому углерода в положении 5; изоксазол-3,5-диол, где заместитель Ar^2 присоединен к атому углерода в положении 3; [1,3,4]оксадиазол-2,5-диол; [1,2,4]оксадиазол-3,5-диол, где заместитель Ar^2 присоединен к атому углерода в положении 5; 1H-[1,2,3]триазол-1,4-диол, где заместитель Ar^2 при-

соединен к атому азота в положении 1; [1,3,4]тиадиазол-2,5-диил; и изотиазол-3,5-диил, где заместитель Ar^2 присоединен к атому углерода в положении 5.

Для заместителя Ar^2 , представляющего собой "6-членный гетероарил, где указанный 6-членный гетероарил независимо моно-, ди- или тризамещен, где два из указанных заместителей независимо выбраны из фтора, хлора, метила, циано, метокси, или (C_1) фторалкила; и оставшийся заместитель, если он присутствует, представляет собой фтор", примерами являются в особенности пиридиновые группы, которые моно-, или дизамещены фтором. Примером является 5-фторпиридин-2-ил.

Для заместителя Ar^3 , представляющего собой 5- или 6-членный гетероарил, термин означает 5- или 6-членные гетероарильные группы, как указано выше. Примерами Ar^3 , представляющего собой 6-членный гетероарил, являются пиримидинил, пиридинил, пиридазинил, и пиазинил. Для исключения неопределенности, термин 6-членный гетероарил, используемый для заместителя Ar^3 , в дополнение включает группы 1-оксипиридинил, и 1-оксипиримидинил. Особыми примерами являются пиазин-2-ил, пиридазин-3-ил, пиримидин-2-ил, пиримидин-4-ил, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, и пиридин-4-ил; а также N-оксиды 1-оксипиримидин-2-ил и 1-оксипиридин-2-ил. 6-Членные гетероарильные группы, используемые для заместителя Ar^3 , являются предпочтительно незамещенными; или указанные группы являются замещенными как четко определено (особенно моно- или дизамещенными, где заместители независимо выбраны из фтора или метила). Примерами Ar^3 , представляющего собой 5-членный гетероарил, являются оксазол, изоксазол, тиазол, имидазол, пиазол, оксадиазол, и триазол; в особенности оксазол-5-ил, изоксазол-3-ил, изоксазол-5-ил, тиазол-2-ил, тиазол-5-ил, тиазол-4-ил, имидазол-4-ил, 2H-пиазол-3-ил, 1H-пиазол-3-ил, 2H-пиазол-3-ил, 1H-пиазол-4-ил, [1,2,4]оксадиазол-3-ил, [1,2,4]оксадиазол-5-ил, [1,3,4]оксадиазол-2-ил, и 1H-[1,2,4]триазол-3-ил. 5-Членные гетероарильные группы, используемые для заместителя Ar^3 , являются незамещенными; или указанные группы являются замещенными, как четко определено (особенно моно- или дизамещенными, где заместители независимо выбраны из метила или этила).

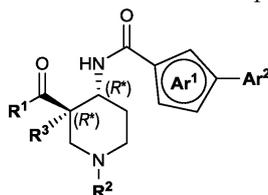
Примером Ar^4 , представляющего собой 5- или 6-членный гетероарил, является пиридинил.

Примером Ar^5 - CH_2 -, где Ar^5 представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, является (1-метилпиррол-3-ил)метил.

Термин "гетероарил(C_{x-y})алкил" относится к гетероарильной группе, как указано выше, которая присоединена к остальной части молекулы через (C_{x-y}) алкиленовую группу, как указано выше, часть гетероарильной группы гетероарил- (C_{x-y}) алкила является незамещенной или замещенной, как четко определено. Часть (C_{x-y}) алкиленовой группы гетероарил- (C_{x-y}) алкила является незамещенной, или замещенной, как четко определено.

Термин "гетероарил(C_{x-y})циклоалкил" относится к гетероарильной группе, как указано выше, которая присоединена к остальной части молекулы через (C_{x-y}) циклоалкиленовую группу, как указано выше. Часть гетероарильной группы гетероарил- (C_{x-y}) циклоалкила является незамещенной или замещенной, как четко определено. Часть (C_{x-y}) циклоалкиленовой группы гетероарил- (C_{x-y}) циклоалкила является незамещенной, или замещенной, как четко определено.

А) Первый аспект изобретения относится к соединениям формулы (I)



Формула (I)

где два заместителя пиперидинового кольца: R^1 -CO- и -NH-CO- Ar^1 - Ar^2 , находятся в относительной транс-конфигурации;

Ar^1 представляет собой незамещенную 5-членную гетероарильную группу, содержащую один кольцевой атом серы и один или два кольцевых атома азота, где -NH-CO- группа и Ar^2 присоединены в мета-положении к кольцевым атомам Ar^1 ;

Ar^2 представляет собой фенил, который моно-, ди- или тризамещен; где один или два из указанных заместителей независимо выбран(ы) из фтора,

хлора и метила, и оставшийся(еся), если присутствует(ют), представляет(ют) собой фтор;

R^1 представляет собой $R^{N1}R^{N2}N$ -, где

R^{N1} представляет собой

группу - L^2 - Ar^3 , где

L^2 представляет собой прямую связь, $-(C_{1-4})$ алкилен-; $^*(C_{3-5})$ циклоалкилен- (C_{0-2}) алкилен-, где указанный (C_{3-5}) циклоалкилен необязательно содержит один кольцевой атом кислорода, где звездочка обозначает связь, к которой присоединен Ar^3 ; $^*(C_{1-2})$ алкилен- (C_{3-5}) циклоалкилен-, где указанный (C_{3-5}) циклоалкилен необязательно содержит один кольцевой атом кислорода, где звездочка обозначает связь, к которой присоединен Ar^3 ; или $-(C_{1-3})$ алкилен-, который монозамещен гидроксильной, трифторметильной,

или -CO-(C₁₋₄)алкокси; и

Ar³ представляет собой фенил, или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота и серы; где указанный фенил или 5- или 6-членный гетероарил независимо является незамещенным, или моно-, или дизамещенным; где заместители независимо выбраны из (C₁₋₄)алкила, (C₁₋₄)алкокси, галогена, гидрокси, (C₁₋₃)фторалкила, или (C₁₋₃)фторалкокси; где, в случае, когда Ar³ представляет собой 6-членный гетероарил, который представляет собой пиридил или пиримидинил, такой пиридил или пиримидинил может дополнительно присутствовать в виде соответствующего N-оксида;

и R^{N2} представляет собой водород; R² представляет собой водород;

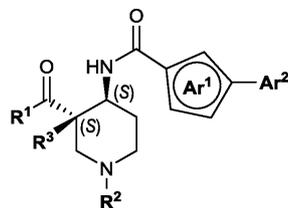
(C₁₋₆)алкил; или

(C₃₋₈)циклоалкил-(C₀₋₃)алкил; где (C₃₋₈)циклоалкил является незамещенным, или моно- или дизамещенным, где заместители независимо выбраны из (C₁₋₃)алкила, фтора, гидрокси, гидрокси(C₁₋₃)алкила, (C₁₋₃)алкокси, или (C₁₋₃)фторалкила; и

R³ представляет собой водород;

или его фармацевтически приемлемая соль.

В) Еще один вариант осуществления относится к соединениям формулы (I) согласно варианту осуществления А), которые также являются соединениями формулы (I_S), где два заместителя пиперидинового кольца: R¹-CO- и -NH-CO-Ar¹-Ar², находятся в относительной транс-конфигурации, где абсолютная конфигурация двух хиральных атомов углерода в положении 3 и 4 пиперидинового кольца представляет собой (3S,4S)



Формула (I_S);

или его фармацевтически приемлемая соль.

С) Еще один вариант осуществления относится к соединениям формулы (I) в соответствии с любым из вариантов осуществления А или В); где Ar¹ представляет собой [1,3,4]тиадиазол-2,5-диил, или изотиазол-3,5-диил.

Д) Еще один вариант осуществления относится к соединениям формулы (I) в соответствии с любым из вариантов осуществления А), В) или С); где R¹ представляет собой R^{N1}R^{N2}N-, где R^{N1} представляет собой гетероарил(C₁₋₄)алкилен-, где указанный 6-членный гетероарил содержит один или два атома азота; и где указанный 6-членный гетероарил является незамещенным, или моно-, или дизамещенным; где заместители независимо выбраны из (C₁₋₄)алкила, (C₁₋₄)алкокси, галогена, (C₁₋₃)фторалкила, или (C₁₋₃)фторалкокси; где, в случае, когда Ar³ представляет собой пиридил или пиримидинил, такой пиридил или пиримидинил может дополнительно присутствовать в виде соответствующего N-оксида;

6-членный гетероарил(C₃₋₅)циклоалкилен-, где указанный 6-членный гетероарил содержит один или два атома азота; и где указанный 6-членный гетероарил является незамещенным, или моно-, или дизамещенным; где заместители независимо выбраны из (C₁₋₄)алкила, (C₁₋₄)алкокси, галогена, (C₁₋₃) фторалкила, или (C₁₋₃)фторалкокси; где, в случае, когда Ar³ представляет собой пиридил или пиримидинил, такой пиридил или пиримидинил может дополнительно присутствовать в виде соответствующего N-оксида;

и R^{N2} представляет собой водород;

или его фармацевтически приемлемая соль.

Е) Еще один вариант осуществления относится к соединениям формулы (I) в соответствии с любым из вариантов осуществления А), В), С) или Д); где R² представляет собой (C₃₋₈)циклоалкил(C₁₋₃)алкил, где (C₃₋₈)циклоалкил является незамещенным; или монозамещен, где заместитель представляет собой (C₁₋₃)алкил, фтор, или (C₁₋₃)фторалкил; или дизамещен фтором; или (C₃₋₈)циклоалкил, где (C₃₋₈)циклоалкил является незамещенным, или моно- или дизамещенным, где заместители независимо выбраны из (C₁₋₃)алкила или фтора;

или его фармацевтически приемлемая соль.

Ф) Еще один вариант осуществления относится к соединениям формулы (I) в соответствии с любым из вариантов осуществления А), В), С), Д) или Е); где R² представляет собой незамещенный (C₃₋₈)циклоалкил(C₁₋₃)алкил; или

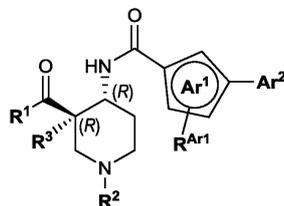
незамещенный (C₃₋₆)циклоалкил; или

(C₃₋₈)циклоалкил, где (C₃₋₈)циклоалкил дизамещен фтором; или

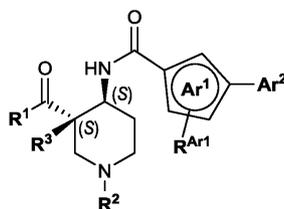
(C₃₋₈)циклоалкил(C₁₋₃)алкил; где (C₃₋₈)циклоалкил монозамещен метилом, фтором, или (C₁)фтор-

алкилом; или дизамещен фтором;
или его фармацевтически приемлемая соль.
Дальнейшее раскрытие представлено ниже.

2) Дополнительное раскрытие относится к соединениям формулы (I_D) в соответствии с раскрытием 1) которые также являются соединениями формулы (I_{DR}), где два заместителя пиперидинового кольца: R¹-CO- и -NH-CO-Ar¹-Ar², находятся в относительной транс-конфигурации, где абсолютная конфигурация двух хиральных атомов углерода в положении 3 и 4 пиперидинового кольца представляет собой (3R,4R)

Формула (I_{DR}).

3) Дополнительное раскрытие относится к соединениям формулы (I_D) в соответствии с раскрытием 1), которые также являются соединениями формулы (I_{DS}), где два заместителя пиперидинового кольца: R¹-CO- и -NH-CO-Ar¹-Ar², находятся в относительной транс-конфигурации, где абсолютная конфигурация двух хиральных атомов углерода в положении 3 и 4 пиперидинового кольца представляет собой (3S,4S)

Формула (I_{DS}).

4) Дополнительное раскрытие относится к соединениям в соответствии с любым из раскрытий 1)-3), где R³ представляет собой водород.

5) Дополнительное раскрытие относится к соединениям формулы (I_D) в соответствии с любым из раскрытий 1)-4), где Ar¹ представляет собой 5-членную гетероариленовую группу (особенно 5-членный гетероарилен, содержащий от одного до максимум трех гетероатомов, каждый независимо выбранный из кислорода и азота (в особенности оксазолдиил, изоксазолдиил, оксадиазолдиил, или триазолдиил); или 5-членный гетероарилен, содержащий один кольцевой атом серы и один или два кольцевых атома азота (в особенности изотиазолил, или тиadiaзолдиил)), где -NH-CO- группа и Ar² присоединены в мета-положении к кольцевым атомам Ar¹; где указанный 5-членный гетероарилен является незамещенным.

6) Дополнительное раскрытие относится к соединениям формулы (I_D) в соответствии с любым из раскрытий 1)-4), где Ar¹ представляет собой 5-членную гетероариленовую группу, выбранную из оксазолдиила, изоксазолдиила, оксадиазолдиила, или триазолдиила, где -NH-CO- группа и Ar² присоединены в мета-положении к кольцевым атомам Ar¹; где указанный 5-членный гетероарилен является незамещенным, или монозамещен R^{Ar1}; где R^{Ar1} представляет собой метил, метокси, фтор, хлор, трифторметил, или трифторметокси (особенно указанный 5-членный гетероарилен является незамещенным).

7) Дополнительное раскрытие относится к соединениям формулы (I_D) в соответствии с любым из раскрытий 1)-4), где Ar¹ представляет собой 5-членную гетероариленовую группу, выбранную из следующих: оксазол-2,5-диил, оксазол-2,4-диил, изоксазол-3,5-диил, [1,3,4]оксадиазол-2,5-диил, [1,2,4]оксадиазол-3,5-диил, 1H-[1,2,3]триазол-1,4-диил, [1,3,4]тиадиазол-2,5-диил, или изотиазол-3,5-диил; где указанный 5-членный гетероарилен является незамещенным [особенно Ar¹ представляет собой 5-членную гетероариленовую группу, выбранную из следующих: оксазол-2,5-диил, где заместитель Ar² присоединен к атому углерода в положении 5; оксазол-2,4-диил, где заместитель Ar² присоединен к атому углерода в положении 4; изоксазол-3,5-диил, где заместитель Ar² присоединен к атому углерода в положении 5; изоксазол-3,5-диил, где заместитель Ar² присоединен к атому углерода в положении 3; [1,3,4]оксадиазол-2,5-диил; [1,2,4]оксадиазол-3,5-диил, где заместитель Ar² присоединен к атому углерода в положении 5; 1H-[1,2,3]триазол-1,4-диил, где заместитель Ar² присоединен к атому азота в положении 1; [1,3,4]тиадиазол-2,5-диил; или изотиазол-3,5-диил, где заместитель Ar² присоединен к атому углерода в положении 5].

8) Дополнительное раскрытие относится к соединениям формулы (I_D) в соответствии с любым из раскрытий 1)-4), где Ar¹ представляет собой (предпочтительно) незамещенный изоксазол-3,5-диил, где заместитель Ar² присоединен к атому углерода в положении 5; или Ar¹ представляет собой [1,3,4]тиадиазол-2,5-диил.

9) Дополнительное раскрытие относится к соединениям формулы (I_D) в соответствии с любым из раскрытий 1)-8), где Ag² представляет собой фенил, который моно-, ди- или тризамещен; где один или два из указанных заместителей независимо выбран(ы) из фтора, хлора и метила, и оставшийся(еся), если присутствует(ют), представляет(ют) собой фтор (особенно 2,4-дифторфенил).

10) Дополнительное раскрытие относится к соединениям формулы (I_D) в соответствии с раскрытием 9), где Ag² представляет собой фенил, который моно-, ди- или тризамещен, где заместители независимо представляют собой фтор или хлор; в особенности Ag² представляет собой фенил, который моно-, ди- или тризамещен фтором (особенно 2,4-дифторфенил).

11) Дополнительное раскрытие относится к соединениям формулы (I_D) в соответствии с любым из раскрытий 1)-8), где Ag² представляет собой 2-фторфенил, 4-фторфенил, 2,4-дифторфенил, 2,4,6-трифторфенил, 4-хлор-2-фторфенил, 2-хлор-4-фторфенил, 2,4-дихлорфенил, 2,3,4-трифторфенил, 2,4-диметилфенил, 2-метилфенил, 3,4-диметилфенил, 2,3-дифторфенил, 3,4-дифторфенил, 4-циано-фенил, 4-трифторметилфенил, 3-трифторметилфенил, 2-трифторметилфенил, или 2-фтор-4-метоксифенил. В подварианте осуществления, Ag² представляет собой 2-фторфенил, 4-фторфенил, 2,4-дифторфенил, 2,4,6-трифторфенил, 4-хлор-2-фторфенил, или 2-хлор-4-фторфенил (особенно Ag² представляет собой 2,4-дифторфенил).

12) Дополнительное раскрытие относится к соединениям формулы (I_D) в соответствии с любым из раскрытий 1)-11), где R¹ представляет собой R^{N1RN2}N-, где

R^{N1} представляет собой

(C₁₋₆)алкил (особенно метил, этил, изопропил, изобутил, трет-бутил, 1,2,2-триметилпропил);

(C₁₋₆)алкил, который монозамещен гидроксидом;

(C₁₋₃)алкокси (особенно метокси, этокси);

2-гидроксиэтокси;

-CO-NH₂;

-SO₂-(C₁₋₃)алкилом (особенно метансульфонил);

циано;

(C₁₋₃)фторалкокси (особенно трифторметокси);

-NR^{N3RN4}, где R^{N3} и R^{N4} независимо представляют собой водород или (C₁₋₄)алкил (особенно -NR^{N3RN4}

представляет собой диметиламино);

(особенно такая группа R^{N1}, являясь монозамещенным (C₁₋₆)алкилом, представляет собой 2-гидроксиэтил, 2-гидрокси-1-метилэтил, 2-гидрокси-1,1-диметилэтил, 2-метоксиэтил, 3-метоксипропил, 2-этоксиэтил, 2-этокси-1-метилэтил, 2-метокси-1,1-диметилэтил, 3-метокси-1,1-диметилпропил, 2-(2-гидроксиэтокси)этил, карбамоилметил, 2-метансульфонил-1,1-диметилэтил, 1-циано-1-метилэтил, 2-диметиламиноэтил, 2-трифторметоксиэтил);

(C₂₋₆)алкинил (особенно 1-метилпроп-2-инил);

(C₂₋₅)фторалкил (особенно 2-фторэтил, 2,2-дифторэтил, 2-фтор-1-метилэтил, 2-фтор-1,1-диметилэтил, 2,2-дифтор-1-метилэтил, 3,3,3-трифтор-1,1-диметилпропил);

2-(2-оксопирролидин-1-ил)этил;

группу -L¹-Cu¹; где

L¹ представляет собой прямую связь, -(C₁₋₃)алкилен-, или -(C₃₋₅)циклоалкилен-; и

Cu¹ представляет собой (C₃₋₆)циклоалкил, где указанный (C₃₋₆)циклоалкил необязательно содержит один кольцевой атом кислорода; где указанный (C₃₋₆)циклоалкил независимо является незамещенным; или монозамещен фтором, метилом, гидроксидом, -CO-(C₁₋₄)алкокси, или циано; или дизамещен фтором, или тризамещен метилом и двумя атомами фтора;

(особенно такая группа -L¹-Cu¹ представляет собой циклопропил, циклопентил, 1-метилциклопропил, 1-метилциклобутил, 1-циклопропилциклопропан-1-ил, 1-циклобутилэтил, 3-метилтетрагидрофуран-3-ил, тетрагидрофуран-3-ил-метил, тетрагидрофуран-2-ил-метил, 1-тетрагидрофуран-2-илэтил, оксетан-3-ил-метил, 3,3-дифтор-1-метилциклобутил, 1-(этоксикарбонил)циклопропил, или 1-цианоциклобутил);

группу -L²-Ag³, где

L² представляет собой -(C₁₋₄)алкилен-; -(C₃₋₅)циклоалкилен-, где указанный (C₃₋₅)циклоалкилен необязательно содержит один кольцевой атом кислорода; *(C₃₋₅)циклоалкилен-(C₁₋₂)алкилен-, где указанный (C₃₋₅)циклоалкилен необязательно содержит один кольцевой атом кислорода, где звездочка обозначает связь, к которой присоединен Ag³; *(C₁₋₂)алкилен-(C₃₋₅)циклоалкилен-, где указанный (C₃₋₅)циклоалкилен необязательно содержит один кольцевой атом кислорода, где звездочка обозначает связь, к которой присоединен Ag³; или -(C₁₋₃)алкилен-, который монозамещен гидроксидом или трифторметилом; и

Ag³ представляет собой фенил, или 5-членный гетероарил, содержащий один атом кислорода и один или два атома азота, или 6-членный гетероарил, содержащий один или два атома азота; где указанный фенил или 5- или 6-членный гетероарил независимо является незамещенным, или моно-, или дизамещенным; где заместители независимо выбраны из (C₁₋₄)алкила, (C₁₋₄)алкокси, галогена, (C₁₋₃)фторалкила, или (C₁₋₃)фторалкокси; где, в случае, когда Ag³ представляет собой 6-членный гетероарил, который представляет собой пиридил или пиримидинил, такой пиридил или пиримидинил может дополнительно при-

существовать в виде соответствующего N-оксида; (особенно такая группа $-L^2-Ar^3$ представляет собой бензил, 1-фенилэтил, 2-фенилэтил, 2-(2-хлорфенил)этил, 2-(4-фторфенил)этил, 2-(2-метилфенил)этил, 2-(3-метилфенил)этил, 2-(4-метилфенил)этил, 2-(2-метоксифенил)этил, 2-фенилпропил, 2-гидрокси-1-фенилэтил, 2-гидрокси-2-фенилэтил, 2-фенилциклопропил; или 1-(3-бромфенил)этил, 1-фенилциклопропил, 1-фенилциклобутил, 2-фенилциклобутил, 1-(3-хлорфенил)циклопропил, 1-(4-фторфенил)циклопропил, 1-(3-фторфенил)циклопропил, 1-(2-фторфенил)циклопропил, 1-(2-метилфенил)циклопропил, 1-(2-гидроксифенил)циклопропил, 1-(2-метоксифенил)этил, 2-метил-2-(2-хлорфенил)пропил, 1-(4-хлорфенил)циклопропил-метил, 3-(3-хлорфенил)оксетан-3-ил, 3-(4-фторфенил)оксетан-3-ил, 3-(фенил)оксетан-3-ил-метил, 3-(бензил)оксетан-3-ил, 1-(2-метоксифенил)циклопропил, 1-(3-метоксифенил)циклопропил, 1-(2-трифторметилфенил)циклопропил; или оксазол-5-ил-метил, 1-([1,2,4]оксадиазол-3-ил)этил, 1-(изоксазол-3-ил)этил, 3-метилизоксазол-5-ил-метил, 5-метилизоксазол-3-ил-метил, (3-этил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)метил, 1-(5-метил-[1,3,4]оксадиазол-2-ил)этил, 1-метил-1-(5-метил-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)этил; пиридин-2-ил-метил, пиридин-3-ил-метил, пиридин-4-ил-метил, пиримидин-2-ил-метил, пиримидин-4-ил-метил, пиразин-2-ил-метил, 1-(пиридин-2-ил)этил, 1-(пиридин-3-ил)этил, 2-(пиридин-2-ил)этил, 1-метил-1-(пиридин-2-ил)этил, 1-(пиразин-2-ил)этил, 1-(пиримидин-4-ил)этил, 1-(5-фторпиримидин-2-ил)этил, 1-(3-фторпиридин-2-ил)этил, 1-(5-фторпиридин-2-ил)этил, 1-(6-метилпиридин-2-ил)этил, 2-гидрокси-1-(пиридин-2-ил)этил, 1-(1-оксипиридин-2-ил)этил, 1-(пиридин-2-ил)циклопропил, 1-(пиридин-4-ил)циклопропил, 1-(пиразин-2-ил)циклопропил, 1-(пиридазин-3-ил)циклопропил, 1-(пиримидин-2-ил)циклопропил, 1-(5-фторпиридин-2-ил)циклопропил, 1-(3,5-дифторпиридин-2-ил)этил, 2,2,2-трифтор-1-(пиридин-2-ил)этил, 1-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)циклопропил; или (6-метилпиридин-2-ил)метил, 1-(пиримидин-2-ил)этил, 1-метил-1-(пиримидин-2-ил)этил, 1-(пиримидин-4-ил)циклопропил, 2-(пиримидин-2-ил)циклобутил, 2-(пиримидин-2-ил)циклопентил, 1-(1-оксипиримидин-2-ил)циклопропил, 1-(3-фторпиридин-2-ил)циклопропил, [1-(пиридин-2-ил)циклопропил]метил, 1-(пиридин-2-ил)циклобутил, 1-(1-оксипиридин-2-ил)циклопропил, 2-метил-2-(пиридин-2-ил)пропил, 2-метил-2-(3-метилпиридин-2-ил)пропил);

и R^{N2} независимо представляет собой водород, или $(C_{1.4})$ алкил (особенно метил, этил, изопропил).

13) Дополнительное раскрытие относится к соединениям формулы (I_D) в соответствии с любым из раскрытий 1) - 11), где R^1 представляет собой $R^{N1R^{N2}N^-}$, где

R^{N1} представляет собой

$(C_{3.6})$ циклоалкил, где указанный $(C_{3.6})$ циклоалкил необязательно содержит один кольцевой атом кислорода; где указанный $(C_{3.6})$ циклоалкил независимо является незамещенным, или монозамещен фтором, метилом, или гидроксигруппой, или дизамещен фтором, или тризамещен метилом и двумя атомами фтора (особенно циклопропил, циклопентил, 1-метилциклопропил, 1-метилциклобутил, 3-метилтетрагидрофуран-3-ил, 3,3-дифтор-1-метилциклобутил);

$(C_{3.6})$ циклоалкил- $(C_{1.3})$ алкилен-, где указанный $(C_{3.6})$ циклоалкил необязательно содержит один кольцевой атом кислорода (особенно 1-циклобутил-этил, тетрагидрофуран-3-ил-метил, тетрагидрофуран-2-ил-метил, 1-тетрагидрофуран-2-ил-этил, оксетан-3-ил-метил);

$(C_{3.6})$ циклоалкил- $(C_{3.5})$ циклоалкилен- (особенно 1-циклопропилциклопропан-1-ил);

фенил- $(C_{1.4})$ алкилен-, где указанный фенил является незамещенным, или моно-, или дизамещенным; где заместители независимо выбраны из $(C_{1.4})$ алкила, $(C_{1.4})$ алкокси, галогена, $(C_{1.3})$ фторалкила, или $(C_{1.3})$ фторалкокси; (особенно такая группа представляет собой бензил, 1-фенилэтил, 2-фенилэтил, 2-(2-хлорфенил)этил, 2-(4-фторфенил)этил, 2-(2-метилфенил)этил, 2-(3-метилфенил)этил, 2-(4-метилфенил)этил, 2-(2-метоксифенил)этил, 2-фенилпропил; или 1-(3-бромфенил)этил, 1-(2-метоксифенил)этил, 2-метил-2-(2-хлорфенил)пропил);

фенил- $(C_{1.3})$ алкилен-, где указанный $(C_{1.3})$ алкилен- монозамещен гидроксигруппой (особенно 2-гидрокси-2-фенилэтил, 2-гидрокси-1-фенилэтил);

фенил- $(C_{3.5})$ циклоалкилен-, где указанный $(C_{3.5})$ циклоалкилен необязательно содержит один кольцевой атом кислорода, и где указанный фенил является незамещенным, или моно-, или дизамещенным; где заместители независимо выбраны из $(C_{1.4})$ алкила, $(C_{1.4})$ алкокси, галогена, гидроксигруппы, $(C_{1.3})$ фторалкила, или $(C_{1.3})$ фторалкокси; (особенно 2-фенилциклопропил, 1-фенилциклопропил, 1-фенилциклобутил, 2-фенилциклобутил, 1-(3-хлорфенил)циклопропил, 1-(4-фторфенил)циклопропил, 1-(3-фторфенил)циклопропил, 1-(2-фторфенил)циклопропил, 1-(2-метилфенил)циклопропил, 1-(2-гидроксифенил)циклопропил, 3-(3-хлорфенил)оксетан-3-ил, 3-(4-фторфенил)оксетан-3-ил, 1-(2-метоксифенил)циклопропил, 1-(3-метоксифенил)циклопропил, 1-(2-трифторметилфенил)циклопропил);

фенил- $(C_{3.5})$ циклоалкилен- $(C_{1.2})$ алкилен-, где указанный $(C_{3.5})$ циклоалкилен необязательно содержит один кольцевой атом кислорода, и где указанный фенил является незамещенным, или монозамещен галогеном (особенно 1-(4-хлорфенил)циклопропилметил, 3-(фенил)оксетан-3-ил-метил);

фенил- $(C_{1.2})$ алкилен- $(C_{3.5})$ циклоалкилен-, где указанный $(C_{3.5})$ циклоалкилен необязательно содержит один кольцевой атом кислорода (особенно 3-(бензил)оксетан-3-ил);

5-членный гетероарил- $(C_{1.3})$ алкилен-, где указанный 5-членный гетероарил содержит один атом кислорода и один или два атома азота; и где указанный 5-членный гетероарил является незамещенным, или моно-, или дизамещенным; где заместители независимо выбраны из $(C_{1.4})$ алкила, $(C_{1.4})$ алкокси, галогена,

(C_{1,3})фторалкила, или (C_{1,3})фторалкокси; (особенно оксазол-5-ил-метил, 1-([1,2,4]оксадиазол-3-ил)этил, 1-(изоксазол-3-ил)этил, 3-метилизоксазол-5-ил-метил, 5-метилизоксазол-3-ил-метил, (3-этил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)метил, 1-(5-метил-[1,3,4]оксадиазол-2-ил)этил, 1-метил-1-(5-метил-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)этил);

6-членный гетероарил(C_{1,4})алкилен-, где указанный 6-членный гетероарил содержит один или два атома азота; и где указанный 6-членный гетероарил является незамещенным, или моно-, или дизамещенным; где заместители независимо выбраны из (C_{1,4})алкила, (C_{1,4})алкокси, галогена, (C_{1,3})фторалкила, или (C_{1,3})фторалкокси; где, в случае, когда Ag³ представляет собой пиридил или пиримидинил, такой пиридил или пиримидинил может дополнительно присутствовать в виде соответствующего N-оксида; (особенно пиридин-2-ил-метил, пиридин-3-ил-метил, пиридин-4-ил-метил, пиримидин-2-ил-метил, пиримидин-4-ил-метил, пиазин-2-ил-метил, 1-(пиридин-2-ил)этил, 1-(пиридин-3-ил)этил, 2-(пиридин-2-ил)этил, 1-метил-1-(пиридин-2-ил)этил, 1-(пиазин-2-ил)этил, 1-(пиримидин-4-ил)этил, 1-(5-фторпиримидин-2-ил)этил, 1-(3-фторпиридин-2-ил)этил, 1-(5-фторпиридин-2-ил)этил, 1-(6-метилпиридин-2-ил)этил, 1-(3,5-дифторпиридин-2-ил)этил, (6-метилпиридин-2-ил)метил, 1-(пиримидин-2-ил)этил, 1-метил-1-(пиримидин-2-ил)этил, 2-метил-2-(пиридин-2-ил)пропил, 2-метил-2-(3-метилпиридин-2-ил)пропил);

6-членный гетероарил-(C_{1,3})алкилен-, где указанный -(C_{1,3})алкилен-монозамещен гидроксид или трифторметилом; где указанный 6-членный гетероарил содержит один или два атома азота; (особенно 2-гидрокси-1-(пиридин-2-ил)этил, 2,2,2-трифтор-1-(пиридин-2-ил)этил);

6-членный гетероарил-(C_{3,5})циклоалкилен-, где указанный 6-членный гетероарил содержит один или два атома азота; и где указанный 6-членный гетероарил является незамещенным, или моно-, или дизамещенным; где заместители независимо выбраны из (C_{1,4})алкила, (C_{1,4})алкокси, галогена, (C_{1,3})фторалкила, или (C_{1,3})фторалкокси; где, в случае, когда Ag³ представляет собой пиридил или пиримидинил, такой пиридил или пиримидинил может дополнительно присутствовать в виде соответствующего N-оксида (особенно 1-(пиридин-2-ил)циклопропил, 1-(пиридин-4-ил)циклопропил, 1-(пиазин-2-ил)циклопропил, 1-(пиридазин-3-ил)циклопропил, 1-(пиримидин-2-ил)циклопропил, 1-(5-фторпиридин-2-ил)циклопропил, 1-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)циклопропил, 1-(пиримидин-4-ил)циклопропил, 2-(пиримидин-2-ил)циклобутил, 2-(пиримидин-2-ил)циклопентил, 1-(1-оксипиримидин-2-ил)циклопропил, 1-(3-фторпиридин-2-ил)циклопропил, 1-(пиридин-2-ил)циклобутил, 1-(1-оксипиридин-2-ил)циклопропил);

6-членный гетероарил(C_{3,5})циклоалкилен(C_{1,2})алкилен-, где указанный 6-членный гетероарил содержит один или два атома азота; и где указанный 6-членный гетероарил является незамещенным; (особенно [1-(пиридин-2-ил)циклопропил]метил);

и R^{N2} независимо представляет собой водород (предпочтительно), или (C_{1,4})алкил (особенно метил, этил, изопропил);

или R^{N1} представляет собой (C_{1,3})алкил (особенно метил, этил); и R^{N2} представляет собой водород, или метил.

14) Дополнительное раскрытие относится к соединениям формулы (I_D) в соответствии с любым из раскрытий 1-11), где R¹ представляет собой R^{N1RN2}N-, где R^{N1} представляет собой (C_{3,6})циклоалкил(C_{1,3})алкилен-, где указанный (C_{3,6})циклоалкил необязательно содержит один кольцевой атом кислорода (особенно 1-циклобутилэтил, тетрагидрофуран-3-ил-метил, тетрагидрофуран-2-ил-метил, 1-тетрагидрофуран-2-ил-этил, оксетан-3-ил-метил);

фенил-(C_{1,4})алкилен-, где указанный фенил является незамещенным, или моно-, или дизамещенным; где заместители независимо выбраны из (C_{1,4})алкила, (C_{1,4})алкокси, галогена, (C_{1,3})фторалкила, или (C_{1,3})фторалкокси; (особенно такая группа представляет собой бензил, 1-фенилэтил, 2-фенилэтил, 2-(2-хлорфенил)этил, 2-(4-фторфенил)этил, 2-(2-метилфенил)этил, 2-(3-метилфенил)этил, 2-(4-метилфенил)этил, 2-(2-метоксифенил)этил, 2-фенилпропил; или 1-(3-бромфенил)этил, 1-(2-метоксифенил)этил, 2-метил-2-(2-хлорфенил)пропил);

фенил(C_{3,5})циклоалкилен-, где указанный (C_{3,5})циклоалкилен необязательно содержит один кольцевой атом кислорода, и где указанный фенил является незамещенным, или моно-, или дизамещенным; где заместители независимо выбраны из (C_{1,4})алкила, (C_{1,4})алкокси, галогена, гидроксид, (C_{1,3})фторалкила, или (C_{1,3})фторалкокси; (особенно 2-фенилциклопропил, 1-фенилциклопропил, 1-фенилциклобутил, 2-фенилциклобутил, 1-(3-хлорфенил)циклопропил, 1-(4-фторфенил)циклопропил, 1-(3-фторфенил)циклопропил, 1-(2-фторфенил)циклопропил, 1-(2-метилфенил)циклопропил, 1-(2-гидроксифенил)циклопропил, 3-(3-хлорфенил)оксетан-3-ил, 3-(4-фторфенил)оксетан-3-ил, 1-(2-метоксифенил)циклопропил, 1-(3-метоксифенил)циклопропил, 1-(2-трифторметилфенил)циклопропил);

6-членный гетероарил(C_{1,4})алкилен-, где указанный 6-членный гетероарил содержит один или два атома азота; и где указанный 6-членный гетероарил является незамещенным, или моно-, или дизамещенным; где заместители независимо выбраны из (C_{1,4})алкила, (C_{1,4})алкокси, галогена, (C_{1,3})фторалкила, или (C_{1,3})фторалкокси; где, в случае, когда Ag³ представляет собой пиридил или пиримидинил, такой пиридил или пиримидинил может дополнительно присутствовать в виде соответствующего N-оксида; (особенно пиридин-2-ил-метил, пиридин-3-ил-метил, пиридин-4-ил-метил, пиримидин-2-ил-метил, пиримидин-4-ил-метил, пиазин-2-ил-метил, 1-(пиридин-2-ил)этил, 1-(пиридин-3-ил)этил, 2-(пиридин-2-ил)этил,

1-метил-1-(пиридин-2-ил)этил, 1-(пиразин-2-ил)этил, 1-(пиримидин-4-ил)этил, 1-(5-фторпиримидин-2-ил)этил, 1-(3-фторпиридин-2-ил)этил, 1-(5-фторпиридин-2-ил)этил, 1-(6-метилпиридин-2-ил)этил, 1-(3,5-дифторпиридин-2-ил)этил, (6-метилпиридин-2-ил)метил, 1-(пиримидин-2-ил)этил, 1-метил-1-(пиримидин-2-ил)этил, 2-метил-2-(пиридин-2-ил)пропил, 2-метил-2-(3-метилпиридин-2-ил)пропил);

6-членный гетероарил-(C₃₋₅)циклоалкилен-, где указанный 6-членный гетероарил содержит один или два атома азота; и где указанный 6-членный гетероарил является незамещенным, или моно-, или дизамещенным; где заместители независимо выбраны из (C₁₋₄)алкила, (C₁₋₄)алкокси, галогена, (C₁₋₃)фторалкила, или (C₁₋₃)фторалкокси; где, в случае, когда Ar³ представляет собой пиридил или пиримидинил, такой пиридил или пиримидинил может дополнительно присутствовать в виде соответствующего N-оксида (особенно 1-(пиридин-2-ил)циклопропил, 1-(пиридин-4-ил)циклопропил, 1-(пиразин-2-ил)циклопропил, 1-(пиридазин-3-ил)циклопропил, 1-(пиримидин-2-ил)циклопропил, 1-(5-фторпиридин-2-ил)циклопропил, 1-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)циклопропил, 1-(пиримидин-4-ил)циклопропил, 2-(пиримидин-2-ил)циклобутил, 2-(пиримидин-2-ил)циклопентил, 1-(1-оксипиримидин-2-ил)циклопропил, 1-(3-фторпиридин-2-ил)циклопропил, 1-(пиридин-2-ил)циклобутил, 1-(1-оксипиридин-2-ил)циклопропил);

и R^{N2} независимо представляет собой водород, или (C₁₋₄)алкил (особенно метил, этил, изопропил).

15) Дополнительное раскрытие относится к соединениям формулы (I_D) в соответствии с любым из раскрытий 1) - 11), где R¹ представляет собой R^{N1RN2}N-, где

R^{N1} представляет собой 6-членный гетероарил-(C₁₋₄)алкилен-, где указанный 6-членный гетероарил содержит один или два атома азота; и где указанный 6-членный гетероарил является незамещенным, или моно-, или дизамещенным; где заместители независимо выбраны из (C₁₋₄)алкила, (C₁₋₄)алкокси, галогена, (C₁₋₃)фторалкила, или (C₁₋₃)фторалкокси; где, в случае, когда Ar³ представляет собой пиридил или пиримидинил, такой пиридил или пиримидинил может дополнительно присутствовать в виде соответствующего N-оксида; (особенно пиридин-2-ил-метил, пиридин-3-ил-метил, пиридин-4-ил-метил, пиримидин-2-ил-метил, пиримидин-4-ил-метил, пиразин-2-ил-метил, 1-(пиридин-2-ил)этил, 1-(пиридин-3-ил)этил, 2-(пиридин-2-ил)этил, 1-метил-1-(пиридин-2-ил)этил, 1-(пиразин-2-ил)этил, 1-(пиримидин-4-ил)этил, 1-(5-фторпиримидин-2-ил)этил, 1-(3-фторпиридин-2-ил)этил, 1-(5-фторпиридин-2-ил)этил, 1-(6-метилпиридин-2-ил)этил, 1-(3,5-дифторпиридин-2-ил)этил, (6-метилпиридин-2-ил)метил, 1-(пиримидин-2-ил)этил, 1-метил-1-(пиримидин-2-ил)этил, 2-метил-2-(пиридин-2-ил)пропил, 2-метил-2-(3-метилпиридин-2-ил)пропил);

6-членный гетероарил(C₃₋₅)циклоалкилен-, где указанный 6-членный гетероарил содержит один или два атома азота; и где указанный 6-членный гетероарил является незамещенным, или моно-, или дизамещенным; где заместители независимо выбраны из (C₁₋₄)алкила, (C₁₋₄)алкокси, галогена, (C₁₋₃)фторалкила, или (C₁₋₃)фторалкокси; где, в случае, когда Ar³ представляет собой пиридил или пиримидинил, такой пиридил или пиримидинил может дополнительно присутствовать в виде соответствующего N-оксида (особенно 1-(пиридин-2-ил)циклопропил, 1-(пиридин-4-ил)циклопропил, 1-(пиразин-2-ил)циклопропил, 1-(пиридазин-3-ил)циклопропил, 1-(пиримидин-2-ил)циклопропил, 1-(5-фторпиридин-2-ил)циклопропил, 1-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)циклопропил, 1-(пиримидин-4-ил)циклопропил, 2-(пиримидин-2-ил)циклобутил, 2-(пиримидин-2-ил)циклопентил, 1-(1-оксипиримидин-2-ил)циклопропил, 1-(3-фторпиридин-2-ил)циклопропил, 1-(пиридин-2-ил)циклобутил, 1-(1-оксипиридин-2-ил)циклопропил);

и R^{N2} независимо представляет собой водород или метил.

16) Дополнительное раскрытие относится к соединениям формулы (I_D) в соответствии с любым из раскрытий 1) - 11), где R¹ представляет собой R^{N1RN2}N-, где

R^{N1} представляет собой

водород;

метил, этил, изопропил, изобутил, трет-бутил, или 1,2,2-триметилпропил;

2-гидроксиэтил, 2-гидрокси-1-метилэтил, 2-гидрокси-1,1-диметилэтил, 2-метоксиэтил, 3-метоксипропил, 2-этоксиэтил, 2-этокси-1-метилэтил, 2-метокси-1,1-диметилэтил, 3-метокси-1,1-диметилпропил, 2-(2-гидроксиэтокси)этил карбамоилметил, 2-метансульфонил-1,1-диметилэтил, 1-циано-1-метилэтил, 2-диметиламиноэтил, или 2-трифторметоксиэтил;

1-метилпроп-2-инил;

2-фторэтил, 2,2-дифторэтил, 2-фтор-1-метилэтил, 2-фтор-1,1-диметилэтил, 2,2-дифтор-1-метилэтил, или 3,3,3-трифтор-1,1-диметилпропил;

метокси;

2-(2-оксопирролидин-1-ил)этил;

циклопропил, циклопентил, 1-метил-циклопропил, 1-метилциклобутил, 1-циклопропилциклопропан-1-ил, 1-циклобутилэтил, 3-метилтетрагидрофуран-3-ил, тетрагидрофуран-3-ил-метил, тетрагидрофуран-2-ил-метил, 1-тетрагидрофуран-2-ил-этил, оксетан-3-ил-метил, или 3,3-дифтор-1-метилциклобутил, 1-(этоксикарбонил)циклопропил, или 1-цианоциклобутил;

фенил, бензил, 1-фенилэтил, 2-(2-хлорфенил)этил, 2-(4-фторфенил)этил, 2-(2-метилфенил)этил, 2-(3-метилфенил)этил, 2-(4-метилфенил)этил, 2-(2-метоксифенил)этил, 2-фенилпропил, 2-гидрокси-1-фенилэтил, 2-гидрокси-2-фенилэтил, или 2-фенилциклопропил, 1-(3-бромфенил)этил, 1-фенилцикло-

пропил, 1-фенилциклобутил, 2-фенилциклобутил, 1-(3-хлорфенил)циклопропил, 1-(4-фторфенил)циклопропил, 1-(3-фторфенил)циклопропил, 1-(2-фторфенил)циклопропил, 1-(2-метилфенил)циклопропил, 1-(2-гидроксифенил)циклопропил, 1-(2-метоксифенил)этил, 2-метил-2-(2-хлорфенил)пропил, 1-(4-хлорфенил)циклопропилметил, 3-(3-хлорфенил)оксетан-3-ил, 3-(4-фторфенил)оксетан-3-ил, 3-(фенил)оксетан-3-ил-метил, 3-(бензил)оксетан-3-ил, 1-(2-метоксифенил)циклопропил, 1-(3-метоксифенил)циклопропил, 1-(2-трифторметилфенил)циклопропил, или 2-этокси-2-оксо-1-фенилэтил;

4,5-диметилтиазол-2-ил, 1Н-имидазол-4-ил-метил, тиазол-2-ил-метил, 4-метилтиазол-5-ил-метил, 4-метилтиазол-2-ил-метил, 5-метилтиазол-2-ил-метил, 2-метилтиазол-4-ил-метил, оксазол-5-ил-метил, 1-(2Н-пиразол-3-ил)этил, (1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метил, 1-([1,2,4]оксадиазол-3-ил)этил, 1-(изоксазол-3-ил)этил, 3-метилизоксазол-5-ил-метил, 5-метилизоксазол-3-ил-метил, 1-(1Н-[1,2,4]триазол-3-ил)этил, (1,5-диметил-1Н-пиразол-3-ил)метил, (2,5-диметил-2Н-пиразол-3-ил)метил, (3-этил-([1,2,4]оксадиазол-5-ил)метил, 1-(5-метил-([1,3,4]оксадиазол-2-ил)этил, 1-метил-1-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)этил или 1-метил-1-(5-метил-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)этил; или

пиридин-3-ил, пиридин-2-ил-метил, пиридин-3-ил-метил, пиридин-4-ил-метил, пиримидин-2-ил-метил, пиримидин-4-ил-метил, пиазин-2-ил-метил, 1-(пиридин-2-ил)этил, 1-(пиридин-3-ил)этил, 2-(пиридин-2-ил)этил, 1-метил-1-(пиридин-2-ил)этил, 1-(пиазин-2-ил)этил, 1-(пиримидин-4-ил)этил, 1-(5-фторпиримидин-2-ил)этил, 1-(3-фторпиридин-2-ил)этил, 1-(5-фторпиридин-2-ил)этил, 1-(6-метилпиридин-2-ил)этил, 2-гидрокси-1-(пиридин-2-ил)этил, 1-(1-оксипиридин-2-ил)этил, 1-(пиридин-2-ил)циклопропил, 1-(пиридин-4-ил)циклопропил, 1-(пиазин-2-ил)циклопропил, 1-(пиридазин-3-ил)циклопропил, 1-(пиримидин-2-ил)циклопропил, 1-(5-фторпиридин-2-ил)циклопропил, 1-(3,5-дифторпиридин-2-ил)этил, 2,2,2-трифтор-1-(пиридин-2-ил)этил, или 1-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)циклопропил; или (6-метилпиридин-2-ил)метил, 1-(пиримидин-2-ил)этил, 1-метил-1-(пиримидин-2-ил)этил, 1-(пиримидин-4-ил)циклопропил, 2-(пиримидин-2-ил)циклобутил, 2-(пиримидин-2-ил)циклопентил, 1-(1-оксипиримидин-2-ил)циклопропил, 1-(3-фторпиридин-2-ил)циклопропил, [1-(пиридин-2-ил)циклопропил]метил, 1-(пиридин-2-ил)циклобутил, 1-(1-оксипиридин-2-ил)циклопропил, 2-метил-2-(пиридин-2-ил)пропил, или 2-метил-2-(3-метилпиридин-2-ил)пропил;

и R^{N2} независимо представляет собой водород, метил, этил, изопропил, или 2-фторэтил;

или R^{N1} и R^{N2} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4- 6-членное кольцо, выбранное из азетидин-1-ила, пирролидин-1-ила, морфолин-4-ила, 3-фторазетидин-1-ила, 3,3-дифторазетидин-1-ила, 3-гидроксипирролидин-1-ила, 3-фенилпирролидин-1-ила, 3-(пиридин-2-ил)пирролидин-1-ила.

17) Дополнительное раскрытие относится к соединениям формулы (I_D) в соответствии с любым из раскрытий 1) - 16), где R^2 представляет собой водород;

(C_{1-6})алкил (особенно этил, изопропил, изобутил, трет-бутил, 2,2-диметилпропил, 3-метилбутил, 3,3-диметилбутил);

(C_{2-6})алкил, который монозамещен (C_{1-3})алкокси (особенно метокси), или гидрокси;

(особенно 2-гидроксиэтил, 2-метоксиэтил, 2-гидрокси-1-метилпропил);

(C_{3-8})циклоалкил-(C_{1-3})алкил, где (C_{3-8})циклоалкил является незамещенным; или монозамещен, где заместитель представляет собой (C_{1-3})алкил (особенно метил), фтор, или (C_{1-3})фторалкил (особенно диформетил); или дизамещен фтором;

(особенно циклопропилметил, циклобутилметил, циклопентилметил, 1-циклопропилэтил, (1-метилциклопропил)метил, (1-метилциклобутил)метил, 2-циклопропилэтил, (1-фторциклопропил)метил, (2,2-дифторциклопропил)метил, (3,3-дифторциклобутил)метил, (1-диформетилциклопропил)метил);

(C_{3-8})циклоалкил, где (C_{3-8})циклоалкил является незамещенным, или моно- или дизамещенным, где заместители независимо выбраны из (C_{1-3})алкила (особенно метила), фтора, гидрокси, гидрокси(C_{1-3})алкила (особенно гидроксиметила), или (C_{1-3})алкокси (особенно метокси);

(особенно циклобутил, 2-метилциклобутил, 2,2-диметилциклобутил, 3,3-диметилциклобутил, циклопентил, циклогексил, спиро[2.4]гепт-4-ил, спиро[3.3]гепт-2-ил, бицикло[2.2.1]гепт-2-ил, 2-метилциклопентил, 2-(гидроксиметил)циклопентил, 3,3-диметилциклопентил, 2-этилциклопентил, 3,3-диметилциклогексил, 2-фторциклогексил, 4-фторциклогексил, 4,4-дифторциклогексил, 2-гидроксициклогексил, 2-метоксициклогексил, 3-метоксициклогексил, спиро[2.3]гекс-5-ил, бицикло[3.1.0]гекс-3-ил, 3,3-дифторциклобутил);

(C_{3-8})циклоалкенил(C_{1-3})алкил (особенно циклопентен-1-илметил); или

бензил, где фенильное кольцо указанного бензила является незамещенным, или монозамещено галогеном (особенно бензил, 2-хлорбензил, 2-фторбензил, 4-фторбензил).

18) Дополнительное раскрытие относится к соединениям формулы (I_D) в соответствии с любым из раскрытий 1)-16), где R^2 представляет собой

(C_{3-8})циклоалкил(C_{1-3})алкил, где (C_{3-8})циклоалкил является незамещенным; или монозамещен, где заместитель представляет собой (C_{1-3})алкил (особенно метил), фтор, или (C_{1-3})фторалкил (особенно диформетил); или дизамещен фтором; (особенно циклопропилметил, циклобутилметил, циклопентилметил, 1-циклопропилэтил, (1-метилциклопропил)метил, (1-метилциклобутил)метил, 2-циклопропилэтил,

(1-фторциклопропил)метил, (2,2-дифторциклопропил)метил, (3,3-дифторциклобутил)метил, (1-дифторметилциклопропил)метил); или

(C₃₋₈)циклоалкил, где (C₃₋₈)циклоалкил является незамещенным, или моно-или дизамещенным, где заместители независимо выбраны из (C₁₋₃)алкила (особенно метила), или фтора; (особенно циклобутил, 2-метилциклобутил, 2,2-диметилциклобутил, 3,3-диметилциклобутил, циклопентил, циклогексил, спиро[2.4]гепт-4-ил, спиро[3.3]гепт-2-ил, бицикло[2.2.1]гепт-2-ил, 2-метилциклопентил, 3,3-диметилциклопентил, 2-этилциклопентил, 3,3-диметилциклогексил, 2-фторциклогексил, 4-фторциклогексил, 4,4-дифторциклогексил, спиро[2.3]гекс-5-ил, бицикло[3.1.0]гекс-3-ил, 3,3-дифторциклобутил).

19) Дополнительное раскрытие относится к соединениям формулы (I_D) в соответствии с любым из раскрытий 1)-16), где R² представляет собой

незамещенный (C₃₋₈)циклоалкил(C₁₋₃)алкил (особенно циклопропилметил, циклобутилметил, циклопентилметил, 1-циклопропилэтил, 2-циклопропилэтил); или

незамещенный (C_{3,6})циклоалкил (особенно циклобутил, циклопентил, циклогексил); или

(C₃₋₈)циклоалкил, где (C₃₋₈)циклоалкил дизамещен фтором (особенно 3,3-дифторциклобутил); или

(C₃₋₈)циклоалкил(C₁₋₃)алкил, где (C₃₋₈)циклоалкил монозамещен метилом, фтором, или (C₁)фторалкилом (особенно диформетил); или дизамещен фтором (особенно (1-метилциклопропил)метил, (1-метилциклобутил)метил, (1-фторциклопропил)метил, (2,2-дифторциклопропил)метил, (3,3-дифторциклобутил)метил, (1-диформетилциклопропил)метил).

20) Дополнительное раскрытие относится к соединениям формулы (I_D) в соответствии с любым из раскрытий 1)-16), где R² представляет собой

водород;

этил, изопропил, 2,2-диметилпропил, 3-метилбутил, 3,3-диметилбутил;

изобутил, трет-бутил;

2-гидроксиэтил, 2-метоксиэтил, 2-гидрокси-1-метилпропил; аллил;

циано-метил;

3-фторпропил;

циклопропилметил, циклобутилметил, циклопентилметил, 1-циклопропилэтил, (1-метил-циклопропил)метил, (1-метил-циклобутил)метил, 2-циклопропилэтил;

(1-фторциклопропил)метил, (2,2-дифторциклопропил)метил, (3,3-дифторциклобутил)метил, (1-диформетилциклопропил)метил;

циклобутил, циклопентил, циклогексил;

2-метилциклобутил, 2,2-диметилциклобутил, 3,3-диметилциклобутил;

2-метилциклопентил, 2-(гидроксиметил)циклопентил, 3,3-диметилциклопентил, 2-этилциклопентил, 3,3-диметилциклогексил, 2-фторциклогексил, 4-фторциклогексил, 4,4-дифторциклогексил, 2-гидроксициклогексил, 2-метоксициклогексил, 3-метоксициклогексил;

3,3-дифторциклобутил;

спиро[2.4]гепт-4-ил, спиро[3.3]гепт-2-ил, бицикло[2.2.1]гепт-2-ил;

спиро[2.3]гекс-5-ил, бицикло[3.1.0]гекс-3-ил;

тиетан-3-ил;

циклопентен-1-илметил; или

бензил, 2-хлорбензил, 2-фторбензил, или 4-фторбензил.

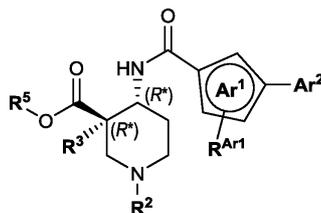
21G) Другой вариант осуществления изобретения относится к соединениям согласно варианту осуществления А), которые выбраны из следующих соединений:

(1-пиримидин-2-ил-циклопропил)-амид (3S,4S)-1-циклобутил-4-{{5-(2,4-дифторфенил)[1,3,4]тиадиазол-2-карбонил}амино}пиперидин-3-карбоновой кислоты;

(1-пиримидин-2-ил-циклопропил)-амид (3S,4S)-4-{{5-(2,4-дифторфенил)[1,3,4]тиадиазол-2-карбонил}амино}-1-(1-фторциклопропилметил)пиперидин-3-карбоновой кислоты; и

(1-пиримидин-2-ил-циклопропил)амид (3S,4S)-1-циклопропилметил-4-{{5-(2,4-дифторфенил)[1,3,4]тиадиазол-2-карбонил}амино}пиперидин-3-карбоновой кислоты.

21) Дополнительное раскрытие относится к новым пиперидиновым производным формулы (II);



Формула (II),

где два заместителя пиперидинового кольца: R¹-CO- и -NH-CO-Ar¹-Ar², находятся в относительной транс-конфигурации (то есть относительная конфигурация двух хиральных атомов углерода в положении 3 и 4 пиперидинового кольца представляет собой (3R*,4R*));

Ar^1 представляет собой 5-членную гетероариленовую группу (особенно 5-членный гетероарилен, содержащий от одного до максимум трех гетероатомов, каждый независимо выбранный из кислорода и азота; в особенности оксазолдиил, изоксазолдиил, оксадиазолдиил, или триазолдиил), где $-NH-CO-$ группа и Ar^2 присоединены в мета-положении к кольцевым атомам Ar^1 ; где указанный 5-членный гетероарилен является незамещенным, или монозамещен R^{Ar1} ; где R^{Ar1} представляет собой (C_{1-4}) алкил, (C_{1-4}) алкокси, галоген, (C_{1-3}) фторалкил, или (C_{1-3}) фторалкокси (особенно указанный 5-членный гетероарилен является незамещенным);

Ar^2 представляет собой фенил, который моно-, ди- или тризамещен, где заместители независимо представляют собой фтор или хлор (особенно Ar^2 представляет собой фенил, который моно-, ди- или тризамещен фтором);

R^5 представляет собой (C_{1-6}) алкил;

R^2 представляет собой

водород;

(C_{1-6}) алкил (особенно этил, изопропил, 2,2-диметилпропил, 3-метилбутил, 3,3-диметилбутил);

(C_{2-6}) алкил, который монозамещен (C_{1-3}) алкокси (особенно метокси), или гидроксид (особенно 2-гидроксиэтил, 2-метоксиэтил, 2-гидрокси-1-метилпропил);

(C_{2-3}) фторалкил;

(C_{3-8}) циклоалкил (C_{0-3}) алкил; где указанная (C_{3-8}) циклоалкильная группа может необязательно содержать один кольцевой атом кислорода; где (C_{3-8}) циклоалкил является незамещенным, или моно- или дизамещенным, где заместители независимо выбраны из (C_{1-3}) алкила (особенно метила), фтора, гидрокси, гидроксид (C_{1-3}) алкила (особенно гидроксиметила), или (C_{1-3}) алкокси (особенно метокси);

(особенно циклобутил, 2-метилциклобутил, 2,2-диметилциклобутил, 3,3-диметилциклобутил, циклопентил, циклогексил, спиро[2.4]гепт-4-ил, спиро[3.3]гепт-2-ил, бицикло[2.2.1]гепт-2-ил, 2-метилциклопентил, 2-(гидроксиметил)циклопентил, 3,3-диметилциклопентил, 2-этилциклопентил, 3,3-диметилциклогексил, 2-фторциклогексил, 4-фторциклогексил, 4,4-дифторциклогексил, 2-гидроксициклогексил, 2-метоксициклогексил, 3-метоксициклогексил, циклопропилметил, циклобутилметил, циклопентилметил, 1-циклопропилэтил, (1-метилциклопропил)метил, (1-метилциклобутил)метил, 2-циклопропилэтил); или

(C_{3-8}) циклоалкенил (C_{1-3}) алкил (особенно циклопентен-1-ил-метил); и

R^3 представляет собой водород, или метил (особенно водород).

Соединения формулы (II) являются важными промежуточными соединениями, подходящими для получения соединений формулы (I) и/или (I_D) , как описано на схеме реакции A ниже. Кроме того, такие соединения формулы (II) также могут действовать как антагонисты рецептора CXCR7 и, таким образом, могут быть пригодными для профилактики или лечения заболеваний, которые отвечают на активацию рецепторов CXCL12 и/или рецепторов CXCL11, особенно рака.

Соединения формулы (I) в соответствии с вариантами осуществления A-G) и их фармацевтически приемлемые соли могут быть использованы в качестве лекарственных средств, например в форме фармацевтических композиций для энтерального (особенно такого как перорального) или парентерального введения (включая наружное применение или ингаляцию).

Производство фармацевтических композиций может быть осуществлено способом, который будет знаком любому специалисту в данной области (см., например, Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition (2005), Part 5, "Pharmaceutical Manufacturing" [published by Lippincott Williams & Wilkins]) путем введения описанных соединений формулы (I), (I_D) или (II), или их фармацевтически приемлемых солей, необязательно в комбинации с другими терапевтически ценными субстанциями, в галеновой форме введения вместе с подходящими, нетоксичными, инертными, терапевтически совместимыми материалами в виде твердого или жидкого носителя и, при желании, с обычными фармацевтическими адьювантами.

Изобретение также относится к способу профилактики или лечения заболевания или расстройства, упомянутых в данном документе, включающему введение субъекту фармацевтически активного количества соединения формулы (I), как определено в любом из вариантов осуществления A-G).

В предпочтительном варианте осуществления изобретения вводимое количество составляет от 1 до 1000 мг в сутки, в частности от 5 до 500 мг в сутки, более конкретно от 25 до 400 мг в сутки, особенно от 50 до 200 мг в день.

Всякий раз, когда слово "между" используется для описания числового диапазона, следует понимать, что конечные точки указанного диапазона явно включены в диапазон. Например: если описывается диапазон температур от 40 до 80°C, это означает, что конечные точки 40 и 80°C включены в диапазон; или если переменная определена как целое число от 1 до 4, это означает, что переменная является целым числом 1, 2, 3 или 4.

Если только не используется в отношении температур, термин "примерно", помещенный перед числовым значением "X", относится в предлагаемом изобретении к интервалу, простирающемуся от X минус 10% от X до X плюс 10% от X, и предпочтительно к интервалу, простирающемуся от X минус 5% от X до X плюс 5% от X. В конкретном случае температур термин "примерно", помещенный перед температурой "Y", относится в предлагаемом изобретении к интервалу, простирающемуся от температуры Y

минус 10°C до Y плюс 10°C и предпочтительно до интервала, простирающемуся от Y минус 5°C до Y плюс 5°C.

Во избежание каких-либо сомнений, если соединения описаны как полезные для профилактики или лечения определенных заболеваний, такие соединения также пригодны для использования при приготовлении лекарственного средства для профилактики или лечения указанных заболеваний.

Соединения формулы (I), как они определены в любом из вариантов осуществления A)-G), полезны для предупреждения/профилактики или лечения расстройств, связанных с рецептором CXCR7 или его лигандами, которые особенно относятся к расстройствам, связанным с дисфункцией рецептора CXCR7, или дисфункцией передачи сигналов лигандов через CXCR7, или дисфункцией передачи сигналов лигандов CXCR7 (CXCL12 и CXCL11) через их другие рецепторы (CXCR4 и CXCR3).

Заболевания или расстройства, связанные с рецептором CXCR7 или его лигандами, главным образом выбраны из группы, состоящей из

злокачественного новообразования (в частности, опухоли головного мозга, в том числе злокачественные глиомы, мультиформные глиобластомы; нейробластомы; рак поджелудочной железы, включая аденокарциному поджелудочной железы/аденокарциному протоков поджелудочной железы; рак желудочно-кишечного тракта, включая рак толстой кишки, гепатоцеллюлярную карциному; саркома Капоши; лейкемии, включая T-клеточный лейкоз взрослых; лимфома; рак легких; рак молочной железы; рабдомиосаркома; рак предстательной железы; плоскоклеточный рак пищевода; плоскоклеточный рак полости рта; рак эндометрия; рак щитовидной железы, включая папиллярный рак щитовидной железы; метастатический рак; легочные метастазы; рак кожи, включая меланому и метастатическую меланому; рак мочевого пузыря; множественные миеломы; остеосаркома; раковые образования головы и шеи; и рак почек, включая светлоклеточный рак почки, метастатический светлоклеточный рак почки);

воспалительных заболеваний (в частности, хронические риносинуситы, астма, хроническая обструктивная болезнь легких, атеросклероз, миокардит и саркоидоз; особенно хронический риносинусит, астма и атеросклероз);

аутоиммунных расстройств (особенно (воспалительные) демиелинизирующие заболевания; рассеянный склероз (MS); синдром Гийена-Барре; ревматоидный артрит (RA); воспалительные заболевания кишечника (IBD, особенно включающие болезнь Крона и язвенный колит); системная красная волчанка (SLE); волчаночный нефрит; интерстициальный цистит, целиакия; аутоиммунный энцефаломиелит; остеоартрит; и диабет I типа; особенно аутоиммунные расстройства, которые имеют воспалительный компонент, такие как (воспалительные) демиелинизирующие заболевания, рассеянный склероз, синдром Гийена-Барре, ревматоидный артрит, воспалительные заболевания кишечника, системная красная волчанка, волчаночный нефрит и аутоиммунный энцефаломиелит);

отторжения трансплантата (особенно отторжение почечного аллотрансплантата, отторжение сердечного аллотрансплантата и реакции "трансплантат против хозяина", вызванные трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток); а также

фиброзов (особенно фиброз печени, цирроз печени, фиброз легких, особенно идиопатический фиброз легких).

В частности, такие заболевания или расстройства, связанные с рецептором CXCR7 или его лигандами, представляют собой злокачественные новообразования, аутоиммунные расстройства (особенно аутоиммунные расстройства, которые имеют воспалительный компонент) и фиброз.

Кроме того, другими заболеваниями или расстройствами, связанными с рецептором CXCR7 или его лигандами, являются заболевания, связанные с метастазированием, опосредованным CXCR7 и/или CXCL12 и/или CXCL11, хемотаксисом, адгезией клеток, трансэндотелиальной миграцией, пролиферацией и/или выживанием клеток.

Кроме того, другими специфичными заболеваниями или расстройствами, связанными с рецептором CXCR7 или его лигандами, являются пролиферативная диабетическая ретинопатия; вирусный энцефалит Западного Нила; заболевания сосудов легких, острая почечная недостаточность, ишемия, в том числе церебральная ишемия, острый коронарный синдром, поврежденная центральная нервная система, гипертония, легочная гипертензия, Шига-токсин-ассоциированный гемолитический уремический синдром, преэклампсия, повреждение сосудов, ВИЧ/СПИД, ангиогенез, и дисфункции головного мозга и нейронов (такие как воспалительные компоненты болезни Альцгеймера), стресс-опосредованные расстройства (такие как тревожность, депрессия и посттравматическое стрессовое расстройство), и заболевания с участием опиоидных рецепторов. В дополнительном варианте осуществления таким дополнительным конкретным заболеванием или нарушением, связанным с рецептором CXCR7 или его лигандами, является, в частности, легочная гипертензия.

Термин "злокачественное новообразование" относится ко всем видам рака, таким как карциномы; аденокарциномы; лейкозы; саркомы; лимфомы; миеломы; метастатический рак; опухоли головного мозга; нейробластомы; рак поджелудочной железы; рак желудочно-кишечного тракта; рак легких; рак молочной железы; рак предстательной железы; рак эндометрия; рак кожи; рак мочевого пузыря; раковые образования головы и шеи; нейроэндокринные опухоли; рак яичников; рак шейки матки; опухоли полос-

ти рта; опухоли носоглотки; рак грудной клетки; и вирус-индуцированные опухоли.

В частности, этот термин относится к опухолям головного мозга, включая метастазы в мозг, злокачественные глиомы, мультиформную глиобластому, медуллобластому, менингиомы; нейробластоме; раку поджелудочной железы, включая аденокарциному поджелудочной железы/аденокарциному протоков поджелудочной железы; раку желудочно-кишечного тракта, включая рак толстой кишки, колоректальную аденому, колоректальную аденокарциному, метастатический колоректальный рак, семейный аденоматозный полипоз (FAP), рак желудка, рак желчного пузыря, холангиокарциному, гепатоцеллюлярную карциному; саркоме Капоши; лейкемии, включая острый миелоидный лейкоз, Т-клеточный лейкоз взрослых; лимфомам, включая лимфому Беркитта, лимфому Ходжкина, лимфому MALT-типа и первичную интраокулярную В-клеточную лимфому; раку легких, включая немелкоклеточный рак легких; раку молочной железы, включая трижды негативный рак молочной железы; рабдомиосаркоме; раку предстательной железы, включая кастрационно-резистентный рак предстательной железы; плоскоклеточному раку пищевода; плоскоклеточной карциноме (полости рта); раку эндометрия; раку щитовидной железы, включая папиллярный рак щитовидной железы; метастатическому раку; легочным метастазам; раку кожи, включая меланому и метастатическую меланому; раку мочевого пузыря, включая онкомаркер рака мочевого пузыря, уротелиальную карциному; множественным миеломам; остеосаркоме; раковым образованиям головы и шеи; и раку почки, включая почечно-клеточный рак, светлоклеточный рак почки, метастатический почечно-клеточный рак, метастатический светлоклеточный рак почки; а также нейроэндокринным опухолям; раку яичников; раку шейки матки; опухолям полости рта; опухолям носоглотки; раку грудной клетки; хориокарциноме; саркоме Юинга, и вирус-индуцированным опухолям.

Особенно термин "рак" относится к злокачественной глиоме, в особенности к мультиформной глиобластоме, нейробластоме; раку поджелудочной железы, в особенности аденокарциноме протоков поджелудочной железы; саркоме Капоши; Т-клеточному лейкозу взрослых, лимфоме; раку легких; раку молочной железы; рабдомиосаркоме; раку предстательной железы; плоскоклеточному раку пищевода; плоскоклеточной карциноме (полости рта); раку эндометрия; папиллярному раку щитовидной железы; метастатическому раку; легочным метастазам; меланоме; раку мочевого пузыря; множественным миеломам; остеосаркоме; раку желудочно-кишечного тракта, в особенности раку толстой кишки, гепатоцеллюлярной карциноме; раковым образованиям головы и шеи; и светлоклеточному раку почки. Предпочтительно термин "рак" относится к злокачественной глиоме, в особенности к мультиформной глиобластоме; раку поджелудочной железы, в особенности протоковой аденокарциноме поджелудочной железы; папиллярному раку щитовидной железы; гепатоцеллюлярной карциноме; раку легких; раку молочной железы; метастатическому раку; легочным метастазам; меланоме; раку толстой кишки; и раковым образованиям головы и шеи.

Соединения формулы (I), как они определены в любом из вариантов осуществления А) - G), в особенности, могут быть полезны в качестве терапевтических средств для предупреждения/профилактики или лечения рака, как определено выше, который представляет собой метастатический рак/рак который формирует метастазы.

Соединения формулы (I), как они определены в любом из вариантов осуществления А)-G), особенно полезны в качестве терапевтических средств для предупреждения/профилактики или лечения рака. Их можно использовать в качестве отдельных терапевтических средств или в комбинации с одним или несколькими химиотерапевтическими средствами и/или радиационной терапией, и/или целевой терапией. В дополнительном варианте осуществления, когда соединение формулы (I) используют для предупреждения/профилактики или лечения рака в сочетании с одним или несколькими химиотерапевтическими средствами и/или радиационной терапией и/или целевой терапией, такой рак является в первую очередь злокачественной глиомой, в особенности, мультиформной глиобластомой; раком поджелудочной железы, в особенности аденокарциномой протоков поджелудочной железы; папиллярным раком щитовидной железы; легочным метастазированием; меланомой; раком легких; метастатическим раком; гепатоцеллюлярной карциномой; раком молочной железы; колоректальным раком; или раковыми образованиями головы и шеи. Такое комбинированное лечение может проводиться одновременно, по отдельности или в течение определенного периода времени.

Изобретение, таким образом, также относится к фармацевтическим композициям, содержащим фармацевтически приемлемый материал-носитель и

соединение формулы (I), как определено в любом из вариантов осуществления А)-G);

и одно или несколько химиотерапевтических цитотоксических средств.

Таким образом, изобретение дополнительно относится к набору, содержащему

фармацевтическую композицию, причем указанная композиция содержит фармацевтически приемлемый материал-носитель и соединение формулы (I), как определено в любом из вариантов осуществления А)-G);

и инструкции о том, как использовать указанную фармацевтическую композицию для профилактики или лечения рака (особенно злокачественной глиомы, в частности мультиформной глиобластомы), в сочетании с химиотерапией и/или радиотерапией и/или целевой терапией.

Термины "радиотерапия" или "радиационная терапия" или "радиационная онкология" относятся к

медицинскому применению ионизирующего излучения в профилактике (адъювантная терапия) и/или лечении рака; в том числе к внешней и внутренней радиационной терапии.

Термин "целевая терапия" относится к предупреждению/профилактике (адъювантная терапия) и/или лечению рака одним или несколькими антинеопластическими средствами, такими как малые молекулы или антитела, которые действуют на специфические типы раковых клеток или стромальных клеток. Некоторые виды целевой терапии блокируют действие определенных ферментов, белков или других молекул, участвующих в росте и распространении раковых клеток. Другие виды целевой терапии помогают иммунной системе уничтожать раковые клетки (иммунотерапия); или доставить токсические вещества непосредственно в раковые клетки и уничтожить их. Примером целевой терапии, которая особенно подходит для комбинирования с соединениями настоящего изобретения, является иммунотерапия, в частности иммунотерапия, нацеленная на 1 рецептор программируемой смерти клеток (рецептор PD-1) или его лиганд PD-L1 (Feig C et al, PNAS 2013).

При использовании в сочетании с соединениями формулы (I) термин "целевая терапия", в частности относится к таким средствам, как:

a) ингибиторы рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) или блокирующие антитела (например, гефитиниб, эрлотиниб, афатиниб, икотиниб, лапатиниб, панитумумаб, залугумумаб, нимотузумаб, матузумаб и цетуксимаб);

b) ингибиторы B-RAF (например, вемурафениб, сорафениб, дабрафениб, GDC-0879, PLX-4720, LGX818);

c) ингибиторы ароматазы (например, экземестан, летрозол, анастрозол, ворозол, форместан, фадрозол);

d) ингибиторы контрольных точек иммунного ответа (например, анти-PD1-антитела, такие как пембролизумаб (ламбролизумаб, МК-3475), ниволумаб, пидилизумаб, AMP-514/MED10680; низкомолекулярные анти-PD1 агенты, такие как, например, соединения, описанные в WO 2015/033299, WO 2015/044900 и WO 2015/034820; анти-PD1L-антитела, такие как BMS-936559, атезолизумаб (MPDL3280A), MEDI4736, авелумаб (MSB0010718C); анти-PDL2, такие как AMP224, анти-CTLA-4-антитела, такие как ипилимумаб, тремелиумаб);

e) методы вакцинации (например, вакцинация дендритными клетками, пептидная или белковая вакцинация (например, пептидом gr 100 или пептидом MAGE-A3);

f) повторное введение раковых клеток, полученных от самого пациента или аллогенных ("чужих"), генетически модифицированных таким образом, чтобы секретировать иммуномодулирующие факторы, такие как вакцина против опухолевых клеток, трансфектированная геном гранулоцитарно-моноцитарно-колониестимулирующего фактора (GM-CSF) (GVAX) или вакцина против опухолевых клеток, трансфектированная геном лиганда тирозинкиназы 3, связанной с Fms (Flt-3) (FVAX) или вакцина на основе опухоли GM-CSF, усиленная toll-подобным рецептором (TEGVAX);

g) адоптивная иммунотерапия на основе Т-клеток, включая Т-клетки, сконструированные химерным антигенным рецептором (CAR) (например, CTL019);

h) терапия на основе цитокинов или иммуноцитоклинов (например, интерферон альфа, интерферон бета, интерферон гамма, интерлейкин 2, интерлейкин 15);

i) агонисты Toll-подобного рецептора (TLR) (например, ресиквимод, имиквимод, глюкопиранозил липид А, CpG-олигодезоксинуклеотиды);

j) аналоги талидомида (например, леналидомид, помалидомид);

k) ингибиторы индолеамин-2,3-диоксеназы (IDO) и/или триптофан-2,3-диоксигеназы (TDO) (например, NLG919/индоксимод, 1MT (1-метилтриптофан), INCB024360);

l) активаторы Т-клеточных костимуляторных рецепторов (например, антиген активации лимфоцитов-3 (LAG-3) антитела (например, BMS-986016), анти-Т-клеточный иммуноглобулин муцин-3 (TIM-3) антитела, анти-CD137/4-1BB антитела (например, BMS-663513/урелумаб), анти-клетка-киллер иммуноглобулиноподобные рецепторы (KIR), например лирилумаб (IPH2102/BMS-986015); анти-OX40 CD134 (рецептор суперсемейства фактора некроза опухолей, член 4), анти-OX40-лиганд/CD252, анти-глюкокортикоид-индуцированный ген семейства TNFR (GITR) (такой как TRX518), анти-CD40 (член 5 суперсемейства рецепторов TNF) антитела (такие как CP-870,893); анти-CD40-лиганд антитела (такие как BG9588); анти-CD28 антитела);

m) молекулы, связывающие опухолевый специфический антиген, а также поверхностный маркер Т-клеток, такой как биспецифичные антитела или фрагменты антител, белки-миметики антител, такие как сконструированные белки с анкириновым повтором (DARPIINS), привлекающий Т-клетки биспецифический активатор (BITE, например, AMG103, AMG330);

n) антитела или низкомолекулярные ингибиторы, нацеленные на колониестимулирующий рецептор фактора-1 (CSF-1R) (например, RG7155 или PLX3397).

При использовании в комбинации с соединениями формулы (I) предпочтительными являются ингибиторы контрольных точек иммунного ответа, такие как перечисленные в пункте d), и особенно те, которые нацелены на рецептор 1 запрограммированной смерти клеток (рецептор PD-1) или его лиганд PD-L1.

Термин "химиотерапия" относится к лечению рака одним или несколькими цитотоксическими ан-

тинеопластическими средствами ("цитотоксическими химиотерапевтическими средствами"). Химиотерапия часто используется в сочетании с другими методами лечения рака, такими как радиационная терапия или хирургическое вмешательство. Этот термин особенно относится к обычным химиотерапевтическим средствам, которые действуют, убивая клетки, которые быстро делятся, что является одним из основных свойств большинства раковых клеток. Химиотерапия может использовать одно лекарственное средство за один раз (однокомпонентная химиотерапия) или несколько лекарственных средств одновременно (комбинированная химиотерапия или полихимиотерапия). Химиотерапия с использованием лекарственных средств, которые преобразовываются в цитотоксическую активность только при воздействии света, называется фотохимиотерапией или фотодинамической терапией.

Используемый здесь термин "цитотоксическое химиотерапевтическое средство" или "химиотерапевтическое средство" относится к активному антинеопластическому средству, вызывающему апоптоз или гибель некротических клеток. При использовании в сочетании с соединениями формулы (I) этот термин в частности относится к обычным цитотоксическим химиотерапевтическим средствам, таким как:

a) алкилирующие агенты (например, мехлоретамин, хлорамбуцил, циклофосфамид, ифосфамид, стрептозоцин, кармустин, ломустин, мелфалан, бусульфан, дакарбазин, темозоломид, тиотепа или алтретамин; в частности, темозоломид);

b) лекарственные средства на основе платины (например, цисплатин, карбоплатин или оксалиплатин);

c) антиметаболитные лекарственные средства (например, 5-фторурацил, капецитабин, 6-меркаптопурин, метотрексат, гемцитабин, цитарабин, флударабин или пеметрексед);

d) противоопухолевые антибиотики (например, даунорубин, доксорубин, эпирубин, идарубин, актиномицин-D, блеомицин, митомицин-C или митоксантрон);

e) ингибиторы митоза (например, паклитаксел, доцетаксел, иксабепилон, винбластин, винкристин, винорелбин, виндезин или эстрамустин); или

f) ингибиторы топоизомеразы (например, этопозид, тенипозид, топотекан, иринотекан, дифломотекан или эломотекан).

При использовании в комбинации с соединениями формулы (I), предпочтительными цитотоксическими химиотерапевтическими средствами являются вышеуказанные алкилирующие агенты (а именно, мехлоретамин, хлорамбуцил, циклофосфамид, ифосфамид, стрептозоцин, кармустин, ломустин, мелфалан, бусульфан, дакарбазин, 3-метил(триазен-1-ил)имидазол-4-карбоксамид (МТIC) и его пролекарства, такие как в особенности темозоломид, тиотепа, алтретамин; или фармацевтически приемлемые соли этих соединений, в частности темозоломид); и ингибиторы митоза (а именно, паклитаксел, доцетаксел, иксабепилон, винбластин, винкристин, винорелбин, виндезин, эстрамустин; или фармацевтически приемлемые соли этих соединений; в частности, паклитаксел). Наиболее предпочтительными цитотоксическими химиотерапевтическими средствами, применяемыми в комбинации с соединениями формулы (I), являются те, применение которых вошло в повседневную практику при лечении мультиформной глиобластомы, в частности темозоломид. В равной мере предпочтительной является радиотерапия.

Химиотерапия может проводиться с целью излечения или может быть направлена на продление жизни или временное облегчение симптомов.

a) Комбинированная химиотерапия - это использование лекарственных средств с другими методами противоопухолевой терапии, такими как радиационная терапия или хирургическое вмешательство.

b) Индукционная химиотерапия - это первоочередное лечение рака химиотерапевтическим препаратом. Этот тип химиотерапии используется для лечебных целей.

c) Консолидационная химиотерапия проводится после ремиссии с целью продления общего безрецидивного времени и улучшения общей выживаемости. Лекарственное средство, которое вводят, является тем же лекарственным средством, которое обеспечило ремиссию.

d) Интенсификационная химиотерапия идентична консолидационной химиотерапии, но используется лекарственное средство, отличное от индукционной химиотерапии.

e) Комбинированная химиотерапия предполагает одновременное лечение пациента несколькими различными лекарственными препаратами. Препараты различаются по своему механизму и побочным эффектам. Самым большим преимуществом является минимизация шансов развития резистентности к какому бы то ни было средству. Кроме того, лекарственные средства могут часто использоваться в более низких дозах, уменьшая токсичность.

f) Неоадьювантная химиотерапия проводится перед местным лечением, таким как хирургическое вмешательство, и предназначена для уменьшения первичной опухоли. Она также проводится при раке с высоким риском микрометастатического поражения.

g) Адьювантная химиотерапия назначается после местного лечения (радиотерапия или хирургическое вмешательство). Ее можно использовать, когда имеется мало свидетельств наличия рака, но существует риск рецидива. Она также полезна для уничтожения любых раковых клеток, которые распространились на другие части тела. Эти микрометастазы можно лечить с помощью адьювантной химиотерапии и могут снизить частоту рецидивов, вызванных этими диссеминированными клетками.

h) Поддерживающая химиотерапия - это повторное лечение низкими дозами для продления ремиссии.

i) Резервная химиотерапия или паллиативная химиотерапия назначается без лечебных намерений, а просто для уменьшения опухолевой массы и увеличения продолжительности жизни. Для этих режимов обычно ожидается лучший профиль токсичности.

В сочетании с соединениями формулы (I), профилактические или лечебные формы химиотерапии (или *mutatis mutandis*: радиотерапия), такие как перечисленные в пунктах выше a), b) c), d), e), и особенно g) и/или h), являются предпочтительными.

"Одновременно", когда относится к типу применения, в настоящей заявке означает, что соответствующий тип применения состоит в применении двух или более активных ингредиентов и/или методов лечения приблизительно в одно и то же время; при этом подразумевается, что одновременное применение приведет к тому, что субъект подвергнется воздействию двух или более активных ингредиентов и/или методов лечения одновременно. При одновременном применении указанные два или более активных ингредиента можно применять в комбинации с фиксированными дозами или в эквивалентной комбинации с нефиксированными дозами (например, с использованием двух или более различных фармацевтических композиций, которые применяют одним и тем же путем введения приблизительно в одно время) или комбинацией нефиксированных доз с использованием двух или более различных путей применения; где указанное применение приводит к по существу одновременному воздействию на субъект двух или более активных ингредиентов и/или методов лечения.

"Комбинация с фиксированной дозой", когда речь идет о типе введения, в настоящей заявке означает, что соответствующий тип введения состоит в применении одной фармацевтической композиции, содержащей два или более активных ингредиента.

"Отдельно", когда речь идет о типе применения, в настоящей заявке означает, что соответствующий тип применения заключается в применении двух или более активных ингредиентов и/или методов лечения в разные моменты времени; при этом подразумевается, что отдельное применение приведет к фазе лечения (например по меньшей мере 1 ч, в частности по меньшей мере 6 ч, особенно по меньшей мере 12 ч), когда субъект подвергается воздействию двух или более активных ингредиентов и/или методов лечения в одно и то же время; где такое "раздельное применение" может при определенных обстоятельствах также охватывать фазу лечения, когда в течение определенного периода времени (например по меньшей мере 12 ч, в частности по меньшей мере одного дня) субъект подвергается воздействию только одного из двух или более активных ингредиентов и/или методов лечения. Таким образом, раздельное применение, в частности, относится к ситуациям, в которых назначается один активный ингредиент и/или лечение, например, один раз в день, а другой назначается, например, два раза в день, трижды в день, через день, когда вследствие такого типа применения субъект подвергается воздействию двух или более активных ингредиентов и/или методов лечения в одно и то же время в течение по существу всего периода лечения. Отдельное применение также относится к ситуациям, когда по меньшей мере один из активных ингредиентов и/или методов лечения назначается с периодичностью, значительно большей, чем ежедневное (например, один или два раза в день) применение (например, когда один активный ингредиент и/или метод лечения назначают, например, один раз или два раза в день, а другой назначают один раз в неделю). Например, при использовании в сочетании с (например, еженедельной или двухнедельной) радиотерапией, настоящие модуляторы CXCR7 могут быть использованы "отдельно".

Под применением "в течение определенного периода времени" в настоящей заявке подразумевается последующее применение двух или более активных ингредиентов и/или методов лечения в разное время. Термин, в особенности, относится к способу применения, согласно которому полное применение одного из активных ингредиентов и/или методов лечения завершается до начала применения другого/других. Таким образом, можно применять один из активных ингредиентов и/или методов лечения в течение нескольких месяцев, прежде чем вводить другой активный ингредиент(ы) и/или метод(ы) лечения.

Применение "в течение определенного периода времени" также охватывает ситуации, в которых модуляторы CXCR7 формулы (I) или (II) будут использоваться в лечении, которое начинается после прекращения первоначального химиотерапевтического или радиотерапевтического лечения или целевой терапии (например, индукционной химиотерапии), где необязательно указанное лечение будет сочетаться с дополнительным/текущим химиотерапевтическим или радиотерапевтическим лечением или целевым терапевтическим лечением (например, в сочетании с консолидационной химиотерапией, интенсивной химиотерапией, адъювантной химиотерапией или поддерживающей химиотерапией; или их радиотерапевтическими эквивалентами); где такое дальнейшее/продолжающееся химиотерапевтическое или радиотерапевтическое лечение или целевая терапия должны проводиться одновременно или отдельно от лечения с использованием модулятора CXCR7.

Аутоиммунные расстройства могут быть определены как включающие (воспалительные) демиелинизирующие заболевания; рассеянный склероз (MS); синдром Гийена-Барре; ревматоидный артрит (RA); воспалительное заболевание кишечника (IBD, особенно включающее болезнь Крона и язвенный колит); системную красную волчанку (SLE); волчаночный нефрит; интерстициальный цистит; целиакию; аутоиммунный энцефаломиелит; остеоартрит; и диабет I типа. Кроме того, аутоиммунные заболевания дополнительно включают такие расстройства, такие как псориаз; псориатический артрит; антифосфолипидный синдром; тиреоидит, такой как тиреоидит Хашимото; лимфоцитарный тиреоидит; миастения

гравис; увеит; эписклерит; склерит; синдром Кавасаки; увеоретинит; задний увеит; увеит, связанный с болезнью Бехчета; увеоменингеальный синдром; аллергический энцефаломиелит; атопические заболевания, такие как ринит, конъюнктивит, дерматит; и постинфекционные аутоиммунные заболевания, включая острую ревматическую лихорадку и постинфекционный гломерулонефрит. В подварианте осуществления аутоиммунные расстройства, в частности, относятся к аутоиммунным расстройствам, которые имеют воспалительный компонент, где конкретными примерами являются (воспалительные) демиелинизирующие заболевания, рассеянный склероз (MS), синдром Гийена-Барре, ревматоидный артрит (RA), воспалительное заболевание кишечника (IBD, особенно включая болезнь Крона и язвенный колит), системная красная волчанка (SLE), волчаночный нефрит и аутоиммунный энцефаломиелит.

Воспалительные заболевания могут быть определены как включающие, в частности, хронический ринусит, а также астму, хроническую обструктивную болезнь легких (COPD), атеросклероз, миокардит, синдром сухого глаза, саркоидоз, воспалительные миопатии и острое повреждение легких.

Отторжение трансплантата может быть определено как отторжение трансплантированных органов, таких как почка, печень, сердце, легкое, поджелудочная железа, роговица и кожа; реакция "трансплантант против хозяина", вызванная трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток; хроническое отторжение аллотрансплантата и хроническая васкулопатия аллотрансплантата.

Фиброз может быть определен как включающий, в частности фиброз печени, цирроз печени, фиброз легких, идиопатический фиброз легких, почечный фиброз, фиброз эндомиокарда и артрофиброз.

Соединения формулы (I) в соответствии с вариантами осуществления A)-G) также полезны в способе профилактики или лечения опухолей, включающем применение эффективного количества соединения формулы (I), где указанное эффективное количество приводит к изменению свойств опухоли, и где указанная модификация достигается путем модулирования пути рецептора CXCL11/CXCL12; где указанная профилактика или лечение необязательно может осуществляться в сочетании с обычным химиотерапевтическим или радиотерапевтическим лечением (в этом случае опухоль представляет собой, в частности, злокачественную глиому, в особенности мультиформную глиобластому). Такое комбинированное лечение может проводиться одновременно, отдельно и/или в течение определенного периода времени.

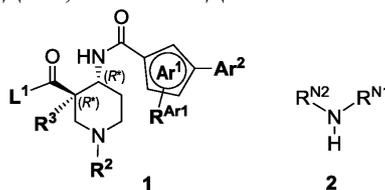
Соединения формулы (I) также полезны в методе модуляции иммунного ответа, включающем применение эффективного количества соединения формулы (I), где указанное эффективное количество модулирует воспалительное заболевание и где указанный ответ опосредуется CXCL11/CXCL12 рецепторным путем.

Получение соединений формулы (I) или (I_D).

Соединения формулы (I) или (I_D) могут быть получены методами, приведенными ниже, методами, приведенными в экспериментальной части ниже, или аналогичными методами. Оптимальные условия реакции могут варьироваться в зависимости от конкретных используемых реагентов или растворителей, но такие условия могут быть определены специалистом в данной области путем обычных методик оптимизации. На схемах ниже общие группы Ar¹, Ar², R¹, R², R³, R^{Ar1}, R^{N1}, R^{N2} имеют значения, определенные для соединений формулы (I) или (I_D). В некоторых случаях общие группы Ar¹, Ar², R¹, R², R³, R^{Ar1}, R^{N1}, R^{N2} могут быть несовместимы со сборкой, показанной на схемах, или потребуют использования защитных групп (PG). Использование защитных групп хорошо известно в технике (см., например, "Protecting Groups in Organic Synthesis", T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, 1999", T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, 1999). Для целей данного обсуждения предполагается, что такие защитные группы имеют место по мере необходимости. В некоторых случаях конечный продукт может быть дополнительно модифицирован, например, путем манипуляции заместителями с получением нового конечного продукта. Эти манипуляции могут включать, но не ограничиваются ими, реакции восстановления, окисления, алкилирования, ацилирования и гидролиза, которые являются обычно известными специалистам в данной области. Полученные соединения также могут быть превращены в соли, особенно фармацевтически приемлемые соли, способом, известным *per se*.

Соединения формулы (I) настоящего изобретения можно получить в соответствии с общей последовательностью реакций, указанных ниже.

Соединения формулы (I) или (I_D) получают путем реакции кислоты Структуры 1 (L¹ = OH), или соли, такой как ее натриевая или литиевая соль, с амином структуры 2 в присутствии amid-сочетаемого реагента, такого как TBTU, NATU, COMU, EDC, DCC, T₃P или PyBOP, и основания, такого как DIPEA или TEA в растворителе, таком как ДХМ, MeCN или ДМФА

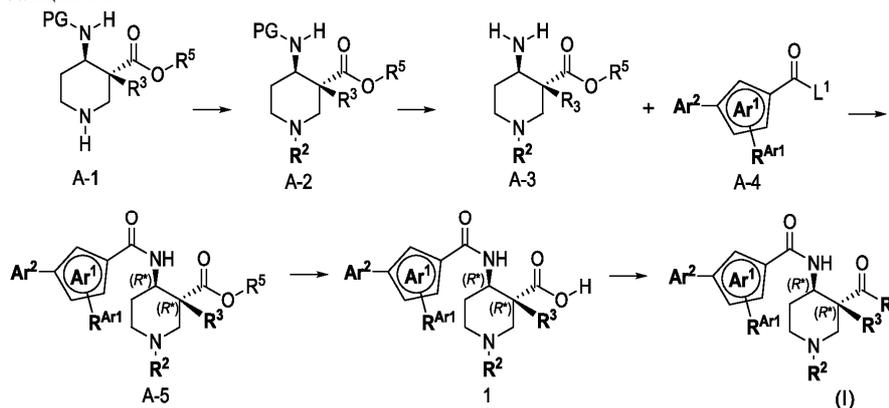


Соединения структуры 1 можно получить с помощью одного из путей синтеза, описанных ниже.

Соединения структуры 1 можно получить с помощью методики, проиллюстрированной на схеме

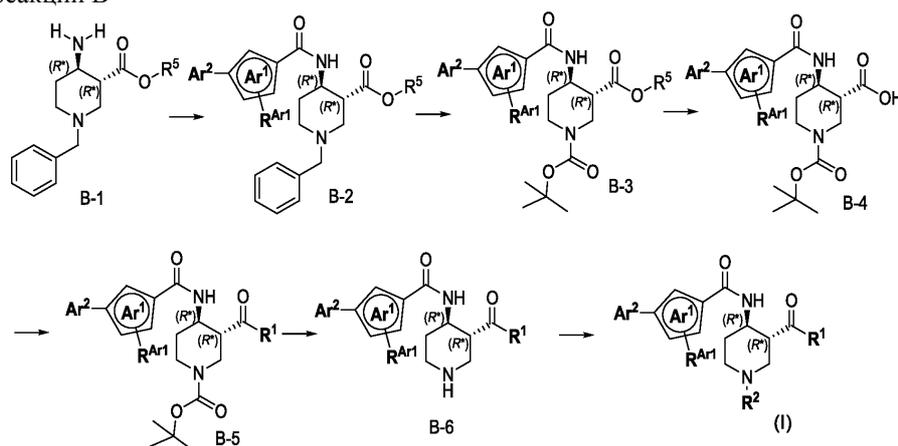
реакции А. Коммерчески доступный алкил (3R*,4R*)-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)пиперидин-3-карбоксилат А-1 (R^5 = алкил) N-алкилируют путем обработки альдегидом или кетоном в присутствии восстановительного реагента, такого как NaBH_4 , NaBH_3CN , $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, в растворителе, таком как ДХМ, MeOH, ТГФ; или в присутствии соли титана, такой как TiCl_4 или тетраизопропил-ортотитанат, с получением третичного амина А-2. С промежуточного соединения А-2 снимают защитную группу Вос путем обработки кислотой, предпочтительно 4М HCl в диоксане или ТФУ в ДХМ, с получением соответствующего амина А-3. Амин А-3 можно ацилировать путем реакции с кислотой А-4 в присутствии амид-сочетаемого реагента, такого как TBTU, NATU, COMU, EDC, DCC, T₃P или PyBOP, и основания, такого как DIPEA или TEA, в растворителе, таком как ДХМ, MeCN или ДМФА. Гидролиз сложного эфира А-5 путем обработки основания, такого как NaOH или LiOH, в растворителе, таком как метанол, этанол или смесь вода/ТГФ, при температуре между КТ и 60°C дает соответствующую кислоту структуры 1.

Схема реакции А



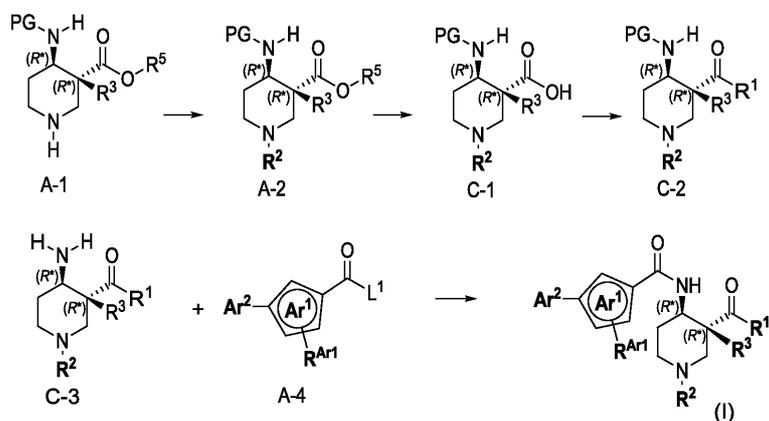
Соединения формулы (I) или (I_D) можно в качестве альтернативы получить, как проиллюстрировано на схеме реакции В. Амидирование коммерчески доступного алкил (3R*,4R*)-4-амино-1-бензилпиперидин-3-карбоксилата В-1 с помощью кислоты структуры А-4 ($L = \text{OH}$) в присутствии амид-сочетаемого реагента, такого как TBTU, NATU, COMU, EDC, DCC, T₃P или PyBOP, и основания, такого как DIPEA или TEA, в растворителе, таком как ДХМ, MeCN или ДМФА; или соответствующего ацилхлорида ($L^1 = \text{Cl}$) и основания, такого как DIPEA или TEA, в растворителе, таком как ДХМ, дает соответствующий амид В-2. N-бензилзащитную группу удаляют с помощью каталитического гидрирования в присутствии Pd на активированном угле в растворителе, таком как AcOEt, предпочтительно при атмосферном давлении водорода, в присутствии ди-трет-бутилдикарбоната с целью получения Вос-N-защищенное производное В-3. Гидролиз сложноефирной группы В-3 путем обработки основанием, таким как NaOH или LiOH, в растворителе, таком как метанол, этанол или смесь вода/ТГФ, при температуре между КТ и 60°C дает соответствующую кислоту В-4. 3-Пиперидин карбоксамиды типа В-5 получают путем амидирования В-4 с помощью амина структуры 2 в присутствии амидсочетаемого реагента, такого как TBTU, NATU, COMU, EDC, DCC, T₃P или PyBOP, и основания, такого как DIPEA или TEA в растворителе, таком как ДХМ, MeCN или ДМФА. С карбамата В-5 снимают защитную группу Вос, как описано выше, с получением пиперидина В-6. N-алкилирование В-6 путем обработки альдегидом или кетоном в присутствии восстановительного реагента, такого как NaBH_4 , NaBH_3CN , $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, в растворителе, таком как ДХМ, MeOH, ТГФ, ДМФА; и в случае, когда R^{3a} = алкил, в присутствии соли титана, такого как TiCl_4 или тетраизопропил-ортотитанат, с получением соединения формулы (I) или (I_D). В качестве альтернативы соединения формулы (I) или (I_D) можно получить путем алкилирования промежуточного соединения В-6 с помощью алкилгалогенида или алкилсульфоната в присутствии основания, такого как DIPEA, TEA, или K_2CO_3 , в растворителе, таком как ДМФА, MeCN или EtOH. В случае, когда R^2 представляет собой (C_{1-6})алкил или (C_{3-8})циклоалкил, который монозамещен гидроксильной группой, соединения формулы (I) или (I_D) можно получить путем конденсации амина структуры В-6 и моно- или дизамещенного эпоксида в полярном апротонном растворителе, таком как MeCN, в присутствии трифторметансульфоната кальция при КТ или в воде при температуре между КТ и температурой нагревания с обратным холодильником.

Схема реакции В



Соединения формулы (I) или (I_D) можно в качестве альтернативы получить, как проиллюстрировано на схеме реакции С. Коммерчески доступный алкил (3R*,4R*)-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)пиперидин-3-карбоксилат А-1 (R⁵ = алкил) N-алкилируют путем обработки альдегидом или кетоном, как описано для В-6 выше, с получением третичного амина А-2. N-замещенный алкил (3R*,4R*)-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)пиперидин-3-карбоксилат А-2 можно гидролизировать до кислоты С-1 путем обработки основанием, таким как NaOH или LiOH, в растворителе, таком как метанол, этанол или смесь вода/ТГФ при температуре между КТ и 60°C. Пиперидинилкарбоксамид С-2 получают путем конденсации амина Структуры 2 в присутствии амид-сочетаемого реагента, такого как TBUTU, NATU, COMU, EDC, DCC, T₃P или PyBOP, и основания, такого как DIPEA или TEA, в растворителе, таком как ДХМ, MeCN или ДМФА. С промежуточного соединения С-2 снимают защитную группу Вос, как описано выше, с получением соответствующего амина С-3. Ацилирования 4-амино-3-карбоксамид С-3 можно достигнуть путем обработки *in situ* полученного амида 4-диметиалюминия, полученного в результате реакции соединения триалкилалюминия, такого как триметиалюминия, с С-3 в растворителе, таком как толуол, ДХМ или DCE, при температурах между КТ и температурой нагревания с обратным холодильником, с последующей конденсацией сложным эфиром или карбоновой кислотой А-4 (L¹ = O-алкил или OH) с получением соединения формулы (I) или (I_D).

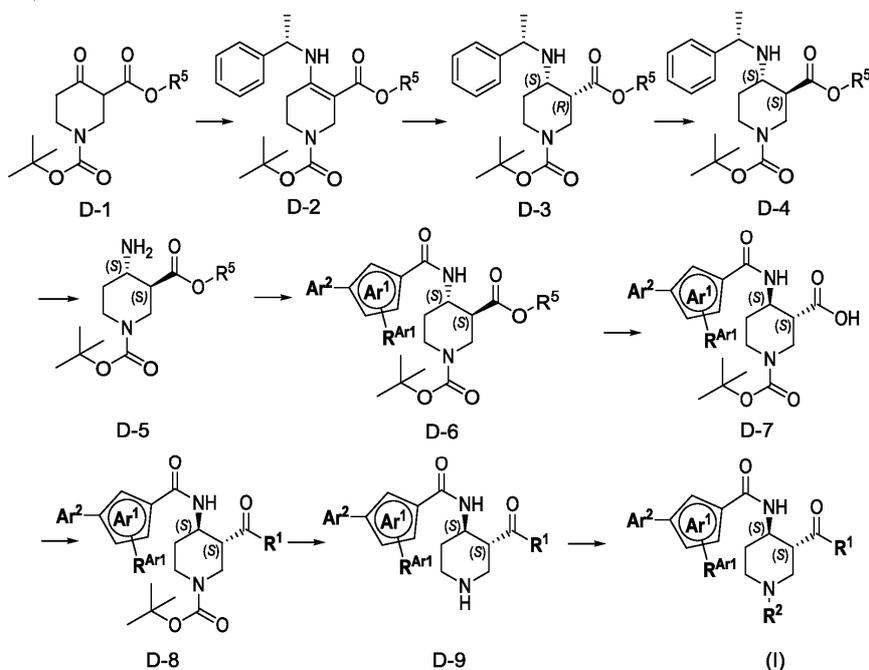
Схема реакции С



Для синтеза [S,S] 3,4-дизамещенных пиперидинов можно использовать последовательность, показанную на схеме D, следуя методике, описанной S. Gellman et al. Eur. J. Org. Chem. 2003, 721. Энамин D-2 N-Вос-защищенного 4-кетопиперидина D-1 можно получить путем нагревания (S)-(-)-α-метилбензиламином в толуоле в присутствии каталитического количества кислоты, такой как *p*-толуолсульфоновая кислота, с помощью насадки Дина-Старка. Восстановление энамина D-2 с помощью восстанавливающего агента, такого как триизобутироксидборгидрид натрия, трифторацетоксидборгидрид натрия, или с помощью триацетоксидборгидрида натрия в толуоле, ТГФ или диоксана при температурах между -78°C и КТ дает в основном сложный *cis*-аминоэфир D-3. Эпимеризацию до сложного *trans*-аминоэфира D-4 можно осуществить путем обработки основанием, таким как этоксид натрия, метоксид натрия или трет-бутоксид калия, в растворителе, таком как EtOH, MeOH, *t*-BuOH в присутствии этилацетата, метилацетата или трет-бутилацетата при температуре между 0°C и температурой нагревания с обратным холодильником. Гидрогенолиз бензильной группы с помощью каталитического гидрирования в присутствии Pd на активированном угле или гидроксида Pd в растворителе, таком как AcOEt, EtOH или MeOH, предпочтительно при атмосферном давлении водорода, дает *trans*-амино сложный эфир D-5.

Амидирование с помощью кислоты структуры А-4 ($L^1 = OH$) в присутствии амид-сочетаемого реагента, такого как TBTU, NATU, COMU, EDC, DCC, T₃P или PyBOP, и основания, такого как DIPEA или TEA, в растворителе, таком как ДХМ, MeCN или ДМФА; или соответствующего ацилхлорида ($L^1 = Cl$) и основания, такого как DIPEA или TEA, в растворителе, таком как ДХМ, дает соответствующий амид D-6. Сложный [S,S] Транс-амидоэфир D-6, который соответствует промежуточному соединению В-3 на схеме В, можно превратить в конечное соединение формулы (I) или (I_D) следуя последовательности: гидролиз сложного эфира, амидное образование, расщепление Вос-группы и N-алкилирование, как описано на схеме В. Такую же последовательность можно использовать для синтеза [R,R] 3,4-дизамещенных пиперидинов, исходя из (R)-(+)- α -метилбензиламина в качестве хирального вспомогательного вещества.

Схема реакции D



В качестве альтернативы [S,S] 3,4-дизамещенные пиперидины можно получить, как проиллюстрировано на схеме реакции E, путем замены последовательности реакций, показанных на схеме D. В основном сложный цис-аминоэфир D-3 можно получить как описано выше. Гидрогенолиз бензильной группы, как описано выше, дает в основном сложный цис-аминоэфир E-4. Амидирование с помощью кислоты структуры А-4 ($L^1 = OH$) или соответствующего ацилхлорида ($L^1 = Cl$), используя условия, описанные выше, дает соответствующий в основном сложный цис-амидоэфир E-5. Эпимеризация до сложного транс-амидоэфира В-3 можно осуществить, используя условия, описанные выше. Сложный транс-амидоэфир В-3 можно превратить в конечное соединение формулы (I) или (I_D), как описано на схеме В. Такую же последовательность можно использовать для синтеза [R,R] 3,4-дизамещенных пиперидинов, исходя из (R)-(+)- α -метилбензиламина в качестве хирального вспомогательного вещества.

Схема реакции E

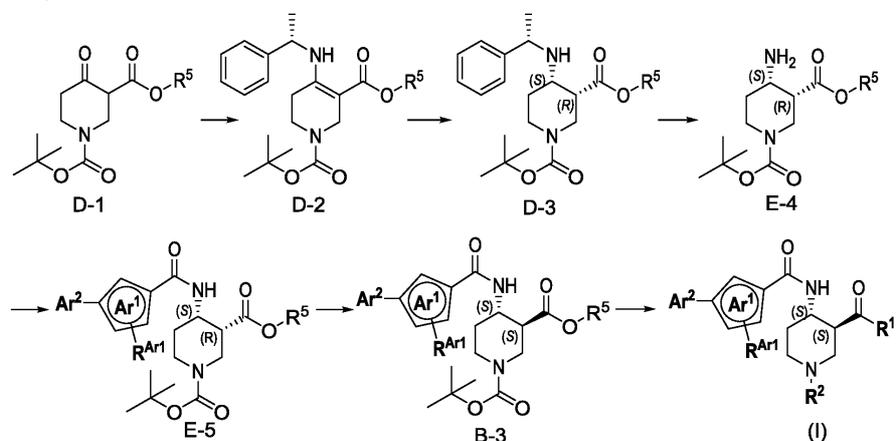
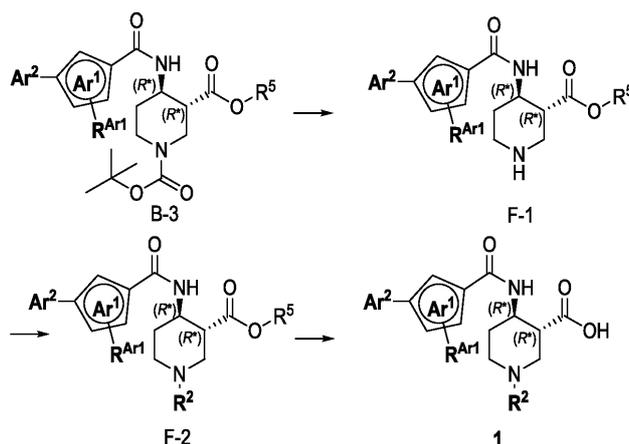


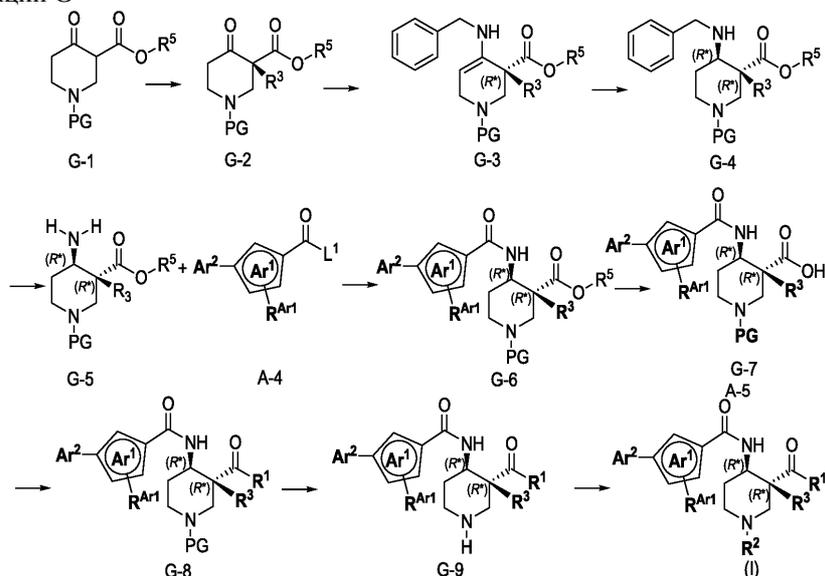
Схема реакции F



Соединения структуры **1** можно в качестве альтернативы получить из сложного транс-амидоэфира **B-3**. С промежуточного соединения **B-3** снимают защитную группу Woc , как описано выше, с получением соответствующего амина **F-1**, который N-алкилируют, как описано выше для **A-2**, с получением N-алкилпиперидина **F-2**. N-замещенный алкил (3 R^* ,4 R^*)-4-амидопиперидин-3-карбоксилатный сложный эфир **F-2** можно гидролизировать до кислоты **1** путем обработки основанием, как описано для **C-1** выше.

Соединения формулы (**I**) или (**I_D**) можно в качестве альтернативы получить как проиллюстрировано на схеме реакции **G**. Коммерчески доступный алкил 4-((трет-бутоксикарбонил)амино)пиперидин-3-карбоксилат **G-1** S-алкилируют в положении 3 путем обработки алкилгалогенидом в присутствии основания, такого как карбонат калия, в растворителе, таком как ацетон, при температуре между 0°C и температурой нагревания с обратным холодильником с получением сложного кетозфира **G-2**. Энамин **G-3** можно получить, как описано выше. Восстановление энамина **G-3**, как описано выше, дает сложный транс-аминоэфир **G-4**. Гидрогенолиз бензильной группы, как описано выше, дает сложный транс-аминоэфир **G-5**. Амидирование с помощью кислоты структуры **A-4** ($L^1 = \text{OH}$); или соответствующего ацилхлорида ($L^1 = \text{Cl}$), как описано выше, дает соответствующий амид **G-6**, который можно превратить в конечное соединение формулы (**I**) или (**I_D**), следуя последовательности, описанной на схеме **B**. Сложный эфир **G-6** омыляют до кислоты **G-7**, которую конденсируют амином **2**. С полученного в результате бисамида **G-8** можно снять защиту с получением пиперидина **G-9**, который в конце N-алкилируют с получением соединения формулы (**I**) или (**I_D**).

Схема реакции G



В качестве альтернативы сложный транс-амидоэфир - промежуточное соединение **B-3** можно получить путем нагревания сложного кетозфира **D-1** с помощью аммиака или ацетата аммония в MeOH при температуре между КТ и температурой нагревания с обратным холодильником. Восстановление энамина **H-1**, как описано выше, дает аминокислотный сложный эфир **H-2** в виде цис/транс смеси. Амидирование **H-2** с помощью кислоты структуры **A-4** ($L^1 = \text{OH}$); или соответствующего ацилхлорида ($L^1 = \text{Cl}$), как описано выше, дает соответствующий амид **H-3** в виде цис-/транс-смеси. Эпимеризация до сложного транс-амидоэфира **B-3** можно осуществить путем обработки **H-3** основанием, как описано выше. Сложный транс-амидоэфир **B-3** можно превратить в конечное соединение формулы (**I**) или (**I_D**), следуя последова-

тельности, как описано на схеме В.

Схема реакции Н

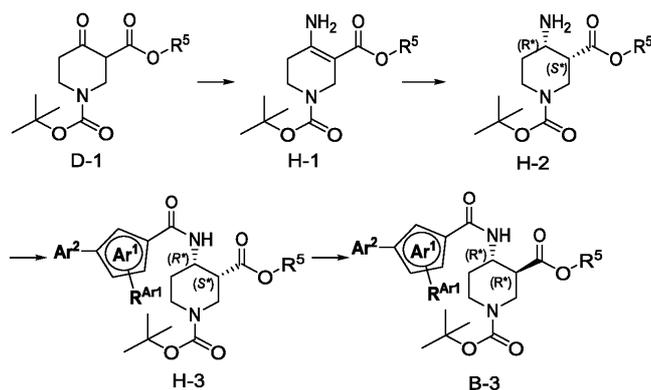
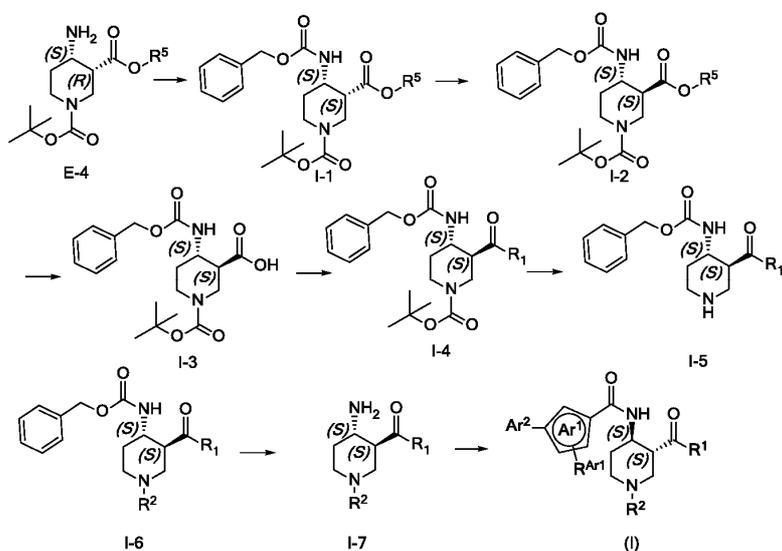


Схема реакции I



В качестве альтернативы [S,S] 3,4-дизамещенные пиперидины можно получить, как проиллюстрировано на схеме реакции I. Сложный цис-аминоэфир E-4 можно превратить в соответствующее цис-4-бензилкарбаматное производное I-1 путем обработки N-(бензилоксикарбонил)оксисукцинимидом в ТГФ или ДХМ. Эпимеризация до сложного транс-амидоэфира I-2 можно осуществить, используя условия, описанные выше. I-2 можно превратить в промежуточное соединение I-6, следуя последовательности: гидролиз сложного эфира, образование амида, расщепление Вос-группы и N-алкилирование, как описано на схеме В. Бензилкарбаматную защитную группу удаляют с помощью каталитического гидрирования в присутствии Pd на активированном угле или гидроксида Pd в растворителе, таком как AcOEt, EtOH или MeOH, предпочтительно при атмосферном давлении водорода, с получением 4-транс-амино-3-карбоксамиды I-7. Амидирование I-7 с помощью кислоты структуры A-4 ($L^1 = \text{OH}$) или соответствующего ацилхлорида ($L^1 = \text{Cl}$), с использованием условий, описанных выше, дает конечное соединение формулы (I) или (I_D), как описано на схеме В. Таковую же последовательность можно использовать для синтеза [R,R] 3,4-дизамещенных пиперидинов, исходя из (R)-(+)- α -метилбензиламина в виде хирального вспомогательного вещества.

Когда соединения формулы (I) или (I_D) получают в виде смесей энантиомеров, энантиомеры могут быть разделены с использованием методов, известных специалисту в данной области техники, например: путем образования и разделения диастереомерных солей или ВЭЖХ с применением хиральной неподвижной фазы, как например колонка Regis Whelk-O1 (R, R) (10 мкм), колонка Daicel ChiralCel OD-H (5-10 мкм) или Daicel ChiralPak IA (10 мкм), IA, IB, IC, IE, или IF (5 мкм) или AD-H (5 мкм) колонка. Типичными условиями хиральной ВЭЖХ являются изократическая смесь элюента А (EtOH, в присутствии или отсутствии амина, такого как триэтиламин или диэтиламин) и элюент В (гептан), при скорости потока от 0,8 до 150 мл/мин.

Следующие примеры приведены для иллюстрации изобретения. Эти примеры являются только как иллюстративные, и их никоим образом не следует истолковывать как ограничивающие.

Экспериментальная часть I.

Химия.

Все температуры указаны в °С. Коммерчески доступные исходные вещества использовали в том виде, в котором они были получены, без дополнительной очистки. Если не указано иначе, все реакции проводили в высушенной в печи стеклянной посуде в атмосфере азота или аргона. Соединения очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле или препаративной ВЭЖХ. Соединения, раскрытые в описании изобретения, характеризуются данными ЖХ-МС (время удержания t_R приведено в мин.; молекулярная масса, полученная из масс-спектра, приведена в г/моль) с использованием условий, перечисленных ниже. В случаях, когда соединения настоящего изобретения образуются как смесь конформационных изомеров, особенно видимых в их спектрах ЖХ-МС, приводится время удержания наиболее преобладающего конформера.

ЯМР-спектроскопия.

Используют спектрометр Bruker Avance II, оснащенный магнитом 400 МГц (^1H) Ultrashield™ Magnet и измерительной головкой BBO 5 мм, или измерительной головкой PAXTI 1 мм, или Bruker Avance III HD, оснащенный магнитом Ascend 500 МГц (^1H), с криозондом DCH. Химические сдвиги (δ) представлены в миллионных долях (м.д.) относительно протонных резонансов, полученных в результате неполного дейтерирования ЯМР-растворителя, например, для диметилсульфоксида $\delta(\text{H})$ 2,49 м.д., для хлороформа $\delta(\text{H})$ 7,24 м.д.. Сокращения s, d, t, q и т относятся к синглету, дублету, триплету, квартету, мультиплету и br - к "широкий" соответственно. Константы взаимодействия J приведены в Гц. В случае, когда спектры ЯМР измеряются с использованием 1-миллиметровых пробирок Microprobe® и 1-миллиметровой измерительной головки PAXTI, соединения растворяют в недеийтерированном ДМСО. Затем спектры измеряют двойным облучением для подавления пиков ДМСО и H_2O . В этом случае приводится только выбор репрезентативных пиков ЯМР соединения.

Контроль качества (КК), аналитическая ЖХ-МС.

Оборудование и условия.

Насос: Waters Acquity Binary, Solvent Manager, МС: Waters SQ Detector, DAD: Acquity UPLC PDA Detector, ELSD: Acquity UPLC ELSD. Колонки: Acquity UPLC CSH C18 1.7 мкм 2.1×50 мм или Acquity UPLC HSS T3 C18 1.8 мкм 2.1×50 мм от Waters, термостатированные в Acquity UPLC Column Manager при 60°C. Элюенты: А1: H_2O + 0.05% муравьиной кислоты; В1: AcCN + 0.045% муравьиной кислоты. Метод: градиент: 2% В 98% В в течение 2.0 мин. Поток: 1.0 мл/мин. Детектирование: УФ 214нм и ELSD, и МС, t_R представлено в мин.

Аналитическая ЖХ-МС.

Оборудование.

Бинарный градиентный насос Agilent G4220A или эквивалент с масс-спектрометрическим детектированием (одноквадрупольный масс-анализатор, Thermo Finnigan MSQPlus или эквивалент).

Условия.

Метод А (кислотные условия): колонка: Zorbax SB-aq (3.5 мкм, 4.6 × 50 мм); условия: MeCN [элюент А]; вода + 0.04% ТФУ [элюент В]; градиент: 95% В → 5% В в течение 1.5 мин (поток: 4.5 мл/мин). Детектирование: УФ/Вид. + МС.

Метод В (кислотные условия): колонка: Waters XBridge C18 (2.5 мкм, 4.6 × 30 мм); условия: MeCN [элюент А]; вода + 0.04% ТФУ [элюент В]; градиент: 95% В → 5% В в течение 1.5 мин (поток: 4.5 мл/мин). Детектирование: УФ/Вид. + МС.

Метод С (кислотные условия): колонка: Waters BEH C18 (2.5 мкм, 3.0 × 50 мм); условия: MeCN [элюент А]; вода + 0.04% ТФУ [элюент В]; градиент: 95% В → 5% В в течение 1.5 мин (поток: 4.5 мл/мин). Детектирование: УФ/Вид. + МС.

Метод D (основные условия): колонка: Waters BEH C18 (2.5 мкм, 3.0 × 50 мм); условия: MeCN [элюент А]; $\text{H}_2\text{O} + 0.05\% \text{NH}_4\text{OH}$ [элюент В]; градиент: 95% В → 5% В в течение 1.9 мин (поток 1.6 мл/мин), Детектирование : УФ/Вид. + МС.

Препаративная ЖХ-МС.

Оборудование.

Бинарный градиентный насос Gilson 333/334 или эквивалент с масс-спектрометрическим детектированием (одноквадрупольный масс-анализатор, Thermo Finnigan MSQPlus или эквивалент).

Условия.

Метод Е (основные условия): колонка: Waters XBridge C18 (10 мкм, 30 × 75 мм); условия: MeCN [элюент А]; вода + 0.5% NH_4OH (25% водн.) [элюент В]; градиент: 95% В → 5% В, в течение 6.5 мин (поток: 75 мл/мин). Детектирование: УФ/Вид. + МС.

Метод F (кислотные условия): колонка: Waters XBridge C18 (10 мкм, 30 × 75 мм); условия: MeCN [элюент А]; вода + 0.5% муравьиной кислоты [элюент В]; градиент: 95% В → 5% В, в течение 6.5 мин (поток: 75 мл/мин). Детектирование: УФ/Вид. + МС.

Хиральная аналитическая хроматография.

Оборудование.

ВЭЖХ: насос Dionex HPG-3200SD с УФ-детектором Dionex DAD-3000.

СКЖХ: снабжение CO₂: Aurora Fusion A5 Evolution; насос: Agilent G4302A; УФ-детектор: Agilent G1315C.

Условия.

ВЭЖХ: колонки: ChiralPak AY-H, 5 мкм, 250×4.6 мм или Regis (R,R) Whelk-O1 250×4.6 мм, 5 мкм; элюент: А: Hept, 0.05% DEA, В: этанол, 0.05% DEA, поток 0.8-1.2 мл/мин.

СКЖХ: колонка: Regis (R,R) Whelk-O1, 4.6×250 мм, 5мкм; элюент: А: 60% CO₂, В: 40% ДХМ/EtOH/DEA 50:50:0.1.

Хиральная препаративная хроматография.

Оборудование.

ВЭЖХ: насос 2 Varian SD1 с УФ-детектором Dionex DAD-3000.

СКЖХ: снабжение CO₂: Maximator DLE15-GG-C; насосы: 2 SSI HF CP 300; УФ-детектор: Dionex DAD-3000.

Условия.

ВЭЖХ: колонки: ChiralPak IA, IB, IC, IE, или IF, 5 мкм, 20×250 мм, или Regis (R,R) Whelk-O1, 21.1×250 мм, 5 мкм; элюент: подходящая смесь А (0-90% Hept) и В (10-100% EtOH, 0.1% DEA), поток : подходящий поток 16, 23 или 34 мл/мин.

СКЖХ: колонки: Regis (R,R) Whelk-O1, 30×250 мм, 5 мкм или ChiralPak IC, 30×250 мм, 5 мкм; элюент: подходящая смесь А (60-70% CO₂), и В (30-40% ДХМ/EtOH/DEA 50:50:0.1), поток 160 мл/мин.

Сокращения (используемые выше и ниже).

водн.	водный
атм.	атмосфера
БСА	бычий сывороточный альбумин
Вос	бутилоксикарбонил
СЭ	структурный элемент
CDI	карбонил диимидазол

COMU	гексафторфосфат 1-циано-2-этокси-2-оксоэтилиденаминоокси)диметиламино-морфолинокарбения
д.	дни
dba	дибензилиденацетон
DCC	дициклогексил карбодиимид
ДХМ	дихлорметан
DEA	диэтиламин
DIPEA	диизопропил-этиламин, основание Хунига, этилдиизопропиламин
DMAP	4-диметиламинопиридин
ДМФА	диметилформамид
ДМСО	диметилсульфоксид
EDC	N-(3-диметиламинопропил)-N'-этил-карбодиимид
экв.	эквивалент(ы)
Et	этил
EtOAc	этилацетат
EtOH	этанол
Прим.	пример(s)
ч	час(ы)
HATU	гексафторфосфат 2-(7-аза-1Н-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуруния
HBTU	гексафторфосфат O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуруния
Hept	гептан
HOBT	1-гидроксибензотриазол
HOAT	7-аза-1-гидроксибензотриазол
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
ВВ	в высоком вакууме
ⁱ Bu	изобутил
ⁱ Pr	изопропил
KO ^t Bu	калия <i>трет</i> -бутоксид
ЖХ-МС	жидкостная хроматография – масс-спектрометрия
LiHMDS	бис(триметилсилил)амид лития

лит.	литература
Me	метил
MeCN	ацетонитрил
MeOH	метанол
мл	миллилитр
MTBE	метил- <i>трет</i> -бутиловый эфир
мин	минута(ы)
№	номер
NaOAc	ацетат натрия
NBS	N-бромсукцинимид
NMP	N-метилпирролидон
ⁿ Pr	n-пропил
OAc	ацетат
Ph	фенил
PPh ₃	трифенилфосфин
POCl ₃	оксихлорид фосфора (V)
преп.	препаративная
PuBOP	бензотриазол-1-ил-окси-трис-пирролидино-фосфония- гексафтор-фосфат
рац	рацемический
КТ	комнатная температура
с	секунда(ы)
насыщ.	насыщенный
Selectfluor®	1-Хлорметил-4-фтор-1,4-диазониабцикло[2.2.2]октан бис(тетрафторборат)
СКЖХ:	сверхкритическая жидкостная хроматография
р-р	раствор
tBu	трет-бутил = третичный бутил
TBTU	2-(1H-бензотриазол-1-ил)-1,2,3,3-тетраметилурония тетрафторборат
TEA	триэтиламин
ТФУ	трифторуксусная кислота
ТГФ	тетрагидрофуран
ТСХ	тонкослойная хроматография
T ₃ P	пропилфосфоновый ангидрид
t _R	время удержания

Получение сложных эфиров и карбоновых кислот структуры А-4, которые используются для синтеза структурных элементов 1.07-1.17 и примеров 3.001-3.022.

А-4.01: 5-(2,4,6-трифторфенил)изоксазол-3-карбоновая кислота.

А-4.01а: сложный этиловый эфир 5-(2,4,6-трифторфенил)изоксазол-3-карбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение А-4.01а получают по аналогии с методикой, описанной в Eur. J. Org. Chem. 2006, 4852-4860, путем перемешивания раствора этилнитроацетата (1.36 мл, 12 ммоль), 2-этинил-1,3,5-трифторбензола (312 мг, 2 ммоль) и 1,4-диазабцикло[2.2.2]октана (0.156 мл, 1.4 ммоль) в NMP (1.2 мл), при 65 °С в течение ночи. Растворитель упаривают и продукт используют на следующей стадии без дополнительной очистки, ЖХ-МС метод А: t_R = 1.07 мин.

А-4.01: 5-(2,4,6-трифторфенил)изоксазол-3-карбоновая кислота.

К раствору сложного эфира А-4.01а (542 мг, 2 ммоль) в ТГФ (4 мл) добавляют LiOH·H₂O (12 ммоль), растворенный в 10 мл воды. После перемешивания в течение 64 ч, добавляют 4М раствор HCl (10 ммоль), а затем воду (1.5 мл). Осажденный продукт фильтруют, промывают водой (2×2.5 мл) и ДХМ (2×2.5 мл) и сушат в условиях ВВ. Указанное в заголовке соединение получают в виде белого порошка, ЖХ-МС метод А: t_R = 0.83 мин; [M+H]⁺ = 407.05; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ: 14.3 (bs, 1H), 7.54 (t, 7=9.3 Гц, 2H), 7.19 (s, 1H).

А-4.02: 5-(2-хлор-4-фторфенил)изоксазол-3-карбоновая кислота.

А-4.02а: сложный этиловый эфир 5-(2-хлор-4-фторфенил)изоксазол-3-карбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой А-4.01а, исходя из 2-хлор-1-этинил-4-фтор-бензола; ЖХ-МС метод А: $t_R = 1.15$ мин.

А-4.02: 5-(2-хлор-4-фторфенил)изоксазол-3-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой А-4.01b, исходя из сложного эфира А-4.02а; ЖХ-МС метод А: $t_R = 0.9$ мин; ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ : 8.00 (m, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.14 (s, 1H).

А-4.03: 5-(4-хлор-2-фторфенил)изоксазол-3-карбоновая кислота А-4.03а: сложный этиловый эфир 5-(4-хлор-2-фторфенил)изоксазол-3-карбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой А-4.01а, исходя из 4-хлор-1-этинил-2-фтор-бензола; ЖХ-МС метод А: $t_R = 1.18$ мин.

А-4.03: 5-(4-хлор-2-фторфенил)изоксазол-3-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой А-4.01b, исходя из сложного эфира А-4.03а; ЖХ-МС метод D: $t_R = 0.93$ мин; ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ : 8.03 (m, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.52-7.54 (m, 1H), 7.18-7.19 (m, 1H).

А-4.04: 5-(2,6-дифторфенил)изоксазол-3-карбоновая кислота.

А-4.04а: сложный этиловый эфир 5-(2,6-дифторфенил)изоксазол-3-карбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой А-4.01а, исходя из 2-этинил-1,3-дифторбензола; ЖХ-МС метод А: $t_R = 1.06$ мин.

А-4.04: 5-(2,6-дифторфенил)изоксазол-3-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой А-4.01b, исходя из сложного эфира А-4.04а; ЖХ-МС метод А: $t_R = 0.84$ мин; ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ : 7.65 (m, 1H), 7.35 (m, 2H), 6.91 (s, 1H).

А-4.05: сложный этиловый эфир 3-(2,4-дифторфенил)-[1,2,4] оксадиазол-5-карбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение получают по аналогии с методикой, описанной в ChemMedChem 2012, 7, 1020-1030. К раствору 2,4-дифторбензамидоксима (344 мг, 2 ммоль), растворенного в ТГФ (5 мл), добавляют этил 2-хлор-2-оксоацетат (0.279 мл, 2.5 ммоль), а затем DIPEA (0.437 мл, 2.5 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 75°C в течение 3 ч. Затем смесь гасят водой (25 мл) и экстрагируют EtOAc (25 мл). Органический слой сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением желаемого продукта в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС метод С: $t_R = 1.01$ мин. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ : 8.15 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.37 (m, 1H), 4.49 (q, J = 7.1 Гц, 2H), 1.39 (t, J = 7.2 Гц, 3H).

А-4.06: литиевая соль 5-(2,4-дифторфенил)оксазол-2-карбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение получают по аналогии с методикой, описанной в ChemMedChem 2012, 7, 1020-1030.

А-4.06а: этил 2-((2-(2,4-дифторфенил)-2-оксоэтил)амино)-2-оксоацетат.

К раствору гидрохлорида 2,4-дифторфенамина (415 мг, 2 ммоль) в ДХМ (8 мл) и ТЕА (0.591 мл, 4.2 ммоль), охлажденного до 0°C, добавляют этилхлороксоацетат (0.226 мл, 2.02 ммоль). Реакционную смесь перемешивают 1 ч 30 мин при 0°C и затем гасят водой (10 мл), экстрагируют дважды ДХМ (2 × 10 мл). Объединенные органические слои сушат над MgSO_4 , и растворитель упаривают с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла. ЖХ-МС метод С: $t_R = 0.82$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 272.20$.

А-4.06b: сложный этиловый эфир 5-(2,4-дифторфенил)оксазол-2-карбоновой кислоты POCl_3 (0.52 мл, 5.58 ммоль) добавляют по каплям к раствору А-4.06а (480 мг, 1.77 ммоль), растворенному в толуоле (5 мл). Смесь перемешивают в течение ночи при 110°C. После охлаждения раствора до 0°C, его гасят путем добавления по каплям воды (2 мл) и затем нейтрализуют насыщ. водн. NaHCO_3 и экстрагируют ДХМ (20 мл). Органический слой упаривают и продукт очищают с помощью преп. ЖХ-МС метода F. ЖХ-МС метод D: $t_R = 1.01$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 253.98$.

А-4.06: литиевая соль 5-(2,4-дифторфенил)оксазол-2-карбоновой кислоты.

К раствору сложного эфира А-4.06b (574 мг, 2.13 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляют 1M LiOH водн. Раствора (6.4 мл, 6.4 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч, растворители упаривают при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде бежевого порошка, ЖХ-МС метод D: $t_R = 0.65$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 226.30$.

А-4.07: литиевая соль 5-(2,4-дифторфенил)-[1,3,4]оксадиазол-2-карбоновой кислоты.

А-4.07а: сложный этиловый эфир 5-(2,4-дифторфенил)-[1,3,4]оксадиазол-2-карбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение получают по аналогии с методикой, описанной в ChemMedChem 2012, 7, 1020-1030.

К раствору гидразида 2,4-дифторбензойной кислоты (2.65 г, 15.4 ммоль) в 50 мл ДХМ добавляют ТЕА (9.67 мл, 69.4 ммоль). Смесь охлаждают до 0°C и добавляют этилхлороксоацетат (2.44 мл, 21.2 ммоль). Смесь перемешивают 2 ч при 0°C. Затем, добавляют толуол-4-сульфонилхлорид (4.40 г, 23.1 ммоль) и перемешивание продолжают в течение ночи при КТ. Добавляют насыщ. водн. NaHCO_3 раствор (50 мл) и реакционную смесь экстрагируют дважды ДХМ (2 × 50 мл). Объединенные органические слои

сушат над $MgSO_4$, фильтруют и упаривают. Остаток очищают с помощью флэш-хроматографии с использованием градиента элюента гептан/АсОEt (9:1 - 4:1) с получением светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС метод А: $t_R = 0.80$ мин; $[M+H]^+ = 255.13$, $[M+H+MeCN]^+ = 296.10$.

А-4.07: литиевая соль 5-(2,4-дифторфенил)-[1,3,4]оксадиазол-2-карбоновой кислоты.

К раствору сложного эфира А-4.07а (25.4 мг, 0.1 ммоль) в ТГФ (0.2 мл) добавляют гидрат LiOH (5 мг, 0.1 ммоль), растворенный в воде (0.2 мл). После перемешивания в течение 1 ч, растворители упаривают при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка, ЖХ-МС метод D: $t_R = 0.41$ мин; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ : 8.07 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.34 (m, 1H).

А-4.08: 1-(2,4-дифторфенил)-1H-[1,2,3]триазол-4-карбоновая кислота.

А-4.08а: сложный этиловый эфир 1-(2,4-дифторфенил)-1H-[1,2,3]триазол-4-карбоновой кислоты.

К раствору этил 2-диазо-3-оксопропаноата (который получен в соответствии с методикой, описанной в *Journal of American Chemical Society*, 2011, 133(4), 1044-1051) (1.6 г, 8.85 ммоль) в EtOH (3.15 мл) добавляют ледяную уксусную кислоту (1.27 мл, 22.1 ммоль), а затем 2,4-дифторанилин (1.22 г, 9.47 ммоль). После перемешивания в течение ночи, реакционную смесь концентрируют и остаток разбавляют холодной водой (40 мл). Осадок фильтруют, промывают холодной водой (10 мл) и сушат в условиях ВВ с получением указанного в заголовке соединения в виде бежевого твердого вещества. ЖХ-МС метод А: $t_R = 0.8$ мин; $[M+H]^+ = 254.12$.

А-4.08: 1-(2,4-дифторфенил)-1H-[1,2,3]триазол-4-карбоновая кислота.

К раствору сложного эфира А-4.08а (1.93 г, 7.62 ммоль) в ТГФ (16 мл) добавляют гидрат LiOH (11.4 ммоль), растворенный в воде (16 мл). После перемешивания в течение 45 мин, ТГФ упаривают и водн. Остаток охлаждают до 0°C. Добавляют 1M HCl раствор до достижения значения pH 2. Осажденный продукт фильтруют, промывают водой (15 мл), и сушат в условиях ВВ. Указанное в заголовке соединение получают в виде бежевого порошка, ЖХ-МС метод А: $t_R = 0.61$ мин; $[M+H]^+ = 225.96$, $[M+H+MeCN]^+ = 267.10$.

А-4.09: 5-(2,4-дифторфенил)-[1,2,4]оксадиазол-3-карбоновая кислота А-4.09а: сложный этиловый эфир 5-(2,4-дифторфенил)-[1,2,4]оксадиазол-3-карбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение получают, следуя методике, которая аналогична описанной в WO 2012/168315. Этил 2-амино(гидроксиимино)ацетат (2.27 г, 16.7 ммоль), растворенный в 2,6-диметилпиридине (5.88 мл, 50 ммоль) обрабатывают по каплям раствором 2,4-дифторбензоилхлорида (1.39 мл, 11.1 ммоль) в ДХМ (30 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение ночи. Вежевую суспензию растворяют ДХМ (150 мл) и промывают водой (50 мл), затем 1M HCl (50 мл) и соляным раствором (50 мл). Органический слой сушат над $MgSO_4$, фильтруют и растворитель упаривают. Промежуточное соединение в виде белого порошка этил 2-(2,4-дифторбензамидо)-2-(гидроксиимино)ацетат затем нагревают 1 ч при 200 °С в металлическом блоке DrySyn (от Asynt Ltd.). После охлаждения, указанное в заголовке соединение очищают с помощью флэш-хроматографии с использованием градиента 2-20% EtOAc в n-гептане в качестве элюента. ЖХ-МС метод А: $t_R = 0.85$ мин; $[M+H]^+ = 255.02$.

А-4.09: 5-(2,4-дифторфенил)-[1,2,4]оксадиазол-3-карбоновая кислота.

К соединению А-4.09а (3.84 г, 14.1 ммоль), растворенному в ТГФ (25 мл) и воде (25 мл), добавляют LiOH·H₂O (799 мг, 19 ммоль) и смесь перемешивают в течение 1 ч. ТГФ упаривают и водн. фазу разбавляют водой (50 мл), охлаждают до 0°C и подкисляют до значения pH 2-3 с помощью водн. 1M HCl раствора. Осажденный продукт фильтруют, промывают водой (20 мл) и сушат в условиях ВВ. ЖХ-МС метод А: $t_R = 0.57$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ : 8.27 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.41 (m, 1H).

А-4.10: 3-(2,4-дифторфенил)изоксазол-5-карбоновая кислота.

А-4.10а: сложный этиловый эфир 3-(2,4-дифторфенил)изоксазол-5-карбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение получают по аналогии с получением, описанным в *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 18 (2008), 4521-4524.

2,4-Дифторбензальдегид оксим (полученный в соответствии с методикой, описанной в *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 20 (2010), 1272-1277) (4.25 г, 24.4 ммоль,) растворяют в ТГФ (50 мл). Затем добавляют пиридин (2.46 мл, 30.5 ммоль). Смесь нагревают до 60°C и добавляют N-хлорсукцинимид (3.58 г, 26.8 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 60°C в течение 45 мин и затем добавляют ТЕА (4.11 мл, 29.2 ммоль) и этилпропионат (2.72 мл, 26.8 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение ночи при 60°C и затем концентрируют в условиях ВВ. Остаток вносят в ДХМ (100 мл) и разбавляют водн. 1M HCl (100 мл). Отделенную органическую фазу промывают водой (100 мл). Органическую фазу сушат над $MgSO_4$, фильтруют и растворитель упаривают в условиях ВВ. Сырой продукт очищают с помощью флэш-хроматографии с использованием смеси n-гептан/EtOAc 9/1 в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения. ЖХ-МС метод А: $t_R = 0.92$ мин.

А-4.10: 3-(2,4-дифторфенил)изоксазол-5-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой А-4.09, исходя из структурного элемента А-4.10а. ЖХ-МС метод А: $t_R = 0.68$ мин. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ : 14.48 (bs, 1H), 7.99-8.05 (m, 1H), 7.50-7.56 (m, 2H), 7.30 (m, 1H).

А-4.11: 4-Фтор-5-(4-фторфенил)изоксазол-3-карбоновая кислота.

А-4.11а: сложный метиловый эфир 4-фтор-5-(4-фторфенил)изоксазол-3-карбоновой кислоты.

К раствору метил 5-(4-фторфенил)изоксазол-3-карбоксилата (246 мг, 1.11 ммоль) в тетраметиленсульфоне (4 мл, 41.6 ммоль) добавляют Selectfluor® (498 мг, 1.33 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 150°C в течение ночи. Добавляют ДХМ (20 мл) и воду (20 мл). После разделения слоев, водн. фазу экстрагируют ДХМ (20 мл). Объединенные органические слои промывают водой (3 × 20 мл), сушат над MgSO₄, фильтруют и упаривают. Сырой продукт очищают с помощью флэш-хроматографии с использованием н-гептана до н-гептан/этилацетат (7:3) в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения. ЖХ-МС метод А: t_R = 1.01 мин.

А-4.11: 4-фтор-5-(4-фторфенил)изоксазол-3-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой А-4.09, исходя из структурного элемента А-4.11а. ЖХ-МС метод А: t_R = 0.79 мин. А-4.12: 5-(2,4-дифторфенил)-4-фтор-изоксазол-3-карбоновая кислота А-4.12а: сложный этиловый эфир 5-(2,4-дифторфенил)-4-фтор-изоксазол-3-карбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой А-4.11, исходя из сложного этилового эфира 5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбоновой кислоты. ЖХ-МС метод А: t_R = 1.01 мин.

А-4.12: 5-(2,4-дифторфенил)-4-фтор-изоксазол-3-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой А-4.09, исходя из структурного элемента А-4.12а. ЖХ-МС метод А: t_R = 0.76 мин. А-4.13: 5-(2-трифторметилфенил)изоксазол-3-карбоновая кислота А-4.13а: сложный этиловый эфир 2,4-диоксо-4-(2-трифторметилфенил)масляной кислоты.

К раствору этоксида натрия (21% в EtOH) (2.16 мл, 5.79 ммоль) при КТ добавляют диэтилоксалат (0.929 мл, 6.84 ммоль) одной порцией. Раствор 2-(трифторметил)ацетофенон (0.797 мл, 5.26 ммоль) в ТГФ (3 мл) добавляют по каплям к реакционной смеси. Коричневую реакционную смесь перемешивают 1 ч при КТ. Реакционную смесь медленно гасят путем добавления по каплям 1М HCl (8 мл). ТГФ упаривают. Остаток распределяют между ДХМ (10 мл) и насыщ. NaHCO₃ раствор (10 мл) и водн. фазу экстрагируют ДХМ (2×10 мл), сушат над MgSO₄, фильтруют и упаривают с получением указанного в заголовке соединения в виде оранжевого масла; ЖХ-МС метод А: t_R = 1.00 мин. [M+H]⁺ = 289.16.

А-4.13b: сложный этиловый эфир 5-(2-трифторметилфенил)изоксазол-3-карбоновой кислоты.

Гидрохлорид гидроксилamina (0.372 мл, 5.46 ммоль) добавляют к раствору сложного этилового эфира 2,4-диоксо-4-(2-трифторметилфенил)масляной кислоты (1500 мг, 5.2 ммоль) в EtOH (20 мл). Смесь нагревают до 70°C в течение ночи. К горячей смеси, добавляют по каплям воду (10 мл). После добавления, смеси дают охладиться до КТ. Добавляют ДХМ (10 мл) и насыщ. NaHCO₃ раствор (10 мл) и водн. фазу экстрагируют ДХМ (2×10 мл), сушат над MgSO₄, фильтруют и упаривают. Сырой продукт очищают с помощью ЖХ-МС метода Е. ЖХ-МС метод А: t_R = 1.01 мин. [M+H]⁺ = 286.17.

А-4.13: 5-(2-трифторметилфенил)изоксазол-3-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой А-4.09, исходя из структурного элемента А-4.13b ЖХ-МС метод А: t_R = 0.80 мин. [M+H+MeCN]⁺ = 299.13.

А-4.14: 5-(2,6-дифторфенил)изоксазол-3-карбоновая кислота.

А-4.14а: сложный этиловый эфир 4-(2,6-дифторфенил)-2,4-диоксомасляной кислоты.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой А-4.13а, исходя из 1-(2,6-дифторфенил)этан-1-она. ЖХ-МС метод А: t_R = 1.00 мин.

А-4.14b: сложный этиловый эфир 5-(2,6-дифторфенил)изоксазол-3-карбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой А-4.13b, исходя из структурного элемента А-4.14а. ЖХ-МС метод А: t_R = 0.97 мин. [M+H]⁺ = 254.20.

А-4.14: 5-(2,6-дифторфенил)изоксазол-3-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой А-4.09, исходя из структурного элемента А-4.14b. ЖХ-МС метод А: t_R = 0.74 мин. [M+H+MeCN]⁺ = 267.14.

А-4.15: 5-(4-трифторметилфенил)изоксазол-3-карбоновая кислота.

А-4.15а: сложный этиловый эфир 2,4-диоксо-4-(4-трифторметилфенил)масляной кислоты.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой А-4.13а, исходя из 1-(4-трифторметил)фенилэтан-1-она. ЖХ-МС метод А: t_R = 1.05 мин. [M+H]⁺ = 288.96.

А-4.15b: сложный этиловый эфир 5-(4-трифторметилфенил)изоксазол-3-карбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой А-4.13b, исходя из структурного элемента А-4.15а. ЖХ-МС метод А: t_R = 1.05 мин. [M+H+MeCN]⁺ = 327.06.

А-4.15: 5-(4-трифторметилфенил)изоксазол-3-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой А-4.09, исходя из структурного элемента А-4.15b. ЖХ-МС метод А: t_R = 0.85 мин. А-4.16: 5-(3-трифторметилфенил)изоксазол-3-карбоновая кислота.

А-4.16а: сложный этиловый эфир 2,4-диоксо-4-(3-трифторметилфенил)масляной кислоты.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой А-4.13а, исходя из 1-(3-трифторметил)фенилэтан-1-она. ЖХ-МС метод А: t_R = 1.05 мин. [M+H]⁺ = 289.17.

А-4.16b: сложный этиловый эфир 5-(3-трифторметилфенил)изоксазол-3-карбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой А-4.13b, исходя из структурного элемента А-4.16a. ЖХ-МС метод А: $t_R = 1.05$ мин. $[M+H]^+ = 286.18$.

А-4.16: 5-(3-трифторметилфенил)изоксазол-3-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой А-4.09, исходя из структурного элемента А-4.16b. ЖХ-МС метод А: $t_R = 0.85$ мин.

А-4.17: 5-(2,3,4-трифторфенил)изоксазол-3-карбоновая кислота.

А-4.17a: сложный этиловый эфир 2,4-диоксо-4-(2,3,4-трифторфенил)масляной кислоты.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой А-4.13a, исходя из 1-(2,3,4-трифторфенил)этан-1-он. ЖХ-МС метод А: $t_R = 1.04$ мин. $[M+H]^+ = 275.17$.

А-4.17b: сложный этиловый эфир 5-(2,3,4-трифторфенил)изоксазол-3-карбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой А-4.13b, исходя из структурного элемента А-4.17a. ЖХ-МС метод А: $t_R = 1.02$ мин. А-4.17: 5-(2,3,4-трифторфенил)изоксазол-3-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой А-4.09, исходя из структурного элемента А-4.17b. ЖХ-МС метод А: $t_R = 0.79$ мин.

А-4.18: 5-(5-фтор-пиридин-2-ил)изоксазол-3-карбоновая кислота.

А-4.18a: сложный этиловый эфир 4-(5-фторпиридин-2-ил)-2,4-диоксомасляной кислоты.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой А-4.13a, исходя из 1-(5-фторпиридин-2-ил)этан-1-она. ЖХ-МС метод А: $t_R = 0.89$ мин. $[M+H]^+ = 240.25$.

А-4.18b: сложный этиловый эфир 5-(5-фторпиридин-2-ил)изоксазол-3-карбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой А-4.13b, исходя из структурного элемента А-4.18a. ЖХ-МС метод А: $t_R = 0.85$ мин. $[M+H]^+ = 237.28$.

А-4.18: 5-(5-фторпиридин-2-ил)изоксазол-3-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой А-4.09, исходя из структурного элемента А-4.18b. ЖХ-МС метод А: $t_R = 0.59$ мин. $[M+H]^+ = 209.37$.

А-4.19: 4-(2,4-дифторфенил)оксазол-2-карбоновая кислота.

А-4.19a: сложный этиловый эфир 4-(2,4-дифторфенил)оксазол-2-карбоновой кислоты.

2-Ацетокси-2',4'-дифторацетофенон (200 мг, 0.934 ммоль) растворяют в п-ксилоле (10 мл). Добавляют этилоксамат (437 мг, 3.74 ммоль) и диэтилэфират трифторида бора (0.248 мл, 0.934 ммоль). Реакционную смесь нагревают до 150°C в течение 20 ч.

Реакционную смесь разбавляют EtOAc (40 мл) и промывают насыщенным раствором NaHCO₃ (20 мл). После разделения слоев водн. слой экстрагируют EtOAc (2 × 20 мл). Объединенные органические слои сушат над MgSO₄, фильтруют и упаривают. Сырой продукт очищают с помощью ЖХ-МС метода Е. ЖХ-МС метод А: $t_R = 0.96$ мин. $[M+H]^+ = 254.11$.

А-4.19: 4-(2,4-дифторфенил)оксазол-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой А-4.09, исходя из структурного элемента А-4.19b. ЖХ-МС метод А: $t_R = 0.69$ мин. $[M+H]^+ = 226.23$.

А-4.20: 1-(2,4,6-трифторфенил)-1H-[1,2,3]триазол-4-карбоновая кислота.

А-4.20a: сложный этиловый эфир 1-(2,4,6-трифторфенил)-1H-[1,2,3]триазол-4-карбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой А-4.08a, исходя из этил 2-диазо-3-оксопропаноата и 2,4,6-трифторанилина. ЖХ-МС метод А: $t_R = 0.84$ мин. $[M+H]^+ = 272.29$.

А-4.20: 1-(2,4,6-трифторфенил)-1H-[1,2,3]триазол-4-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой А-4.08, исходя из структурного элемента А-4.20a. ЖХ-МС метод А: $t_R = 0.65$ мин. $[M+H]^+ = 244.24$.

А-4.21: 5-(2,4-дифторфенил)изотиазол-3-карбоновая кислота.

А-4.21a: 5-(2,4-дифторфенил)-3-метилизотиазол.

Pd(PPh₃)₄ (892 мг, 0.77 ммоль) добавляют к дегазированному раствору 5-бром-3-метилизотиазола (1446 мг, 7.72 ммоль), 2,4-дифторфенилбороновой кислоты (1462 мг, 9.26 ммоль) и K₃PO₄ (8355 мг, 748 ммоль) в диоксане (64 мл) и воде (10 мл).

Полученный в результате раствор перемешивают в течение 24 ч при 90° С в атмосфере аргона. Полученную в результате смесь разбавляют ДХМ (100 мл) и промывают H₂O (100 мл). Органический слой отделяют и водн. фазу экстрагируют дважды ДХМ (2 × 100 мл). Объединенные органические слои сушат над безводным сульфатом натрия и фильтруют. Полученную в результате смесь концентрируют в вакууме. Сырой продукт очищают с помощью флэш-хроматографии на силикагеле с использованием градиента н-гептан - смесь н-гептан/EtOAc 85:15 в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. ЖХ-МС метод А: $t_R = 1.01$ мин. $[M+H]^+ = 212.19$.

А-4.21b: 3-бромметил-5-(2,4-дифторфенил)изотиазол.

Смесь 5-(2,4-дифторфенил)-3-метилизотиазола (1042 мг, 4.93 ммоль), N-бромсукцинимид (966 мг, 5.43 ммоль) и бензоилпероксида (119 мг, 0.49 ммоль) в трифтортолуоле (40 мл) нагревают с обратным холодильником в течение 30 ч. Добавляют еще NBS (500 мг, 2.8 ммоль), бензоилпероксид (80 мг, 0.33

ммоль) и смесь затем нагревают с обратным холодильником в течение 2 ч. Смесь разбавляют ДХМ (100 мл) и водой (100 мл). Органический слой отделяют и водн. слой экстрагируют ДХМ (100 мл). Объединенные органические слои сушат над безводным сульфатом натрия, концентрируют, и очищают с помощью флэш-хроматографии на силикагеле с использованием смеси ДХМ/н-гептан 1:1 в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения в виде вязкого масла. ЖХ-МС метод А: $t_R = 1.06$ мин. $[M+H]^+ = 292.09$.

А-4.21с: сложный этиловый эфир 5-(2,4-дифторфенил)изотиазол-3-карбоновой кислоты.

Суспензию 3-бромметил-5-(2,4-дифторфенил)изотиазола (1150 мг, 3.96 ммоль) в воде (10 мл) при нагревании с обратным холодильником обрабатывают небольшими порциями перманганата калия (860 мг, 5.39 ммоль) в течение 30 мин. Реакционную смесь перемешивают в течение 5 ч. В течение этого времени пурпурная окраска превращается в бесцветную жидкость с черной суспензией, которую фильтруют через Whatmann GF/A и упаривают. Сырой продукт разбавляют ДХМ (25 мл) и насыщ. HCl 1н. (25 мл) водн. фазу экстрагируют трижды ДХМ (3 × 25 мл). Объединенные органические экстракты сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме. Сырой продукт содержит в основном исходное вещество. Остаток черного цвета разбавляют в этаноле (200 мл) и добавляют 4н. HCl в диоксане (25 мл). Реакционную смесь нагревают с обратным холодильником в течение ночи. Взвесь черного цвета превращается в чистый раствор и образуется соответствующий сложный эфир. Раствор концентрируют в вакууме. Сырой продукт очищают с помощью флэш-хроматографии на силикагеле с использованием градиента н-гептан - смесь н-гептан/EtOAc 95:5 в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. ЖХ-МС метод А: $t_R = 1.06$ мин. $[M+H]^+ = 270.17$.

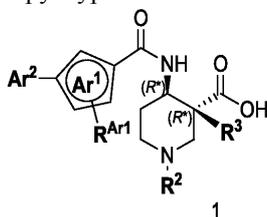
А-4.21: 5-(2,4-дифторфенил)изотиазол-3-карбоновая кислота.

Раствор сложного этилового эфира 5-(2,4-дифторфенил)изотиазол-3-карбоновой кислоты (216 мг, 0.8 ммоль) в EtOH/1N водн. NaOH (4 мл) перемешивают в течение 24 ч при КТ. Реакционную смесь промывают EtOAc (10 мл). Водн. фазу подкисляют 1н. HCl (5 мл) и затем экстрагируют пять раз с помощью ДХМ (5×10 мл). Объединенные экстракты сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. ЖХ-МС метод А: $t_R = 0.84$ мин. $[M+H]^+ = 241.83$.

Общий метод А для синтеза соединений формулы (I) или (I_D).

Структурные элементы.

Получение структурных элементов структуры 1



СЭ 1.01: рац-(3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{{5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил}амино}пиперидин-3-карбоновая кислота.

1.01a: сложный метиловый эфир рац-(3R*,4R*)-4-трет-бутоксикарбониламино-1-циклогексилпиперидин-3-карбоновой кислоты.

К раствору сложного метилового эфира рац-(3R*,4R*)-4-трет-бутоксикарбониламинопиперидин-3-карбоновой кислоты (3.0 г, 11.3 ммоль) в ДХМ (56.4 мл) при КТ добавляют циклогексанон (1.42 мл, 13.5 ммоль), а затем уксусную кислоту (0.966 мл, 16.9 ммоль) и триацетоксиборогидрид натрия (3.39 г, 15.2 ммоль). После перемешивания в течение 5 ч добавляют ещё циклогексанон (0.23 мл, 2.3 ммоль), уксусную кислоту (0.17 мл, 2.8 ммоль) и триацетоксиборогидрид натрия (590 мг, 2.8 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение ночи. Реакционную смесь разбавляют ДХМ (200 мл) и обрабатывают водн. насыщ. NaHCO₃ (250 мл). Органическую фазу сушат над MgSO₄ и упаривают. Сырое указанное в заголовке соединение используют на следующей стадии без дополнительной очистки; ЖХ-МС метод D $t_R = 1.09$ мин; $[M+H]^+ = 341.19$.

1.01b: сложный метиловый эфир рац-(3R*,4R*)-4-амино-1-циклогексилпиперидин-3-карбоновой кислоты.

Сложный метиловый эфир рац-(3R*,4R*)-4-трет-Бутоксикарбониламино-1-циклогексилпиперидин-3-карбоновой кислоты 1.01a (3.85 г, 11.3 ммоль) растворяют в MeOH (56.5 мл). 4M раствор HCl в диоксане (56.5 мл, 226 ммоль) добавляют и реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрируют, растворяют в ДХМ (250 мл) и обрабатывают водн. насыщ. NaHCO₃ (200 мл). Органический слой отделяют и водн. фазу экстрагируют ДХМ (150 мл). Объединенные органические слои сушат над MgSO₄ и упаривают.

Сырое указанное в заголовке соединение получают в виде желтого масла; ЖХ-МС метод D $t_R = 0.79$ мин; $[M+H]^+ = 241.20$.

1.01с: сложный метиловый эфир рац-(3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{{5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-

карбонил]амино}пиперидин-3-карбоновой кислоты.

К раствору сложного метилового эфира рац-(3R*,4R*)-4-амино-1-циклогексилпиперидин-3-карбоновой кислоты 1.01b (2.64 г, 10.4 ммоль) в ДМФА (56.7 мл) при КТ добавляют 5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбоновую кислоту (2.42 г, 10.4 ммоль). Затем добавляют DIPEA (5.83 мл, 33.4 ммоль), а затем НАТУ (4.16 г, 10.9 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение ночи (17 h). Реакционную смесь концентрируют, растворяют в ДХМ (300 мл) и обрабатывают водн. насыщ. NaHCO₃ (225 мл). Органический слой сушат над MgSO₄ и упаривают. Сырой остаток очищают с помощью преп. ЖХ-МС в основных условиях (метод E). Указанное в заголовке соединение получают в виде белого порошка; ЖХ-МС метод D t_R = 1.15 мин; [M+H]⁺ = 448.19.

1.01: рац-(3R*,4R*)-1-циклогексил-4-([5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил]амино}пиперидин-3-карбоновая кислота сложный метиловый эфир рац-(3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{[5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил]амино}пиперидин-3-карбоновой кислоты 1.01c (2.24 г, 5 ммоль) растворяют в ТГФ (30.6 мл) при КТ. Затем добавляют водн. 1M раствор NaOH (15 мл, 15 ммоль) и смесь перемешивают в течение 6.5 ч. Реакционную смесь подкисляют до приблизительно pH 3 с помощью 2M раствора HCl (7.75 мл) и сушат в условиях ВВ. Указанное в заголовке соединение получают в виде белого порошка; ЖХ-МС метод D t_R = 0.61 мин; [M+H]⁺ = 433.89.

Получение структурных элементов структуры 1, используемых в качестве промежуточных соединений для получения примеров 1.001-1.199.

Следующие промежуточные соединения получают по аналогии с СЭ 1.01.

СЭ 1.02: рац-(3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{[1-(2,4-дифторфенил)-1H-[1,2,3]триазол-4-карбонил]амино}пиперидин-3-карбоновая кислота.

1.02с: сложный метиловый эфир рац-(3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{[1-(2,4-дифторфенил)-1H-[1,2,3]триазол-4-карбонил]амино}пиперидин-3-карбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой 1.01с, исходя из структурного элемента 1.01b и структурного элемента А-4.08; ЖХ-МС метод D: t_R = 1.03 мин; [M+H]⁺ = 448.15.

1.02: рац-(3R*,4R*)-1-циклогексил-4-([1-(2,4-дифторфенил)-1H-[1,2,3]триазол-4-карбонил]амино}пиперидин-3-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой 1.01, исходя из структурного элемента 1.02с; ЖХ-МС метод D: t_R = 0.54 мин; [M+H]⁺ = 433.88.

СЭ 1.03: рац-(3R*,4R*)-1-циклопентил-4-{[1-(2,4-дифторфенил)-1H-[1,2,3]триазол-4-карбонил]амино}пиперидин-3-карбоновая кислота.

1.03а: сложный метиловый эфир рац-(3R*,4R*)-4-трет-бутоксикарбониламино-1-циклопентилпиперидин-3-карбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой 1.01а, исходя из сложного метилового эфира рац-(3R*,4R*)-4-трет-бутоксикарбониламинопиперидин-3-карбоновой кислоты и циклопентана; ЖХ-МС метод D: t_R = 1.0 мин; [M+H]⁺ = 327.18.

1.03b: сложный метиловый эфир рац-(3R*,4R*)-4-амино-1-циклопентилпиперидин-3-карбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой 1.01b, исходя из структурного элемента 1.03а; ЖХ-МС метод D: t_R = 0.71 мин; [M+H]⁺ = 227.18.

1.03с: сложный метиловый эфир рац-(3R*,4R*)-1-циклопентил-4-{[1-(2,4-дифторфенил)-1H-[1,2,3]триазол-4-карбонил]амино}пиперидин-3-карбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой 1.01с, исходя из структурного элемента 1.03b и структурного элемента А-4.08; ЖХ-МС метод D: t_R = 0.95 мин; [M+H]⁺ = 433.9.

1.03: рац-(3R*,4R*)-1-циклопентил-4-{[1-(2,4-дифторфенил)-1H-[1,2,3]триазол-4-карбонил]амино}пиперидин-3-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой 1.01, исходя из структурного элемента 1.03с; ЖХ-МС метод D: t_R = 0.49 мин; [M+H]⁺ = 420.07.

СЭ 1.04: рац-(3R*,4R*)-1-циклопропилметил-4-{[1-(2,4-дифторфенил)-1H-[1,2,3]триазол-4-карбонил]амино}пиперидин-3-карбоновая кислота.

1.04а: сложный метиловый эфир рац-(3R*,4R*)-4-трет-бутоксикарбониламино-1-циклопропилметилпиперидин-3-карбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой 1.01а, исходя из сложного метилового эфира рац-(3R*,4R*)-4-трет-бутоксикарбониламинопиперидин-3-карбоновой кислоты и циклопропанкарбальдегида; ЖХ-МС метод D: t_R = 0.94 мин; [M+H]⁺ = 313.18.

1.04b: сложный метиловый эфир рац-(3R*,4R*)-4-амино-1-циклопропилметилпиперидин-3-карбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой 1.01b, исходя из структурного элемента 1.04а; ЖХ-МС метод D: t_R = 0.64 мин; [M+H]⁺ = 213.21.

1.04с: сложный метиловый эфир рац-(3R*,4R*)-1-циклопропилметил-4-{[1-(2,4-дифторфенил)-1H-[1,2,3]триазол-4-карбонил]амино}пиперидин-3-карбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой 1.01с, исходя из структурного элемента 1.04b и структурного элемента А-4.08; ЖХ-МС метод D: $t_R = 0.89$ мин; $[M+H]^+ = 420.1$.

1.04: рац-(3R*,4R*)-1-циклопропилметил-4- {[1-(2,4-дифторфенил)-1H-[1,2,3]триазол-4-карбонил]амино}пиперидин-3-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой 1.01, исходя из структурного элемента 1.04с; ЖХ-МС метод D: $t_R = 0.48$ мин; $[M+H]^+ = 406.09$.

СЭ 1.05: рац-(3R*,4R*)-4- {[1-(2,4-дифторфенил)-1H-[1,2,3]триазол-4-карбонил]амино}-1-(2-метилциклопентил)пиперидин-3-карбоновая кислота.

1.05a: сложный метиловый эфир рац-(3R*,4R*)-4-трет-бутоксикарбониламино-1-(2-метилциклопентил)пиперидин-3-карбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой 1.01а, исходя из сложного метилового эфира рац-(3R*,4R*)-4-трет-бутоксикарбониламинопиперидин-3-карбоновой кислоты и 2-метилциклопентанона; ЖХ-МС метод D: $t_R = 1.16$ мин; $[M+H]^+ = 341.2$.

1.05b: сложный метиловый эфир рац-(3R*,4R*)-4-амино-1-(2-метилциклопентил)пиперидин-3-карбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой 1.01b, исходя из структурного элемента 1.05a; ЖХ-МС метод D: $t_R = 0.83$ мин; $[M+H]^+ = 241.19$.

1.05с: сложный метиловый эфир рац-(3R*,4R*)-1-(2-метилциклопентил)-4- {[1-(2,4-дифторфенил)-1H-[1,2,3]триазол-4-карбонил]амино} пиперидин-3-карбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой 1.01с, исходя из структурного элемента 1.05b и структурного элемента А-4.08; ЖХ-МС метод D: $t_R = 1.08$ мин; $[M+H]^+ = 448.15$.

1.05: рац-(3R*,4R*)-1-(2-метилциклопентил)-4- {[1-(2,4-дифторфенил)-1H-[1,2,3]триазол-4-карбонил]амино} пиперидин-3-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой 1.01, исходя из структурного элемента 1.05с; ЖХ-МС метод D: $t_R = 0.53$ мин; $[M+H]^+ = 433.82$.

СЭ 1.06: рац-(3R*,4R*)-1-циклопентил-4- {[5-(2,4,6-трифторфенил)изоксазол-3-карбонил]амино} пиперидин-3-карбоновая кислота.

1.06с: сложный метиловый эфир рац-(3R*,4R*)-1-циклопентил-4- {[5-(2,4,6-трифторфенил)изоксазол-3-карбонил]амино} пиперидин-3-карбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой 1.01с, исходя из структурного элемента 1.03b и структурного элемента А-4.01; ЖХ-МС метод D: $t_R = 1.06$ мин; $[M+H]^+ = 452.13$.

1.06: рац-(3R*,4R*)-1-циклопентил-4- {[5-(2,4,6-трифторфенил)изоксазол-3-карбонил]амино} пиперидин-3-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой 1.01, исходя из структурного элемента 1.06с; ЖХ-МС метод D: $t_R = 0.55$ мин; $[M+H]^+ = 438.1$.

СЭ 1.07: рац-(3R*,4R*)-1-циклопропилметил-4- {[5-(2,4,6-трифторфенил)изоксазол-3-карбонил]амино} пиперидин-3-карбоновая кислота.

1.07с: сложный метиловый эфир рац-(3R*,4R*)-1-циклопропилметил-4- {[5-(2,4,6-трифторфенил)изоксазол-3-карбонил]амино} пиперидин-3-карбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой 1.01с, исходя из структурного элемента 1.04b и структурного элемента А-4.01; ЖХ-МС метод D: $t_R = 1.0$ мин; $[M+H]^+ = 438.11$.

1.07: рац-(3R*,4R*)-1-циклопропилметил-4- {[5-(2,4,6-трифторфенил)изоксазол-3-карбонил]амино} пиперидин-3-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой 1.01, исходя из структурного элемента 1.07с; ЖХ-МС метод D: $t_R = 0.53$ мин; $[M+H]^+ = 424.09$.

СЭ 1.08: рац-(3R*,4R*)-1-(2-метилциклопентил)-4- {[5-(2,4,6-трифторфенил)изоксазол-3-карбонил]амино} пиперидин-3-карбоновая кислота.

1.08с: сложный метиловый эфир рац-(3R*,4R*)-1-(2-метилциклопентил)-4- {[5-(2,4,6-трифторфенил)изоксазол-3-карбонил]амино} пиперидин-3-карбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой 1.01с, исходя из структурного элемента 1.05b и структурного элемента А-4.01; ЖХ-МС метод D: $t_R = 1.09$ мин; $[M+H]^+ = 448.14$.

1.08: рац-(3R*,4R*)-1-(2-метилциклопентил)-4- {[5-(2,4,6-трифторфенил)изоксазол-3-карбонил]амино} пиперидин-3-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой 1.01, исходя из структурного элемента 1.08с; ЖХ-МС метод D: $t_R = 0.53$ мин; $[M+H]^+ = 433.82$.

СЭ 1.09: рац-(3R*,4R*)-1-циклогексил-4- {[3-(2,4-дифторфенил)изоксазол-5-карбонил]амино} пиперидин-3-карбоновая кислота.

1.09с: сложный метиловый эфир рац-(3R*,4R*)-1-циклогексил-4- {[3-(2,4-дифторфенил)изоксазол-5-карбонил]амино} пиперидин-3-карбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой 1.01с, исходя из структурного элемента 1.01b и структурного элемента А-4.10; ЖХ-МС метод D: $t_R = 1.11$ мин; $[M+H]^+ = 448.14$.

1.09: рац-(3R*,4R*)-1-циклогексил-4- {[3-(2,4-дифторфенил)изоксазол-5-карбонил]амино} пипери-

но} пиперидин-3-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой 1.01, исходя из структурного элемента 1.22с; ЖХ-МС метод А: $t_R = 0.70$ мин; $[M+H]^+ = 438.25$.

СЭ 1.23: рац-(3R*,4R*)-1-циклопропилметил-4-{{5-(3-трифторметилфенил)изоксазол-3-карбонил}амино} пиперидин-3-карбоновая кислота.

1.23с: сложный метиловый эфир рац-(3R*,4R*)-1-циклопропилметил-4-{{5-(4-трифторметилфенил)изоксазол-3-карбонил}амино} пиперидин-3-карбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой 1.01с, исходя из структурного элемента 1.04b и структурного элемента А-4.16; ЖХ-МС метод А: $t_R = 0.74$ мин; $[M+H]^+ = 452.09$.

1.23: рац-(3R*,4R*)-1-циклопропилметил-4-{{5-(3-трифторметилфенил)изоксазол-3-карбонил}амино} пиперидин-3-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой 1.01, исходя из структурного элемента 1.23с; ЖХ-МС метод А: $t_R = 0.69$ мин; $[M+H]^+ = 438.25$.

СЭ 1.24: рац-(3R*,4R*)-1-циклопропилметил-4-{{5-(2,3,4-трифторфенил)изоксазол-3-карбонил}амино} пиперидин-3-карбоновая кислота.

1.24с: сложный метиловый эфир рац-(3R*,4R*)-1-циклопропилметил-4-{{5-(2,3,4-трифторфенил)изоксазол-3-карбонил}амино} пиперидин-3-карбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой 1.01с, исходя из структурного элемента 1.04b и структурного элемента А-4.17; ЖХ-МС метод А: $t_R = 0.72$ мин; $[M+H]^+ = 438.16$.

1.24: рац-(3R*,4R*)-1-циклопропилметил-4-{{5-(2,3,4-трифторфенил)изоксазол-3-карбонил}амино} пиперидин-3-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой 1.01, исходя из структурного элемента 1.24с; ЖХ-МС метод А: $t_R = 0.66$ мин; $[M+H]^+ = 424.15$.

СЭ 1.25: рац-(3R*,4R*)-1-циклопропилметил-4-{{5-(2-фтор-4-метоксифенил)изоксазол-3-карбонил}амино} пиперидин-3-карбоновая кислота.

1.25с: сложный метиловый эфир рац-(R*,4R*)-1-циклопропилметил-4-{{5-(2-фтор-4-метоксифенил)изоксазол-3-карбонил}амино} пиперидин-3-карбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой 1.01с, исходя из структурного элемента 1.04b и 5-(2-фтор-4-метоксифенил)изоксазол-3-карбоновой кислоты; ЖХ-МС метод А: $t_R = 0.69$ мин; $[M+H]^+ = 432.29$.

1.25: рац-(3R*,4R*)-1-циклопропилметил-4-{{5-(2-фтор-4-метоксифенил)изоксазол-3-карбонил}амино} пиперидин-3-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой 1.01, исходя из структурного элемента 1.25с; ЖХ-МС метод А: $t_R = 0.67$ мин; $[M+H]^+ = 418.07$.

СЭ 1.26: рац-(3R*,4R*)-1-циклопропилметил-4-{{5-(5-фторпиридин-2-ил)изоксазол-3-карбонил}амино} пиперидин-3-карбоновая кислота.

1.26с: сложный метиловый эфир рац-(3R*,4R*)-1-циклопропилметил-4-{{5-(5-фторпиридин-2-ил)изоксазол-3-карбонил}амино} пиперидин-3-карбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой 1.01с, исходя из структурного элемента 1.04b и структурного элемента А-4.18; ЖХ-МС метод А: $t_R = 0.59$ мин; $[M+H]^+ = 403.16$.

1.26: рац-(3R*,4R*)-1-циклопропилметил-4-{{5-(5-фторпиридин-2-ил)изоксазол-3-карбонил}амино} пиперидин-3-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой 1.01, исходя из структурного элемента 1.26с; ЖХ-МС метод А: $t_R = 0.54$ мин; $[M+H]^+ = 389.22$.

Общие методики для получения примеров 1.001-1.199.

Метод А.

К раствору соответствующей карбоновой кислоты (СЭ 1.01-СЭ 1.26) (0.1 ммоль) в 1 мл ДМФА добавляют соответствующий амин (коммерчески доступный) (0.12-0.15 ммоль). Затем добавляют DIPEA (0.3 ммоль; 0.6 ммоль если амин является гидрохлоридной солью), а затем NATU (0.105 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение ночи при КТ. Сырую смесь непосредственно очищают с помощью преп. ЖХ-МС, используя метод Е.

Метод В.

К раствору соответствующей карбоновой кислоты (СЭ 1.01-СЭ 1.26) (0.05 ммоль) в пиридине (1 мл) при КТ добавляют соответствующий коммерчески доступный амин (0.1 ммоль). Затем добавляют $POCl_3$ (0.1 ммоль) и смесь перемешивают при КТ в течение 2 ч. Добавляют воду (50 мкл) и полученный в результате раствор упаривают. Сырой остаток очищают с помощью преп. ЖХ-МС, используя метод Е.

Метод С.

К раствору соответствующей карбоновой кислоты (СЭ 1.01-СЭ 1.26) (0.07 ммоль) и коммерчески доступного амина (0.067 ммоль) в 2 мл ДХМ, добавляют ТЕА (0.29 ммоль) и ТЗР 50% в ДХМ (0.08 мл, 0.135 ммоль). Смесь перемешивают 24 ч при КТ и затем реакционную смесь промывают водн. насыщ. $NaHCO_3$ и водой. Органический растворитель упаривают и остаток очищают с помощью преп. ВЭЖХ, используя метод Е.

Пример 1.001. (1-Метил-1-пиридин-2-ил-этил)амид рац-(3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{{5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил}амино}пиперидин-3-карбоновой кислоты.

К раствору рац-(3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{{5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил}амино}пиперидин-3-карбоновой кислоты (43.3 мг, 0.1 ммоль) в ДМФА (1 мл) добавляют дигидрохлорид 2-(2-пиридил)-2-пропиламина (41.8 мг, 0.2 ммоль). Затем добавляют DIPEA (0.055 мл, 0.32 ммоль) с последующим добавлением НАТУ (39.9 мг, 0.105 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение ночи при КТ. Сырую смесь непосредственно очищают с помощью преп. ЖХ-МС, используя метод Е. ЖХ-МС метод D: $t_R = 1.07$ мин; $[M+H]^+ = 552.15$.

Соединения примеров 1.001a-1.199, перечисленных в табл.1, приведенной ниже, получают с помощью применения одной из вышеуказанных общих методик А, В или С к структурным элементам СЭ-1.01-СЭ-1.26 в сочетании с коммерчески доступными аминами структуры 2.

Энантимерно чистые соединения получают с помощью использования одного из вышеуказанных методов хиральной препаративной хроматографии.

Таблица 1. Справочные примеры 1.001-1.199

Справочный Пример №	Название вещества	КК ЖХ-МС	
		t_R (мин)	Обнаруженная масса $[M+H]^+$
1.001	(1-метил-1-пиридин-2-ил-этил)-амид рац-(3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил}-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.65	552
1.001a	(1-метил-1-пиридин-2-ил-этил)-амид (энантиомер 1) (3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил}-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.66	552.3

1.001b	(1-метил-1-пиридин-2-ил-этил)-амид (энантиомер 2) (3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{{[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.66	552.2
1.002	(1-пиримидин-2-ил-циклопропил)-амид рац-(3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{{[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.64	551
1.002a	(1-пиримидин-2-ил-циклопропил)-амид (энантиомер 1) (3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{{[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.64	551.2
1.002b	(1-пиримидин-2-ил-циклопропил)-амид (энантиомер 2) (3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{{[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.64	551
1.003	циклопентиламид рац-(3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{{[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.71	501.1
1.004	{{(3R*,4R*)-1-циклогексил-3-(пирролидин-1-карбонил)-пиперидин-4-ил}-амид рац-5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбоновой кислоты	0.67	487.4
1.005	(2-гидрокси-этил)-метил-амид рац-(3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{{[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.6	491.3
1.006	(2-метокси-этил)-амид рац-(3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{{[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.61	491.1
1.007	изобутиламид рац-(3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{{[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.71	489.4
1.008	изопропиламид рац-(3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{{[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.66	475.3
1.009	диметиламид рац-(3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{{[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.63	461.1
1.010	метиламид рац-(3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{{[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.58	447.3
1.011	(2-фтор-этил)-амид рац-(3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{{[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.61	479.3
1.012	этиламид рац-(3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{{[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.62	461.3
1.013	циклопропилметиламид рац-(3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{{[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.68	487.3
1.014	карбамоилметиламид рац-(3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{{[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.54	490.1
1.015	(2-гидрокси-этил)-амид рац-(3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{{[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.56	477.3

1.016	[(3R*,4R*)-1-циклогексил-3-(морфолин-4-карбонил)-пиперидин-4-ил]-амид рац-5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбоновой кислоты	0.63	503.1
1.017	изопропилметиламид рац-(3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.72	489.1
1.018	(2-диметиламино-этил)-метил-амид рац-(3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.42	518.2
1.019	(2-этокси-этил)-метил-амид рац-(3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.71	519.3
1.020	(5-метил-тиазол-2-илметил)-амид рац-(3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.66	544.1
1.021	(2-метокси-этил)-метил-амид рац-(3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.67	505.1
1.022	(5-метил-изоксазол-3-илметил)-амид рац-(3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.65	528.3
1.023	(2-диметиламино-этил)-амид рац-(3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.4	504.2
1.024	этилметиламид рац-(3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.67	475.3
1.025	(пиридин-2-илметил)-амид рац-(3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.58	524.1
1.026	(2,2-дифтор-этил)-амид рац-(3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.64	497.3
1.027	(3-метокси-пропил)-метил-амид рац-(3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.7	519.3
1.028	[(3R*,4R*)-1-циклогексил-3-((3RS)-3-гидрокси-пирролидин-1-карбонил)-пиперидин-4-ил]-амид 5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбоновой кислоты (смесь изомеров)	0.58	503.3
1.029	(3-метил-изоксазол-5-илметил)-амид рац-(3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.63	528.3
1.030	[(3R*,4R*)-3-(азетидин-1-карбонил)-1-циклогексил-пиперидин-4-ил]-амид рац-5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбоновой кислоты	0.62	473.3
1.031	(2-метил-тиазол-4-илметил)-амид рац-(3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.65	544.3
1.032	(пиримидин-2-илметил)-амид рац-(3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.58	525.3
1.033	(4-метил-тиазол-5-илметил)-амид рац-(3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.61	544.1

1.034	(пиримидин-4-илметил)-амид рац-(3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.57	525.1
1.035	(оксазол-5-илметил)-амид рац-(3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.58	514.3
1.036	[(3R*,4R*)-1-циклогексил-3-(3-фтор-азетидин-1-карбонил)-пиперидин-4-ил]-амид рац-5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбоновой кислоты	0.63	491.3
1.037	(пиразин-2-илметил)-амид рац-(3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.58	525.3
1.038	(2-трифторметокси-этил)-амид рац-(3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.71	545.3
1.039	метил-оксетан-3-илметил-амид рац-(3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.62	517.1
1.040	((1R,S)-1-пиридин-2-ил-этил)-амид (3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты (смесь изомеров)	0.62	539
1.041	[2-(2-оксопирролидин-1-ил)-этил]-амид рац-(3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.61	544
1.042	(1-метил-1H-пиразол-3-илметил)-амид рац-(3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.61	527.2
1.043	(1H-имидазол-4-илметил)-амид рац-(3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.39	513.1
1.044	((2R,S)-тетрагидрофуран-2-илметил)-амид (3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты (смесь изомеров)	0.64	517.1
1.045	(1,5-диметил-1H-пиразол-3-илметил)-амид рац-(3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.63	541.2
1.046а	((1S,2R)-2-фенил-циклопропил)-амид (3R,4R)-1-циклогексил-4-{[5-(2,4,6-трифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты или ((1R,2S)-2-фенил-циклопропил)-амид (3R,4R)-1-циклогексил-4-{[5-(2,4,6-трифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты или ((1S,2R)-2-фенил-циклопропил)-амид (3S,4S)-1-циклогексил-4-{[5-(2,4,6-трифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты или ((1R,2S)-2-фенил-циклопропил)- (3S,4S)-1-циклогексил-4-{[5-(2,4,6-трифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты амид (элюирующий первым энантиомер)	0.78	567.3
1.047	(3-этил-[1,2,4]оксадиазол-5-илметил)-амид рац-(3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.66	543.3

1.048	(пиридин-3-илметил)-амид рац-(3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.5	524.1
1.049	метилфенэтилаид рац-(3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.82	551
1.050	(пиридин-4-илметил)-амид рац-(3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.46	524.1
1.051	(тиазол-2-илметил)-амид рац-(3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.63	530.3
1.052	{{(3R*,4R*)-1-циклогексил-3-(3,3-дифтор-азетидин-1-карбонил)-пиперидин-4-ил]-амид рац-5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбоновой кислоты	0.67	509.3
1.053	((3RS)-тетрагидрофуран-3-илметил)-амид (3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты (смесь изомеров)	0.61	517.4
1.054	(2,5-диметил-2Н-пиразол-3-илметил)-амид рац-(3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.61	541.2
1.055	[2-(2-гидрокси-этокси)-этил]-изопропил-амид рац-(3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.46	563.2
1.056	(2-о-толил-этил)-амид рац-(3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.8	551.2
1.057	[2-(2-метокси-фенил)-этил]-амид рац-(3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.78	567.4
1.058	[2-(2-хлор-фенил)-этил]-амид рац-(3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.81	571
1.059	[2-(4-фтор-фенил)-этил]-амид рац-(3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.77	555.1
1.060	((2RS)-2-фенил-пропил)-амид (3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты (смесь изомеров)	0.8	551.4
1.061	((1R*,2S*)-2-фенил-циклопропил)-амид (3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты и ((1S*,2R*)-2-фенил-циклопропил)-амид (смесь изомеров) (3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.79	549.4
1.062	(2-п-толил-этил)-амид рац-(3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.82	551
1.063	((1RS)-1-(пиримидин-4-ил)-этил)-амид (3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты (смесь изомеров)	0.59	539

1.064	фениламид рац-(3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.74	509.3
1.065	(4,5-диметил-тиазол-2-ил)-амид рац-(3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.77	544.1
1.066	(2-м-толил-этил)-амид рац-(3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.81	551.2
1.067	пиридин-3-иламид рац-(3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.57	510.1
1.068	(4-метил-тиазол-2-илметил)-амид рац-(3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.66	544.1
1.069	((1RS)-2,2,2-трифтор-1-пиридин-2-ил-этил)-амид (3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты (смесь изомеров)	0.73	592.3
1.070	[(3R*,4R*)-1-циклогексил-3-((3RS)-3-фенил-пирролидин-1-карбонил)-пиперидин-4-ил]-амид 5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбоновой кислоты (смесь изомеров)	0.81	563
1.071	(1-пиридин-2-ил-циклопропил)-амид рац-(3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.63	550.2
1.072	((R)-2-гидрокси-2-фенил-этил)-амид (3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты (смесь изомеров)	0.69	553
1.073	((S)-2-гидрокси-2-фенил-этил)-амид (3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты (смесь изомеров)	0.69	553.3
1.074	(2-пиридин-2-ил-этил)-амид рац-(3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.52	538.3
1.075	метил-(2-пиридин-2-ил-этил)-амид рац-(3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.57	552.2
1.076	((1RS)-2-гидрокси-1-метил-этил)-амид (3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты (смесь изомеров)	0.58	491.1
1.077	((1RS)-2,2-дифтор-1-метил-этил)-амид (3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты (смесь изомеров)	0.67	511.3
1.078	((1RS)-1-циклобутил-этил)-амид (3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты (смесь изомеров)	0.77	515.4
1.079	(2-фтор-1,1-диметил-этил)-амид рац-(3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.7	507

1.080	(3,3,3-трифтор-1,1-диметил-пропил)-амид рац-(3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.78	557.3
1.081	(2-метансульфонил-1,1-диметил-этил)-амид рац-(3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.63	567.1
1.082	((1RS)-2-фтор-1-метил-этил)-амид (3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}}-пиперидин-3-карбоновой кислоты (смесь изомеров)	0.64	493.3
1.083	((1RS)-2-этокси-1-метил-этил)-амид (3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}}-пиперидин-3-карбоновой кислоты (смесь изомеров)	0.69	519.4
1.084	((3RS)-3-метил-тетрагидрофуран-3-ил)-амид (3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}}-пиперидин-3-карбоновой кислоты (смесь изомеров)	0.64	517.2
1.085	[(1RS)-1-(5-метил-[1,3,4]оксадиазол-2-ил)-этил]-амид (3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}}-пиперидин-3-карбоновой кислоты (смесь изомеров)	0.62	543
1.086	[(1RS)-1-(3,5-дифтор-пиридин-2-ил)-этил]-амид (3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}}-пиперидин-3-карбоновой кислоты (смесь изомеров)	0.74	574
1.087	(3,3-дифтор-1-метил-циклобутил)-амид рац-(3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}}-пиперидин-3-карбоновой кислоты (смесь изомеров)	0.73	537.3
1.088	(2-гидрокси-1,1-диметил-этил)-амид рац-(3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.63	505.2
1.089	[(3R*,4R*)-1-циклогексил-3-((3RS)-3-пиридин-2-ил-пирролидин-1-карбонил)-пиперидин-4-ил]-амид 5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбоновой кислоты (смесь изомеров)	0.64	564
1.090	((R)-1-пирозин-2-ил-этил)-амид (3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}}-пиперидин-3-карбоновой кислоты (смесь изомеров)	0.61	539.4
1.091	((R)-1-циклобутил-этил)-амид (3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}}-пиперидин-3-карбоновой кислоты (смесь изомеров)	0.77	515.4
1.092	[(R)-1-(3-фтор-пиридин-2-ил)-этил]-амид (3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}}-пиперидин-3-карбоновой кислоты (смесь изомеров)	0.72	556.4
1.093	((R)-1,2,2-триметил-пропил)-амид (3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}}-пиперидин-3-карбоновой кислоты (смесь изомеров)	0.79	517.4
1.094	[(R)-1-(5-фтор-пиримидин-2-ил)-этил]-амид (3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}}-пиперидин-3-карбоновой кислоты (смесь изомеров)	0.66	557

1.095	диметиламид рац-(3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{{1-(2,4-дифтор-фенил)-1H-[1,2,3]триазол-4-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.55	461.3
1.095a	диметиламид (3R,4R)-1-циклогексил-4-{{1-(2,4-дифтор-фенил)-1H-[1,2,3]триазол-4-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты или диметиламид (3S,4S)-1-циклогексил-4-{{1-(2,4-дифтор-фенил)-1H-[1,2,3]триазол-4-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты (элюирующий первым энантиомер)	0.55	461.3
1.096	диметиламид рац-(3R*,4R*)-1-циклопентил-4-{{1-(2,4-дифтор-фенил)-1H-[1,2,3]триазол-4-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.5	447.2
1.097	диметиламид рац-(3R*,4R*)-1-циклопропилметил-4-{{1-(2,4-дифтор-фенил)-1H-[1,2,3]триазол-4-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	1	433.3
1.098	диметиламид (3R*,4R*)-4-{{1-(2,4-дифтор-фенил)-1H-[1,2,3]триазол-4-карбонил]-амино}-1-((1R,2R)-2-метил-циклопентил)-пиперидин-3-карбоновой кислоты (смесь изомеров)	0.55	461.3
1.099	диметиламид рац-(3R*,4R*)-1-циклопентил-4-{{5-(2,4,6-трифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.59	465.3
1.100	диметиламид рац-(3R*,4R*)-1-циклопропилметил-4-{{5-(2,4,6-трифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.58	451.3
1.101	диметиламид (3R*,4R*)-1-((1R,2R)-2-метил-циклопентил)-4-{{5-(2,4,6-трифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты (смесь изомеров)	0.63	479.3
1.102	диметиламид рац-(3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{{3-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-5-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.62	461
1.103	диметиламид рац-(3R*,4R*)-1-циклопентил-4-{{3-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-5-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.57	447
1.104	{{(3R*,4R*)-3-(азетидин-1-карбонил)-1-циклогексил-пиперидин-4-ил]-амид рац-1-(2,4-дифтор-фенил)-1H-[1,2,3]триазол-4-карбоновой кислоты	0.54	473.3
1.105	{{(3R*,4R*)-3-(азетидин-1-карбонил)-1-циклогексил-пиперидин-4-ил]-амид рац-5-(2,4,6-трифтор-фенил)-изоксазол-3-карбоновой кислоты	0.62	491
1.106	{{(3R*,4R*)-3-(азетидин-1-карбонил)-1-циклопентил-пиперидин-4-ил]-амид рац-5-(2,4,6-трифтор-фенил)-изоксазол-3-карбоновой кислоты	0.58	477.1
1.107	{{(3R*,4R*)-3-(азетидин-1-карбонил)-1-циклопропилметил-пиперидин-4-ил]-амид рац-5-(2,4,6-трифтор-фенил)-изоксазол-3-карбоновой кислоты	0.57	463.3
1.108	{{(3R*,4R*)-3-(азетидин-1-карбонил)-1-((1R,2R)-2-метил-циклопентил)-пиперидин-4-ил]-амид 5-(2,4,6-трифтор-фенил)-изоксазол-3-карбоновой кислоты (смесь изомеров)	0.62	491.3
1.109	(2-метокси-1,1-диметил-этил)-амид рац-(3R*,4R*)-1-циклопентил-4-{{1-(2,4-дифтор-фенил)-1H-[1,2,3]триазол-4-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.6	505

1.110	(2-метокси-1,1-диметил-этил)-амид рац-(3R*,4R*)-1-циклопропилметил-4-{{1-(2,4-дифтор-фенил)-1H-[1,2,3]триазол-4-карбонил}-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	1.1	491.3
1.111	(2-метокси-1,1-диметил-этил)-амид рац-(3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{{5-(2,4,6-трифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил}-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.71	537.3
1.111a	(2-метокси-1,1-диметил-этил)-амид (3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{{5-(2,4,6-трифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил}-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты (энантиомер 1)	0.71	537.3
1.111b	(2-метокси-1,1-диметил-этил)-амид (3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{{5-(2,4,6-трифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил}-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты (энантиомер 2)	0.71	537.2
1.112	(2-метокси-1,1-диметил-этил)-амид рац-(3R*,4R*)-1-циклопентил-4-{{5-(2,4,6-трифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил}-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.68	523
1.113	(2-метокси-1,1-диметил-этил)-амид рац-(3R*,4R*)-1-циклопропилметил-4-{{5-(2,4,6-трифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил}-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.67	509
1.113a	(2-метокси-1,1-диметил-этил)-амид (3R*,4R*)-1-циклопропилметил-4-{{5-(2,4,6-трифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил}-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты (энантиомер 1)	0.67	509.1
1.113b	(2-метокси-1,1-диметил-этил)-амид (3R*,4R*)-1-циклопропилметил-4-{{5-(2,4,6-трифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил}-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты (энантиомер 2)	0.67	509.3
1.114	(2-метокси-1,1-диметил-этил)-амид (3R*,4R*)-1-((1RS,2RS)-2-метил-циклопентил)-4-{{5-(2,4,6-трифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил}-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты (смесь изомеров)	0.7	537
1.115	(2-метокси-1,1-диметил-этил)-амид рац-(3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{{3-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-5-карбонил}-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.69	519
1.116	(2-метокси-1,1-диметил-этил)-амид рац-(3R*,4R*)-1-циклопентил-4-{{3-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-5-карбонил}-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.67	505.3
1.117	((R)-1-пиридин-2-ил-этил)-амид (3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{{1-(2,4-дифтор-фенил)-1H-[1,2,3]триазол-4-карбонил}-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты (смесь изомеров)	0.54	538.2
1.117a	((R)-1-пиридин-2-ил-этил)-амид (3S,4S)-1-циклогексил-4-{{1-(2,4-дифтор-фенил)-1H-[1,2,3]триазол-4-карбонил}-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты или ((R)-1-пиридин-2-ил-этил)-амид (3R,4R)-1-циклогексил-4-{{1-(2,4-дифтор-фенил)-1H-[1,2,3]триазол-4-карбонил}-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты (элюирующий вторым энантиомер)	0.54	538.1
1.118	((R)-1-пиридин-2-ил-этил)-амид (3R*,4R*)-1-циклопентил-4-{{1-(2,4-дифтор-фенил)-1H-[1,2,3]триазол-4-карбонил}-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты (смесь изомеров)	0.5	524.2

1.118a	((R)-1-пиридин-2-ил-этил)-амид (3S,4S)-1-циклопентил-4- {[1-(2,4-дифтор-фенил)-1H-[1,2,3]триазол-4-карбонил]- амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты или ((R)-1- пиридин-2-ил-этил)-амид (3R,4R)-1-циклопентил-4- {[1-(2,4-дифтор-фенил)-1H-[1,2,3]триазол-4-карбонил]- амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты (элюирующий вторым энантиомер)	0.51	524.1
1.119	((R)-1-пиридин-2-ил-этил)-амид (3R*,4R*)-1- циклопропилметил-4- {[1-(2,4-дифтор-фенил)-1H- [1,2,3]триазол-4-карбонил]-амино}-пиперидин-3- карбоновой кислоты (смесь изомеров)	0.49	510.1
1.120	((R)-1-пиридин-2-ил-этил)-амид (3R*,4R*)-4- {[1-(2,4-дифтор-фенил)-1H-[1,2,3]триазол-4-карбонил]- амино}-1- (1RS,2RS)-2-метил-циклопентил)-пиперидин-3- карбоновой кислоты (смесь изомеров)	0.53	538.2
1.121	((R)-1-пиридин-2-ил-этил)-амид (3R*,4R*)-1-циклогексил- 4- {[5-(2,4,6-трифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]- амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты (смесь изомеров)	0.63	556.1
1.121a	((R)-1-пиридин-2-ил-этил)-амид (3R*,4R*)-1-циклогексил- 4- {[5-(2,4,6-трифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]- амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты (энантиомер 1)	0.61	556.1
1.121b	((R)-1-пиридин-2-ил-этил)-амид (3R*,4R*)-1-циклогексил- 4- {[5-(2,4,6-трифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]- амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты (энантиомер 2)	0.63	556.1
1.122	((R)-1-пиридин-2-ил-этил)-амид (3R*,4R*)-1- циклопентил-4- {[5-(2,4,6-трифтор-фенил)-изоксазол-3- карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты (смесь изомеров)	0.6	542.3
1.122a	((R)-1-пиридин-2-ил-этил)-амид (3R*,4R*)-1- циклопентил-4- {[5-(2,4,6-трифтор-фенил)-изоксазол-3- карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты (энантиомер 1)	0.58	542.1
1.122b	((R)-1-пиридин-2-ил-этил)-амид (3R*,4R*)-1- циклопентил-4- {[5-(2,4,6-трифтор-фенил)-изоксазол-3- карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты (энантиомер 2)	0.6	542.1
1.123	((R)-1-пиридин-2-ил-этил)-амид (3R*,4R*)-1- циклопропилметил-4- {[5-(2,4,6-трифтор-фенил)- изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты (смесь изомеров)	0.57	528.1
1.123a	((R)-1-пиридин-2-ил-этил)-амид (3S,4S)-1- циклопропилметил-4- {[5-(2,4,6-трифтор-фенил)- изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты или ((R)-1-пиридин-2-ил-этил)-амид (3R,4R)-1- циклопропилметил-4- {[5-(2,4,6-трифтор-фенил)- изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты (элюирующий вторым энантиомер)	0.58	528
1.124	((R)-1-пиридин-2-ил-этил)-амид (3R*,4R*)-1-((1RS,2RS)- 2-метил-циклопентил)-4- {[5-(2,4,6-трифтор-фенил)- изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты (смесь изомеров)	0.62	556.1
1.125	((R)-1-пиридин-2-ил-этил)-амид (3R*,4R*)-1-циклогексил- 4- {[3-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-5-карбонил]-амино}- пиперидин-3-карбоновой кислоты (смесь изомеров)	0.61	538.2

1.125a	((R)-1-пиридин-2-ил-этил)-амид (3S,4S)-1-циклогексил-4- {[3-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-5-карбонил]-амино}- пиперидин-3-карбоновой кислоты или ((R)-1-пиридин-2- ил-этил)-амид (3R,4R)-1-циклогексил-4- {[3-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-5-карбонил]-амино}- пиперидин-3-карбоновой кислоты (элюирующий вторым энантиомер)	0.62	538.2
1.126	((R)-1-пиридин-2-ил-этил)-амид (3R*,4R*)-1- циклопентил-4- {[3-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-5- карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты (смесь изомеров)	0.58	524.1
1.127	((R)-1-пиразин-2-ил-этил)-амид (3R*,4R*)-1-циклогексил- 4- {[1-(2,4-дифтор-фенил)-1H-[1,2,3]триазол-4-карбонил]- амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты (смесь изомеров)	1	539.1
1.128	((R)-1-пиразин-2-ил-этил)-амид (3R*,4R*)-1-циклопентил- 4- {[1-(2,4-дифтор-фенил)-1H-[1,2,3]триазол-4-карбонил]- амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты (смесь изомеров)	1	525.1
1.129	((R)-1-пиразин-2-ил-этил)-амид (3R*,4R*)-1-циклогексил- 4- {[5-(2,4,6-трифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]- амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты (смесь изомеров)	0.6	557.2
1.129a	((R)-1-пиразин-2-ил-этил)-амид (3R*,4R*)-1-циклогексил- 4- {[5-(2,4,6-трифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]- амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты (энантиомер 1)	0.6	557.4
1.129b	((R)-1-пиразин-2-ил-этил)-амид (3R*,4R*)-1-циклогексил- 4- {[5-(2,4,6-трифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]- амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты (энантиомер 2)	0.63	557.2
1.130	((R)-1-пиразин-2-ил-этил)-амид (3R*,4R*)-1-циклопентил- 4- {[5-(2,4,6-трифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]- амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты (смесь изомеров)	0.59	543.3
1.131	((R)-1-пиразин-2-ил-этил)-амид (3R*,4R*)-1- циклопропилметил-4- {[5-(2,4,6-трифтор-фенил)- изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты (смесь изомеров)	0.59	529
1.132	((R)-1-пиразин-2-ил-этил)-амид (3R*,4R*)-1-((1R,S,2R,S)-2- метил-циклопентил)-4- {[5-(2,4,6-трифтор-фенил)- изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты (смесь изомеров)	0.62	557.3
1.133	((R)-1-пиразин-2-ил-этил)-амид (3R*,4R*)-1-циклогексил- 4- {[3-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-5-карбонил]-амино}- пиперидин-3-карбоновой кислоты (смесь изомеров)	0.59	539.3
1.134	((R)-1-циклобутил-этил)-амид (3R*,4R*)-1-циклогексил-4- {[1-(2,4-дифтор-фенил)-1H-[1,2,3]триазол-4-карбонил]- амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты (смесь изомеров)	0.69	515.4
1.135	((R)-1-циклобутил-этил)-амид (3R*,4R*)-1-циклопентил- 4- {[1-(2,4-дифтор-фенил)-1H-[1,2,3]триазол-4-карбонил]- амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты (смесь изомеров)	0.66	501.4
1.136	((R)-1-циклобутил-этил)-амид (3R*,4R*)-1- циклопропилметил-4- {[1-(2,4-дифтор-фенил)-1H- [1,2,3]триазол-4-карбонил]-амино}-пиперидин-3- карбоновой кислоты (смесь изомеров)	0.64	487.3

1.137	((R)-1-циклобутил-этил)-амид (3R*,4R*)-4-{{1-(2,4-дифтор-фенил)-1H-[1,2,3]триазол-4-карбонил]-амино}-1-((1R,2RS)-2-метил-циклопентил)-пиперидин-3-карбоновой кислоты (смесь изомеров)	0.68	515.4
1.138	((R)-1-циклобутил-этил)-амид (3R*,4R*)-1-циклопентил-4-{{5-(2,4,6-трифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты (смесь изомеров)	0.74	519.3
1.138a	((R)-1-циклобутил-этил)-амид (3R*,4R*)-1-циклопентил-4-{{5-(2,4,6-трифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты (энантиомер 1)	0.73	519.2
1.138b	((R)-1-циклобутил-этил)-амид (3R*,4R*)-1-циклопентил-4-{{5-(2,4,6-трифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты (энантиомер 2)	0.74	519.1
1.139	((R)-1-циклобутил-этил)-амид (3R*,4R*)-1-циклопропилметил-4-{{5-(2,4,6-трифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты (смесь изомеров)	0.72	505.3
1.139a	((R)-1-циклобутил-этил)-амид (3R*,4R*)-1-циклопропилметил-4-{{5-(2,4,6-трифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты (энантиомер 1)	0.71	505.1
1.139b	((R)-1-циклобутил-этил)-амид (3R*,4R*)-1-циклопропилметил-4-{{5-(2,4,6-трифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты (энантиомер 2)	0.73	505.3
1.140	((R)-1-циклобутил-этил)-амид (3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{{3-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-5-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты (смесь изомеров)	0.75	515.4
1.141	((R)-1-циклобутил-этил)-амид (3R*,4R*)-1-циклопентил-4-{{3-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-5-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты (смесь изомеров)	0.73	501.3
1.142	[1-(5-фтор-пиридин-2-ил)-циклопропил]-амид рац-(3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{{1-(2,4-дифтор-фенил)-1H-[1,2,3]триазол-4-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.64	568.2
1.143	[1-(5-фтор-пиридин-2-ил)-циклопропил]-амид рац-(3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{{5-(2,4,6-трифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.72	586.1
1.144	[1-(5-фтор-пиридин-2-ил)-циклопропил]-амид рац-(3R*,4R*)-1-циклопропилметил-4-{{5-(2,4,6-трифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.68	558.3
1.145	((1R*,2S*)-2-фенил-циклопропил)-амид (3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{{1-(2,4-дифтор-фенил)-1H-[1,2,3]триазол-4-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты и ((1S*,2R*)-2-фенил-циклопропил)-амид (3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{{1-(2,4-дифтор-фенил)-1H-[1,2,3]триазол-4-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты (смесь изомеров)	0.72	549.4

1.146	((1S*,2R*)-2-фенил-циклопропил)-амид (3R*,4R*)-1-циклопентил-4-{[1-(2,4-дифтор-фенил)-1H-[1,2,3]триазол-4-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты и ((1R*,2S*)-2-фенил-циклопропил)-амид (3R*,4R*)-1-циклопентил-4-{[1-(2,4-дифтор-фенил)-1H-[1,2,3]триазол-4-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты (смесь изомеров)	0.69	535.3
1.147	((1S*,2R*)-2-фенил-циклопропил)-амид (3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{[3-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-5-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты и ((1R*,2S*)-2-фенил-циклопропил)-амид (3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{[3-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-5-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты (смесь изомеров)	0.77	549.4
1.148	((1S*,2R*)-2-фенил-циклопропил)-амид (3R*,4R*)-1-циклопентил-4-{[3-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-5-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты и ((1R*,2S*)-2-фенил-циклопропил)-амид (3R*,4R*)-1-циклопентил-4-{[3-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-5-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты (смесь изомеров)	0.75	535.3
1.149	диметиламид рац-(3R*,4R*)-1-циклопропилметил-4-{[3-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-5-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.56	433.2
1.150	диметиламид (3R*,4R*)-4-{[3-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-5-карбонил]-амино}-1-((1RS,2RS)-2-метил-циклопентил)-пиперидин-3-карбоновой кислоты (смесь изомеров)	0.61	461.3
1.151	(2-метокси-1,1-диметил-этил)-амид рац-(3R*,4R*)-1-циклопропилметил-4-{[3-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-5-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.65	491.3
1.152	(2-метокси-1,1-диметил-этил)-амид рац-(3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{[5-(2,4-дифтор-фенил)-[1,2,4]оксадиазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.65	520.2
1.153	(2-метокси-1,1-диметил-этил)-амид рац-(3R*,4R*)-1-циклопропилметил-4-{[5-(2,4-дифтор-фенил)-[1,2,4]оксадиазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.61	492.3
1.154	((R)-1-пиридин-2-ил-этил)-амид (3R*,4R*)-1-циклопропилметил-4-{[3-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-5-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты (смесь изомеров)	0.57	510
1.154a	((R)-1-пиридин-2-ил-этил)-амид (3S,4S)-1-циклопропилметил-4-{[3-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-5-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты или ((R)-1-пиридин-2-ил-этил)-амид (3R,4R)-1-циклопропилметил-4-{[3-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-5-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты (элюирующий вторым энантиомер)	0.58	510
1.155	((R)-1-пиридин-2-ил-этил)-амид (3R*,4R*)-4-{[3-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-5-карбонил]-амино}-1-((1RS,2RS)-2-метил-циклопентил)-пиперидин-3-карбоновой кислоты (смесь изомеров)	0.61	538.2

1.156	((R)-1-пиридин-2-ил-этил)-амид (3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-[1,2,4]оксадиазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты (смесь изомеров)	0.56	539.2
1.156a	((R)-1-пиридин-2-ил-этил)-амид (3S,4S)-1-циклогексил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-[1,2,4]оксадиазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты или ((R)-1-пиридин-2-ил-этил)-амид (3R,4R)-1-циклогексил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-[1,2,4]оксадиазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты (элюирующий вторым энантиомер)	0.57	539.2
1.157	((R)-1-пиридин-2-ил-этил)-амид (3R*,4R*)-1-циклопентил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-[1,2,4]оксадиазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты (смесь изомеров)	0.53	525.1
1.158	((R)-1-пиридин-2-ил-этил)-амид (3R*,4R*)-1-циклопропилметил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-[1,2,4]оксадиазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты (смесь изомеров)	0.52	511.1
1.159	((R)-1-пиазин-2-ил-этил)-амид (3R*,4R*)-1-циклопропилметил-4-{{3-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-5-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты (смесь изомеров)	0.55	510.9
1.160	((R)-1-пиазин-2-ил-этил)-амид (3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-[1,2,4]оксадиазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты (смесь изомеров)	0.56	540.4
1.161	((R)-1-циклобутил-этил)-амид (3R*,4R*)-1-циклопропилметил-4-{{3-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-5-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты (смесь изомеров)	0.71	487.3
1.162	((R)-1-циклобутил-этил)-амид (3R*,4R*)-4-{{3-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-5-карбонил]-амино}-1-((1RS,2RS)-2-метил-циклопентил)-пиперидин-3-карбоновой кислоты (смесь изомеров)	0.74	515.4
1.163	[1-(5-фтор-пиридин-2-ил)-циклопропил]-амид рац-(3R*,4R*)-1-циклопропилметил-4-{{3-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-5-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.66	540.3
1.164	((1S*,2R*)-2-фенил-циклопропил)-амид (3R*,4R*)-1-циклопропилметил-4-{{3-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-5-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты и ((1R*,2S*)-2-фенил-циклопропил)-амид (3R*,4R*)-1-циклопропилметил-4-{{3-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-5-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты (смесь изомеров)	0.73	521.3
1.165	(1-пиридин-2-ил-циклопропил)-амид рац-(3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{{1-(2,4-дифтор-фенил)-1H-[1,2,3]триазол-4-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.55	550.2
1.165a	(1-пиридин-2-ил-циклопропил)-амид (3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{{1-(2,4-дифтор-фенил)-1H-[1,2,3]триазол-4-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты (энантиомер 1)	0.54	550.2

1.165b	(1-пиридин-2-ил-циклопропил)-амид (3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{[1-(2,4-дифтор-фенил)-1H-[1,2,3]триазол-4-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты (энантиомер 2)	0.55	550.1
1.166	(1-пиридин-2-ил-циклопропил)-амид рац-(3R*,4R*)-1-циклопентил-4-{[1-(2,4-дифтор-фенил)-1H-[1,2,3]триазол-4-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.51	536.1
1.167	(1-пиридин-2-ил-циклопропил)-амид рац-(3R*,4R*)-1-циклопропилметил-4-{[1-(2,4-дифтор-фенил)-1H-[1,2,3]триазол-4-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.5	522
1.168	(1-пиридин-2-ил-циклопропил)-амид (3R*,4R*)-4-{[1-(2,4-дифтор-фенил)-1H-[1,2,3]триазол-4-карбонил]-амино}-1-((1RS,2RS)-2-метил-циклопентил)-пиперидин-3-карбоновой кислоты (смесь изомеров)	0.54	550.2
1.169	(1-пиридин-2-ил-циклопропил)-амид рац-(3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{[5-(2,4,6-трифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.65	568.3
1.170	(1-пиридин-2-ил-циклопропил)-амид рац-(3R*,4R*)-1-циклопентил-4-{[5-(2,4,6-трифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.6	554.1
1.170a	(1-пиридин-2-ил-циклопропил)-амид (3S,4S)-1-циклопентил-4-{[5-(2,4,6-трифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты или (1-пиридин-2-ил-циклопропил)-амид (3R,4R)-1-циклопентил-4-{[5-(2,4,6-трифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты (элюирующий первым энантиомер)	0.6	554.1
1.171	(1-пиридин-2-ил-циклопропил)-амид рац-(3R*,4R*)-1-циклопропилметил-4-{[5-(2,4,6-трифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.59	540.1
1.171a	(1-пиридин-2-ил-циклопропил)-амид (3R*,4R*)-1-циклопропилметил-4-{[5-(2,4,6-трифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты (энантиомер 1)	0.58	540.1
1.171b	(1-пиридин-2-ил-циклопропил)-амид (3R*,4R*)-1-циклопропилметил-4-{[5-(2,4,6-трифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты (энантиомер 2)	0.59	540.1
1.172	(1-пиридин-2-ил-циклопропил)-амид (3R*,4R*)-1-((1RS,2RS)-2-метил-циклопентил)-4-{[5-(2,4,6-трифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты (смесь изомеров)	0.62	568.1
1.173	(1-пиридин-2-ил-циклопропил)-амид рац-(3R*,4R*)-1-циклопентил-4-{[3-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-5-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.59	536.3
1.174	(1-пиридин-2-ил-циклопропил)-амид рац-(3R*,4R*)-1-циклопропилметил-4-{[3-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-5-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.57	522.1
1.175	(1-пиридин-2-ил-циклопропил)-амид (3R*,4R*)-4-{[3-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-5-карбонил]-амино}-1-((1RS,2RS)-2-метил-циклопентил)-пиперидин-3-карбоновой кислоты (смесь изомеров)	0.61	550.2

1.176	(1-пиримидин-2-ил-циклопропил)-амид рац-(3R*,4R*)-1-циклопентил-4-{{[5-(2,4,6-трифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.62	555.3
1.176a	(1-пиримидин-2-ил-циклопропил)-амид (3S,4S)-1-циклопентил-4-{{[5-(2,4,6-трифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}}-пиперидин-3-карбоновой кислоты или (1-пиримидин-2-ил-циклопропил)-амид (3R,4R)-1-циклопентил-4-{{[5-(2,4,6-трифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}}-пиперидин-3-карбоновой кислоты (элюирующий вторым энантиомер)	0.61	555.1
1.177	(1-пиримидин-2-ил-циклопропил)-амид рац-(3R*,4R*)-1-циклопропилметил-4-{{[5-(2,4,6-трифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.63	541.1
1.178	(1-пиримидин-2-ил-циклопропил)-амид рац-(3R*,4R*)-1-циклопропилметил-4-{{[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.61	523.1
1.179	(1-пиазин-2-ил-циклопропил)-амид (3S,4S)-1-циклопропилметил-4-{{[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.61	523
1.180	(1-пиридазин-3-ил-циклопропил)-амид (3S,4S)-1-циклопропилметил-4-{{[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.56	523
1.181	(1-пиазин-2-ил-циклопропил)-амид (3S,4S)-1-циклопентил-4-{{[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.62	537.1
1.182	(1-пиридазин-3-ил-циклопропил)-амид (3S,4S)-1-циклопентил-4-{{[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.57	537.1
1.183	(циано-диметил-метил)-амид рац-(3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{{[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.65	500.3
1.184	[1-(4,6-диметил-пиримидин-2-ил)-циклопропил]-амид (3S,4S)-1-циклопентил-4-{{[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.71	565.4
1.185	[1-(4,6-диметил-пиримидин-2-ил)-циклопропил]-амид (3S,4S)-1-циклопропилметил-4-{{[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.7	551.4
1.186	диметиламид (3R,4R)-1-циклогексил-4-{{[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.63	461.3
1.187a	((S)-1-пиридин-2-ил-этил)-амид (3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{{[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}}-пиперидин-3-карбоновой кислоты (энантиомер 1)	0.63	538.4
1.187b	((S)-1-пиридин-2-ил-этил)-амид (3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{{[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}}-пиперидин-3-карбоновой кислоты (энантиомер 2)	0.63	538.3
1.187c	((R)-1-пиридин-2-ил-этил)-амид (3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{{[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}}-пиперидин-3-карбоновой кислоты (энантиомер 1)	0.63	538.3
1.187d	((R)-1-пиридин-2-ил-этил)-амид (3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{{[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}}-пиперидин-3-карбоновой кислоты (энантиомер 2)	0.62	538.2

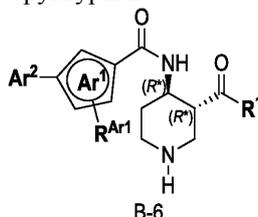
1.188a	[(R)-1-(6-метил-пиридин-2-ил)-этил]-амид (3R*,4R*)-1-циклогексил-4--[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты (энантиомер 1)	0.6	552.2
1.188b	[(R)-1-(6-метил-пиридин-2-ил)-этил]-амид (3R*,4R*)-1-циклогексил-4--[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты (энантиомер 2)	0.59	552.2
1.188c	[(S)-1-(6-метил-пиридин-2-ил)-этил]-амид (3R*,4R*)-1-циклогексил-4--[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты (энантиомер 1)	0.6	552.2
1.188.d	[(S)-1-(6-метил-пиридин-2-ил)-этил]-амид (3R*,4R*)-1-циклогексил-4--[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты (энантиомер 2)	0.59	552.2
1.189	(1-пиримидин-2-ил-циклопропил)-амид рац-(3R*,4R*)-1-циклопропилметил-4--[5-(2,4-дихлор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.70	555
1.189a	(1-пиримидин-2-ил-циклопропил)-амид (3S,4S)-1-циклопропилметил-4--[5-(2,4-дихлор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты или (1-пиримидин-2-ил-циклопропил)-амид (3R,4R)-1-циклопропилметил-4--[5-(2,4-дихлор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты (элюирующий первым энантиомер)	0.70	555.3
1.190	(1-пиримидин-2-ил-циклопропил)-амид рац-(3R*,4R*)-1-циклопропилметил-4--[5-(2-трифторметил-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.7	555.2
1.191	(1-пиримидин-2-ил-циклопропил)-амид рац-(3R*,4R*)-1-циклопропилметил-4--[5-(2,6-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.6	523.4
1.192	(1-пиримидин-2-ил-циклопропил)-амид рац-(3R*,4R*)-1-циклопропилметил-4--[5-(4-трифторметил-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.70	555.4
1.192a	(1-пиримидин-2-ил-циклопропил)-амид (3R*,4R*)-1-циклопропилметил-4--[5-(4-трифторметил-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты (энантиомер 1)	0.70	555.4
1.192b	(1-пиримидин-2-ил-циклопропил)-амид (3R*,4R*)-1-циклопропилметил-4--[5-(4-трифторметил-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты (энантиомер 2)	0.70	555.4
1.193	(1-пиримидин-2-ил-циклопропил)-амид рац-(3R*,4R*)-1-циклопропилметил-4--[5-(3-трифторметил-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.70	555
1.193a	(1-пиримидин-2-ил-циклопропил)-амид (3R,4R)-1-циклопропилметил-4--[5-(3-трифторметил-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты или (1-пиримидин-2-ил-циклопропил)-амид (3S,4S)-1-циклопропилметил-4--[5-(3-трифторметил-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты (элюирующий вторым энантиомер)	0.70	555.2

1.194a	(1-пиримидин-2-ил-циклопропил)-амид (3R,4R)-1-циклопропилметил-4-{{5-(2,3,4-трифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил}-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты или (1-пиримидин-2-ил-циклопропил)-амид (3S,4S)-1-циклопропилметил-4-{{5-(2,3,4-трифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил}-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты (элюирующий первым энантиомер)	0.60	541
1.195	(1-пиримидин-2-ил-циклопропил)-амид рац-(3R*,4R*)-1-циклопропилметил-4-{{5-(2-фтор-4-метокси-фенил)-изоксазол-3-карбонил}-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.60	535.1
1.196	(1-пиримидин-2-ил-циклопропил)-амид рац-(3R*,4R*)-1-циклопропилметил-4-{{5-(5-фтор-пиридин-2-ил)-изоксазол-3-карбонил}-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.50	506
1.197	(1-пиримидин-2-ил-циклобутил)-амид рац-(3R*,4R*)-1-циклопропилметил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил}-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.6	536.2
1.198	[1-(2-метокси-фенил)-циклопропил]-амид рац-(3R*,4R*)-1-циклопропилметил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил}-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.8	551.2
1.199	(1-пиримидин-2-ил-циклопропил)-амид рац-(3R*,4R*)-1-циклопропилметил-4-{{5-(2,3-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил}-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.6	523.2

Общий метод В для синтеза соединений формулы (I) или (I_D).

Структурные элементы.

Получение структурных элементов структуры В-6



СЭ 2.01: диметиламид рац-(3R*,4R*)-4-{{5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил}амино}пиперидин-3-карбоновой кислоты.

2.01a: сложный метиловый эфир рац-(3R*,4R*)-1-бензил-4-{{5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил}амино}пиперидин-3-карбоновой кислоты.

К раствору сложного метилового эфира рац-(3R*,4R*)-4-амино-1-бензил-пиперидин-3-карбоновой кислоты (10.00 г, 33.4 ммоль) в ДМФА (200 мл) добавляют 5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбоновую кислоту (7.74 г, 33.4 ммоль). Затем добавляют DIPEA (24.5 мл, 140 ммоль) с последующим добавлением НАТУ (13.32 г, 35 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрируют, разбавляют ДХМ (750 мл) и обрабатывают водн. насыщ. NaHCO₃ (600 мл). Органический слой сушат над MgSO₄ и упаривают. Сырой остаток очищают с помощью преп. ЖХ-МС в основных условиях с получением указанного в заголовке соединения; ЖХ-МС метод D t_R⁺ = 1.14 мин; [M+H]⁺ = 456.18.

2.01b: сложный 1-трет-бутиловый, 3-метиловый эфир рац-(3R*,4R*)-4-{{5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил}амино}пиперидин-1,3-дикарбоновой кислоты.

К раствору сложного метилового эфира рац-(3R*,4R*)-1-бензил-4-{{5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил}амино}пиперидин-3-карбоновой кислоты 2.01a (11.33 г, 24.9 ммоль) в этилацетате (250 мл) в атмосфере аргона добавляют 10 мас.% палладия на активированном угле (2.647, 2.49 ммоль) и ди-трет-бутил-дикарбонат (6.03 г, 27.4 ммоль). После дегазирования реакционной колбы, смесь гидрируют в течение 5 ч при КТ. Катализатор фильтруют, промывают EtOAc и растворитель упаривают. Сырой остаток очищают с помощью преп. ЖХ-МС в основных условиях с получением указанного в заголовке соединения; ЖХ-МС метод D t_R⁺ = 1.11 мин; [M+H]⁺ = 465.90.

2.01c: сложный 1-трет-бутиловый эфир рац-(3R*,4R*)-4-{{5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил}амино}пиперидин-1,3-дикарбоновой кислоты.

Сложный 1-трет-бутиловый, 3-этиловый эфир рац-(3R*,4R*)-4-{{5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил}амино}пиперидин-1,3-дикарбоновой кислоты 2.01b (8.71 г, 18.7 ммоль) растворяют в ТГФ (114 мл). Затем добавляют водн. 1M NaOH раствор (56.1 мл, 56.1 ммоль) и смесь перемешивают при КТ в течение 3 ч. Реакционную смесь подкисляют до приблизительного значения pH 3 с помощью 2M водн. раствора HCl (30 мл) и концентрируют. Полученную в результате суспензию фильтруют, промывают дважды водой (2×14 мл) и сушат в условиях ВВ. Указанное в заголовке соединение получают в виде белого порошка; ЖХ-МС метод D t_R⁺ = 0.66 мин; [M+H]⁺ = 452.17.

2.01 d: сложный трет-бутиловый эфир рац-(3R*,4R*)-4-{{5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил}амино}-3-диметилкарбамоил-пиперидин-1-карбоновой кислоты.

К раствору сложного 1-трет-бутилового эфира рац-(3R*,4R*)-4-{{5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-

карбонил]амино}пиперидин-1,3-дикарбоновой кислоты 2.01с (5 г, 11 ммоль) в ДМФА (58 мл) при КТ добавляют 2М раствор диметиламина в ТГФ (22 мл, 44 ммоль). Затем добавляют DIPEA (6.15 мл, 35.2 ммоль) с последующим добавлением НАТУ (4.4 г, 11.6 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при КТ в течение 4 ч. Летучие вещества упаривают и сырую смесь очищают с помощью преп. ЖХ-МС в основных условиях с получением указанного в заголовке соединения; ЖХ-МС метод D $t_R = 1.01$ мин; $[M+H]^+ = 479.23$.

2.01: диметиламид рац-(3R*,4R*)-4-([5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил]амино}пиперидин-3-карбоновой кислоты сложный трет-бутиловый эфир рац-(3R*,4R*)-4-([5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил]амино}-3-диметилкарбамоилпиперидин-1-карбоновой кислоты 2.01d (4.53 г, 9.47 ммоль) растворяют в MeOH (47.3 мл) при КТ. Добавляют 4М раствор HCl в диоксане (47.3 мл, 189 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при КТ в течение 1 ч. Растворители упаривают с получением указанного в заголовке соединения; ЖХ-МС метод D $t_R = 0.75$ мин; $[M+H]^+ = 379.11$.

Получение структурных элементов общей формулы (B-6), используемых в качестве промежуточных соединений при получении примеров 2.001-2.108.

Следующие промежуточные соединения получают по аналогии с СЭ 2.01.

СЭ 2.02: гидрохлорид метилфенетиламида рац-(3R*,4R*)-4-([5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил]амино}пиперидин-3-карбоновой кислоты.

2.02b: сложный трет-бутиловый эфир рац-(3R*,4R*)-4-([5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил]амино}-3-(метил-фенэтилкарбамоил)пиперидин-1-карбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой 2.01d, исходя из структурного элемента 2.01с и N-метил-2-фенилэтиламина; ЖХ-МС метод D: $t_R = 1.17$ мин; $[M+H]^+ = 569.14$.

2.02: гидрохлорид метилфенетиламида рац-(3R*,4R*)-4-([5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил]амино}пиперидин-3-карбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой 2.01, исходя из структурного элемента 2.02b; ЖХ-МС метод D: $t_R = 0.92$ мин; $[M+H]^+ = 469.18$.

СЭ 2.03: гидрохлорид (1-пиридин-2-ил-этил)-амида рац-(3R*,4R*)-4-([5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил]амино}пиперидин-3-карбоновой кислоты.

2.03b: сложный трет-бутиловый эфир рац-(3R*,4R*)-4-([5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил]амино}-3-(1-пиридин-2-ил-этилкарбамоил)пиперидин-1-карбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой 2.01d, исходя из структурного элемента 2.01с и 1-(2-пиридил)этиламина; ЖХ-МС метод D: $t_R = 1.01$ мин; $[M+H]^+ = 556.13$.

2.03: гидрохлорид (1-пиридин-2-ил-этил)-амида рац-(3R*,4R*)-4-([5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил]амино}пиперидин-3-карбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой 2.01, исходя из структурного элемента 2.03b; ЖХ-МС метод D: $t_R = 0.77$ мин; $[M+H]^+ = 456.09$.

СЭ 2.04: гидрохлорид (1-пиримидин-2-ил-циклопропил)-амида (3S,4S)-4-([5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил]амино}пиперидин-3-карбоновой кислоты.

2.04a: сложный 1-трет-бутиловый, 3-этиловый эфир (3S,4S)-4-([5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил]амино}пиперидин-1,3-дикарбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение получают с помощью хиральной препаративной ВЭЖХ сложного 1-трет-бутилового, 3-метилового эфира рац-(3R*,4R*)-4-([5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил]амино}пиперидин-1,3-дикарбоновой кислоты с использованием колонки ChiralPak IC, 5 мкм, 20×250 мм; со смесью А (25% Hept) и В (75% EtOH, 0.1% DEA) в качестве элюента и потоком 34 мл/мин. Хиральная ВЭЖХ: $t_R = 7.3$ мин.

Сложный 1-трет-бутиловый эфир 2.04b: (3S,4S)-4-([5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил]амино}пиперидин-1,3-дикарбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой 2.01с, исходя из структурного элемента 2.04a; ЖХ-МС метод А: $t_R = 0.77$ мин; $[M+H]^+ = 452.04$.

2.04с: сложный трет-бутиловый эфир (3S,4S)-4-([5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил]амино}-3-(1-пиримидин-2-ил-циклопропилкарбамоил)пиперидин-1-карбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой 2.01d, исходя из 2.04b и гидрохлорида 1-(пиримидин-2-ил)циклопропан-1-амина; ЖХ-МС метод А: $t_R = 0.94$ мин; $[M+H]^+ = 569.19$.

2.04: гидрохлорид (1-пиримидин-2-ил-циклопропил)-амида (3S,4S)-4-([5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил]амино}пиперидин-3-карбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой 2.01, описанной выше, исходя из структурного элемента 2.04с; ЖХ-МС метод А: $t_R = 0.62$ мин; $[M+H]^+ = 469.23$.

СЭ 2.05: гидрохлорид диметиламида (3R,4R)-4-([5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил]амино}пиперидин-3-карбоновой кислоты.

2.05а: сложный 1-трет-бутиловый, 3-этиловый эфир (3R,4R)-4-([5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил]амино}пиперидин-1,3-дикарбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение получают с помощью хиральной препаративной ВЭЖХ сложно-

го 1-трет-бутилового, 3-этилового эфира рац-(3R*,4R*)-4-{{5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил}амино}пиперидин-1,3-дикарбоновой кислоты с использованием колонки ChiralPak IC, 5 мкм, 20×250 мм; со смесью А (25% Нерт) и В (75% EtOH, 0.1% DEA) в качестве элюента и потоком 34 мл/мин. Хиральная ВЭЖХ: $t_R = 5.9$ мин.

2.05b: сложный 1-трет-бутиловый эфир (3R,4R)-4-{{5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил}амино}пиперидин-1,3-дикарбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой 2.01с, исходя из структурного элемента 2.05а; ЖХ-МС метод D: $t_R = 0.62$ мин; $[M+H]^+ = 452.17$.

2.05с: сложный трет-бутиловый эфир (3R,4R)-4-{{5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил}амино}-3-диметилкарбамоилпиперидин-1-карбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой 2.01 d, исходя из 2.05b и диметиламинного раствора 2М в ТГФ; ЖХ-МС метод D: $t_R = 1.00$ мин; $[M+H]^+ = 479.16$.

2.05: гидрохлорид диметиламида (3R,4R)-4-{{5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил}амино}пиперидин-3-карбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой 2.01, описанной выше, исходя из структурного элемента 2.05с; ЖХ-МС метод D: $t_R = 0.75$ мин; $[M+H]^+ = 379.15$.

СЭ 2.06: гидрохлорид [(R)-1-(1-оксипиридин-2-ил)этил]амида рац-(3R*,4R*)-4-{{5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил}амино}пиперидин-3-карбоновой кислоты.

2.06b: сложный трет-бутиловый эфир рац-(3R*,4R*)-4-{{5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил}амино}-3-(1-пиридин-2-ил-этилкарбамоил)пиперидин-1-карбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой 2.01d, исходя из структурного элемента 2.01с и (R)-1-(пиридин-2-ил)этанамин; ЖХ-МС метод А: $t_R = 0.87$ мин; $[M+H]^+ = 556.26$.

2.06с: 2-((R)-1-(3R*,4R*)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-(5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбоксамидо)пиперидин-3-карбоксамидо)этилпиридин-1-оксид.

К раствору 2.06b (90 мг, 0.162 ммоль) в ДХМ (3 мл) при 0°C добавляют порциями 3-хлорпербензойной кислоты (47.2 мг, 0.211 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при КТ в течение 1 ч. Смесь разбавляют ДХМ и промывают водн. насыщ. NaHCO_3 . Орг. фазу сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка; ЖХ-МС метод А: $t_R = 0.96$ мин; $[M+H]^+ = 572.28$.

2.06: гидрохлорид [(R)-1-(1-оксипиридин-2-ил)этил]амида рац-(3R*,4R*)-4-{{5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил}амино}пиперидин-3-карбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой 2.01, исходя из структурного элемента 2.06с; ЖХ-МС метод А: $t_R = 0.63$ мин; $[M+H]^+ = 472.19$.

СЭ 2.07: гидрохлорид [1-(1-оксипиридин-2-ил)циклопропил]амида рац-(3R*,4R*)-4-{{5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил}амино}пиперидин-3-карбоновой кислоты.

2.07b: рац-трет-бутил (3R*,4R*)-4-(5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбоксамидо)-3-((1-(пиридин-2-ил)циклопропил)карбамоил)пиперидин-1-карбоксилат.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой 2.01d, исходя из структурного элемента 2.01с и 1-(пиридин-2-ил)циклопропан-1-амин; ЖХ-МС метод А: $t_R = 0.88$ мин; $[M+H]^+ = 568.26$.

2.07с: рац-2-((3R*,4R*)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-(5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбоксамидо)пиперидин-3-карбоксамидо)циклопропилпиридин 1-оксид.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой 2.06с, исходя из структурного элемента 2.07b; ЖХ-МС метод А: $t_R = 0.91$ мин; $[M+H]^+ = 584.27$.

2.07: гидрохлорид [1-(1-оксипиридин-2-ил)циклопропил]амида (3R*,4R*)-4-{{5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил}амино}пиперидин-3-карбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой 2.01, исходя из структурного элемента 2.07с; ЖХ-МС метод А: $t_R = 0.63$ мин; $[M+H]^+ = 484.19$.

СЭ 2.08: гидрохлорид [1-(1-оксипиридин-2-ил)циклопропил]амида (3S,4S)-4-{{5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил}амино}пиперидин-3-карбоновой кислоты.

2.08b: трет-бутил (3S,4S)-4-(5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбоксамидо)-3-((1-(пиридин-2-ил)циклопропил)карбамоил)пиперидин-1-карбоксилат.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой 2.01d, исходя из структурного элемента 2.04b и 1-(пиридин-2-ил)циклопропан-1-амин; ЖХ-МС метод А: $t_R = 0.82$ мин; $[M+H]^+ = 568.02$.

2.08с: 2-(1-((3S,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-(5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбоксамидо)пиперидин-3-карбоксамидо)циклопропил)пиридин 1-оксид.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой 2.06с, исходя из структурного элемента 2.08b; ЖХ-МС метод А: $t_R = 0.87$ мин; $[M+H]^+ = 583.99$.

2.08: гидрохлорид [1-(1-оксипиридин-2-ил)циклопропил]амида (3S,4S)-4-{{5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил}амино}пиперидин-3-карбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой 2.01, исходя из структурного элемента 2.08с; ЖХ-МС метод А: $t_R = 0.58$ мин; $[M+H]^+ = 484.06$.

СЭ 2.09: гидрохлорид (1-циано-циклобутил)-амида рац-(3R*,4R*)-4-{{5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил}амино}пиперидин-3-карбоновой кислоты.

2.09b: сложный трет-бутиловый эфир рац-(3R*,4R*)-3-(1-цианоциклобутилкарбамоил)-4-{{5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил}амино}пиперидин-1-карбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой 2.01d, исходя из структурного элемента 2.01с и 1-амино-циклобутанкарбонитрила; ЖХ-МС метод А: $t_R = 1.03$ мин; $[M+H]^+ = 550.02$.

2.09: гидрохлорид (1-цианоциклобутил)амида рац-(3R*,4R*)-4-{{5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил}амино}пиперидин-3-карбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой 2.01, исходя из структурного элемента 2.09b; ЖХ-МС метод А: $t_R = 0.70$ мин; $[M+H]^+ = 430.2$.

СЭ 2.10: гидрохлорид (1-пиримидин-2-ил-циклопропил)амида (3R,4R)-4-{{5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил}амино}пиперидин-3-карбоновой кислоты.

2.10с: сложный трет-бутиловый эфир (3R,4R)-4-{{5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил}амино}-3-(1-пиримидин-2-ил-циклопропилкарбамоил)пиперидин-1-карбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой 2.01d, исходя из 2.05b и гидрохлорида 1-(пиримидин-2-ил)циклопропан-1-амина; ЖХ-МС метод А: $t_R = 0.86$ мин; $[M+H]^+ = 569.19$.

2.10: гидрохлорид (1-пиримидин-2-ил-циклопропил)амида (3R,4R)-4-{{5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил}амино}пиперидин-3-карбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой 2.01 описанной выше, исходя из структурного элемента 2.10с; ЖХ-МС метод А: $t_R = 0.61$ мин; $[M+H]^+ = 469.19$.

СЭ 2.11: гидрохлорид этилметиламида (3R,4R)-4-{{5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил}амино}пиперидин-3-карбоновой кислоты.

2.11с: сложный трет-бутиловый эфир (3R,4R)-4-{{5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил}амино}-3-(этилметилкарбамоил)пиперидин-1-карбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой 2.01d, исходя из 2.05b и N-этилметиламина; ЖХ-МС метод А: $t_R = 0.99$ мин; $[M+H]^+ = 493.18$.

2.11: гидрохлорид этилметиламида (3R,4R)-4-{{5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил}амино}пиперидин-3-карбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой 2.01, описанной выше, исходя из структурного элемента 2.11с; ЖХ-МС метод А: $t_R = 0.69$ мин; $[M+H]^+ = 393.18$.

СЭ 2.12: (гидрохлорид метил-(2-пиридин-2-ил-этил)амида 3R,4R)-4-{{5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил}амино}пиперидин-3-карбоновой кислоты.

2.12с: сложный трет-бутиловый эфир (3R,4R)-4-{{5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил}амино}-3-[метил-(2-пиридин-2-ил-этил)карбамоил]пиперидин-1-карбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой 2.01d, исходя из 2.05b и N-метил-2-(пиридин-2-ил)этан-1-амина; ЖХ-МС метод А: $t_R = 0.78$ мин; $[M+H]^+ = 570.17$.

2.12: гидрохлорид метил-(2-пиридин-2-ил-этил)-амида (3R,4R)-4-{{5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил}амино}пиперидин-3-карбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой 2.01, описанной выше, исходя из структурного элемента 2.12с; ЖХ-МС метод А: $t_R = 0.57$ мин; $[M+H]^+ = 470.18$.

СЭ 2.13: гидрохлорид (2-пиридин-2-ил-этил)амида (3R,4R)-4-{{5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил}амино}пиперидин-3-карбоновой кислоты.

2.13с: сложный трет-бутиловый эфир (3R,4R)-4-{{5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил}амино}-3-(2-пиридин-2-ил-этилкарбамоил)пиперидин-1-карбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой 2.01d, исходя из 2.05b и 2-(пиридин-2-ил)этан-1-амина; ЖХ-МС метод А: $t_R = 0.76$ мин; $[M+H]^+ = 557.15$.

2.13: гидрохлорид (2-пиридин-2-ил-этил)амида (3R,4R)-4-{{5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил}амино}пиперидин-3-карбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой 2.01, описанной выше, исходя из структурного элемента 2.12с; ЖХ-МС метод А: $t_R = 0.56$ мин; $[M+H]^+ = 456.18$.

СЭ 2.14: (1-пиримидин-2-ил-циклопропил)амид (3S,4S)-4-{{5-(2,4-дифторфенил)-[1,3,4]тиадиазол-2-карбонил}амино}пиперидин-3-карбоновой кислоты.

2.14а: сложный 1-трет-бутиловый, 3-этиловый эфир (3S,4S)-4-{{5-(2,4-дифторфенил)-[1,3,4]тиадиазол-2-карбонил}амино}пиперидин-1,3-дикарбоновой кислоты.

К раствору сложного 1-трет-бутилового, 3-этилового эфира (3R,4S)-4-амино-пиперидин-1,3-дикарбоновой кислоты 4.06с (3.7 г, 13.6 ммоль) в ДМФА (100 мл) добавляют натриевую соль 5-(2,4-дифторфенил)-[1,3,4]тиадиазол-2-карбоновой кислоты (3.73 г, 14.1 ммоль). Затем добавляют ТЕА (7.56 мл, 54.3 ммоль) с последующим добавлением НАТУ (6.2 г, 16.3 ммоль). Реакционную смесь перемешивают.

вают в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрируют, разбавляют ДХМ (250 мл) и обрабатывают водн. насыщ. NaHCO_3 (250 мл). Органический слой сушат над MgSO_4 и упаривают. Сырой остаток очищают с помощью флэш-хроматографии с использованием смеси *n*-гептан/ EtOAc 3:1 в качестве элюента с получением сложного 1-трет-бутилового, 3-этилового эфира (3*R*,4*S*)-4- $\{[5-(2,4\text{-дифторфенил})-[1,3,4]\text{тиадиазол-2-карбонил}]\text{амино}\}$ пиперидин-1,3-дикарбоновой кислоты в виде белого порошка. Это соединение растворяют в EtOH (40 мл) и EtOAc (20 мл). В то же время добавляют 95% порошка оксида натрия (3.44 г, 48 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивают в атмосфере аргона при КТ в течение 4 д. Реакционную смесь гасят насыщ. водн. NH_4Cl (100 мл) и экстрагируют трижды ДХМ (3 × 100 мл). Объединенные органические экстракты сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме. Сырой продукт очищают с помощью преп-ЖХ-МС, в основных условиях (метод Е) с последующей хиральной препаративной СКЖХ для удаления следов [R,R]-изомера (Колонка: Regis (R,R) Whelk-O1, 30×250 мм, 5 мкм или ChiralPak IC, 30×250 мм, 5 мкм; элюент: смесь А (65% CO_2), и В (35% ДХМ/ EtOH/DEA 50:50:0.1), поток 160 мл/мин. $t_R = 1.18$ мин). Указанный в заголовке продукт получают в виде белого порошка; ЖХ-МС метод А: $t_R = 1.07$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 496.96$.

2.14b: сложный 1-трет-бутиловый эфир (3*S*,4*S*)-4- $\{[5-(2,4\text{-дифторфенил})]1,3,4\text{-тиадиазол-2-карбонил}]\text{амино}\}$ пиперидин-1,3-дикарбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение получают путем обработки сложного 1-трет-бутилового, 3-этилового эфира (3*S*,4*S*)-4- $\{[5-(2,4\text{-дифторфенил})-[1,3,4]\text{тиадиазол-2-карбонил}]\text{амино}\}$ пиперидин-1,3-дикарбоновой кислоты гидроксидом натрия, а затем HCl в соответствии с методикой 2.01с; ЖХ-МС метод А: $t_R = 0.94$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 468.88$.

2.14с: сложный трет-бутиловый эфир (3*S*,4*S*)-4- $\{[5-(2,4\text{-дифторфенил})-[1,3,4]\text{тиадиазол-2-карбонил}]\text{амино}\}$ -3-(1-пиримидин-2-ил-циклопропилкарбамоил)пиперидин-1-карбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой 2.01d, исходя из 2.14b и гидрохлорида 1-(пиримидин-2-ил)циклопропан-1-амин; ЖХ-МС метод D: $t_R = 0.94$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 585.34$.

2.14: (1-пиримидин-2-ил-циклопропил)амид (3*S*,4*S*)-4- $\{[5-(2,4\text{-дифторфенил})-[1,3,4]\text{тиадиазол-2-карбонил}]\text{амино}\}$ пиперидин-3-карбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой 2.01 описанной выше, исходя из структурного элемента 2.14с; ЖХ-МС метод А: $t_R = 0.67$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 486.24$.

Общие методики для получения примеров 2.001-2.109.

Метод D.

К раствору соответствующего амина (СЭ 2.01-СЭ 2.14) (0.1 ммоль) в ДХМ (мл) добавляют коммерчески доступный альдегид или кетон (0.12-1 ммоль) с последующим добавлением триацетоксиборогидрида натрия (0.13-0.4 ммоль).

Реакционную смесь перемешивают в течение ночи при КТ. Реакционную смесь затем разбавляют ДХМ или хлороформом (3 мл) и обрабатывают водн. насыщ. NaHCO_3 (2 мл). Органическую фазу сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и растворитель упаривают. Сырой остаток очищают с помощью преп. ЖХ-МС, используя метод E.

Метод E.

К раствору соответствующего амина (СЭ 2.01-СЭ 2.14) (0.1 ммоль) в ДМФА (мл) добавляют коммерчески доступный альдегид или кетон (0.2-1 ммоль) с последующим добавлением триацетоксиборогидрида натрия (0.23 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение ночи при КТ. Добавляют 150 мкл воды и продукт очищают с помощью преп. ЖХ-МС, используя метод E.

Метод F.

К соответствующему амину (СЭ 2.01-СЭ 2.14) (0.5 ммоль) добавляют коммерчески доступный кетон (0.6 ммоль) и изопропоксид титана(IV) (1 ммоль), и перемешивают в атмосфере аргона при 80°C в течение 4.5 ч. Добавляют метанол (1.18 мл) с последующим добавлением борогидрида натрия (1.5 ммоль) одной порцией. Реакционную смесь перемешивают при КТ в течение 1 ч. Добавляют воду (1.2 мл). Полученную в результате суспензию фильтруют, промывают 9 мл ДХМ/ MeOH 3/1 и растворители упаривают. Сырой остаток очищают с помощью преп. ЖХ-МС, используя метод E.

Метод G.

Соответствующий амин (СЭ 2.01-СЭ 2.14) (0.1 ммоль) растворяют в воде (0.7 мл). Добавляют DIPEA (0.3 ммоль) с последующим добавлением коммерчески доступного эпоксида (0.4 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 100°C в течение 17 ч. Растворитель упаривают и сырую смесь растворяют в мл MeOH/DMFA и очищают с помощью преп. ЖХ-МС, используя метод E.

Метод H.

К охлажденному льдом раствору соответствующего амина (СЭ 2.01-СЭ 2.14) (0.1 ммоль) и K_2CO_3 (0.2 ммоль,) в ацетоне (5 мл) добавляют коммерчески доступный алкилбромид (0.11 ммоль). Смесь перемешивают в течение 18 ч при КТ. Добавляют другой эквивалент алкилбромида и смесь перемешивают в течение 18 ч при 50°C. Реакционную смесь фильтруют и растворитель упаривают при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью преп. ВЭЖХ, используя метод E.

Пример 2.001 диметиламид рац-(3R*,4R*)-4- {[5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил]амино}-1-изопропилпиперидин-3-карбоновой кислоты.

К раствору диметиламида рац-(3R*,4R*)-4- {[5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил]амино} пиперидин-3-карбоновой кислоты (СЭ 2.01) (41.5 мг, 0.1 ммоль) в ДХМ (0.5 мл) добавляют ацетон (27.8 мг, 0.036 мл, 0.48 ммоль) с последующим добавлением триацетоксиборогидрида натрия (61 мг, 0.27 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение ночи при КТ. Реакционную смесь затем разбавляют хлороформом (3 мл) и обрабатывают водн. насыщ. NaHCO₃ (2 мл). Органическую фазу сушат над Na₂SO₄, фильтруют и растворитель упаривают. Сырой остаток очищают с помощью преп. ЖХ-МС, используя метод Е. ЖХ-МС КК метод: t_R = 0.56 мин; [M+H]⁺ = 421.1.

Соединения примеров 2.001-2.108, перечисленных в табл.2 ниже, получают путем применения одной из вышеуказанных общих методик D, E, F, г, или Н к структурным элементам СЭ-2.01-СЭ-2.14 или СЭ-8.01- СЭ-8.02 в сочетании с коммерчески доступными альдегидами, кетонами, алкилгалогенидами или эпоксидами.

Энантимерно чистые соединения получают, используя один из вышеуказанных методов препаративной хиральной хроматографии.

Таблица 2. Справочные примеры 2.001-2.104, 2.107-2.108 и примеры 2.105-2.106

Справочный Пример/ Пример №	Название вещества	КК ЖХ-МС	
		t _R (мин)	Обнаруженная масса [M+H] ⁺
2.001	диметиламид рац-(3R*,4R*)-4- {[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-1-изопропил-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.56	421.1
2.002	диметиламид рац-(3R*,4R*)-4- {[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-1-этил-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.54	407.3
2.003	метилфенэтиламид рац-(3R*,4R*)-4- {[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-1-изопропил-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.75	511
2.004	метилфенэтиламид рац-(3R*,4R*)-4- {[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-1-этил-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.73	497.3
2.005	метилфенэтиламид рац-(3R*,4R*)-1-циклопентил-4- {[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.78	537.4

2.006	метилфенэтиламид рац-(3R*,4R*)-1-циклопропилметил-4- {[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}- пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.77	523.3
2.007	(3R*,4R*)-4-{[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]- амино}-1-изопропил-пиперидин-3-карбоновой кислоты (1RS)-1-пиридин-2-ил-этил)-амид (смесь изомеров)	0.57	498
2.008	((1RS)-1-пиридин-2-ил-этил)-амид (3R*,4R*)-4-{[5-(2,4- дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-1-этил- пиперидин-3-карбоновой кислоты (смесь изомеров)	0.55	484.1
2.009	((1RS)-1-пиридин-2-ил-этил)-амид (3R*,4R*)-1- циклопентил-4-{[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3- карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты (смесь изомеров)	0.59	524.5
2.010	((1RS)-1-пиридин-2-ил-этил)-амид (3R*,4R*)-1- циклопропилметил-4-{[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3- карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты (смесь изомеров)	0.58	510.1
2.011	[(R)-1-(1-окси-пиридин-2-ил)-этил]-амид (3R*,4R*)-1- циклопропилметил-4-{[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3- карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты (смесь изомеров)	0.55	525.9
2.013	диметиламид (3R*,4R*)-1-((1RS)-1-циклопропил-этил)-4- {[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}- пиперидин-3-карбоновой кислоты (смесь изомеров)	0.61	447.3
2.014	диметиламид (3R*,4R*)-4-{[5-(2,4-дифтор-фенил)- изоксазол-3-карбонил]-амино}-1-((1RS,2RS)-2- гидроксиметил-циклопентил)-пиперидин-3-карбоновой кислоты (смесь изомеров)	0.58	477.3
2.015	диметиламид (3R*,4R*)-4-{[5-(2,4-дифтор-фенил)- изоксазол-3-карбонил]-амино}-1-((1RS,2RS)-2-этил- циклопентил)-пиперидин-3-карбоновой кислоты (смесь изомеров)	0.68	475.3
2.016	диметиламид (3R*,4R*)-4-{[5-(2,4-дифтор-фенил)- изоксазол-3-карбонил]-амино}-1-((1RS,2RS)-2-метил- циклобутил)-пиперидин-3-карбоновой кислоты (смесь изомеров)	0.61	447.3
2.016a	диметиламид (3R,4R)-4-{[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол- 3-карбонил]-амино}-1-((1RS,2RS)-2-метил-циклобутил)- пиперидин-3-карбоновой кислоты, смесь изомеров 1	0.61	447.3
2.016b	диметиламид (3R,4R)-4-{[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол- 3-карбонил]-амино}-1-((1RS,2RS)-2-метил-циклобутил)- пиперидин-3-карбоновой кислоты, смесь изомеров 2	0.6	447.3
2.017	диметиламид (3R*,4R*)-4-{[5-(2,4-дифтор-фенил)- изоксазол-3-карбонил]-амино}-((1RS)-1-(2,2-диметил- циклобутил)-пиперидин-3-карбоновой кислоты (смесь изомеров)	0.65	461.1
2.018	диметиламид (3R*,4R*)-4-{[5-(2,4-дифтор-фенил)- изоксазол-3-карбонил]-амино}-1-((1RS)-3,3-диметил- циклопентил)-пиперидин-3-карбоновой кислоты (смесь изомеров)	0.67	475.3
2.019	диметиламид рац-(3R*,4R*)-1-циклопентил-4-{[5-(2,4- дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин- 3-карбоновой кислоты	0.59	447.3

2.019a	диметиламид (3R,4R)-1-циклопентил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты или диметиламид (3S,4S)-1-циклопентил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты (элюирующий первым энантиомер)	0.59	447.3
2.020	диметиламид рац-(3R*,4R*)-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-1-(2,2-диметил-пропил)-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.65	449.1
2.021	диметиламид рац-(3R*,4R*)-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-1-(3-метил-бутил)-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.64	449
2.022	диметиламид рац-(3R*,4R*)-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-1-(3,3-диметил-бутил)-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.68	463.4
2.023	диметиламид (3R*,4R*)-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-1-((1RS,2RS)-2-метил-циклопентил)-пиперидин-3-карбоновой кислоты (смесь изомеров)	0.63	461.3
2.023a	диметиламид (3R,4R)-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-1-((1RS,RS)-2-метил-циклопентил)-пиперидин-3-карбоновой кислоты, смесь изомеров 1	0.63	461.3
2.023b	диметиламид (3R,4R)-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-1-((1RS,RS)-2-метил-циклопентил)-пиперидин-3-карбоновой кислоты, смесь изомеров 2	0.63	461.3
2.024	диметиламид (3R*,4R*)-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-1-((1RS)-3,3-диметил-циклогексил)-пиперидин-3-карбоновой кислоты (смесь изомеров)	0.72	489.3
2.025	диметиламид рац-(3R*,4R*)-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-1-спиро[3.3]гепт-2-ил-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.66	473.3
2.026	диметиламид (3R*,4R*)-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-1-((1RS,4RS)-4-фтор-циклогексил)-пиперидин-3-карбоновой кислоты (смесь изомеров)	0.61	479.3
2.027	диметиламид рац-(3R*,4R*)-1-(4,4-дифтор-циклогексил)-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.63	497.3
2.028	диметиламид рац-(3R*,4R*)-1-циклобутил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.56	433.4
2.029	диметиламид рац-(3R*,4R*)-1-циклопропилметил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.58	433
2.030	диметиламид рац-(3R*,4R*)-1-циклопентилметил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.66	461.3
2.031	диметиламид рац-(3R*,4R*)-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-1-(3,3-диметил-циклобутил)-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.64	461.3
2.032	диметиламид (3R*,4R*)-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-1-((1RS,3RS)-3-метокси-циклогексил)-пиперидин-3-карбоновой кислоты (смесь изомеров)	0.67	491

2.033	диметиламид (3R*,4R*)-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил}-амино}-1-((1RS,2RS)-2-метоксициклогексил)-пиперидин-3-карбоновой кислоты (смесь изомеров)	0.67	491
2.034	диметиламид рац-(3R*,4R*)-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил}-амино}-1-(1-метилциклопропилметил)-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.63	447.3
2.035	диметиламид рац-(3R*,4R*)-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил}-амино}-1-(1-метилциклобутилметил)-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.67	461
2.036	диметиламид рац-(3R*,4R*)-1-циклопент-1-енилметил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил}-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.66	459.1
2.037	диметиламид (3R*,4R*)-(1RS,2RS,4RS)-1-Бицикло[2.2.1]гепт-2-ил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил}-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты (смесь изомеров)	0.64	473.3
2.038	диметиламид рац-(3R*,4R*)-1-циклобутилметил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил}-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.62	447.3
2.039	диметиламид рац-(3R*,4R*)-1-(2-циклопропил-этил)-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил}-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.62	447.1
2.040	диметиламид (3R*,4R*)-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил}-амино}-1-((1RS,2RS)-2-фторциклогексил)-пиперидин-3-карбоновой кислоты (смесь изомеров)	0.63	479.3
2.045	диметиламид (3R,4R)-1-циклопропилметил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил}-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.58	433.3
2.046	диметиламид (3R,4R)-1-((1RS)-1-циклопропил-этил)-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил}-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты (смесь изомеров)	0.62	447.3
2.047	диметиламид (3R,4R)-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил}-амино}-1-(1RS)-1-спиро[2.4]гепт-4-ил-пиперидин-3-карбоновой кислоты (смесь изомеров)	0.68	473
2.048	диметиламид (3R*,4R*)-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил}-амино}-1-((1RS,2RS)-2-гидроксициклогексил)-пиперидин-3-карбоновой кислоты (смесь изомеров)	0.61	477.3
2.049	диметиламид (3R*,4R*)-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил}-амино}-1-((1RS,2RS)-2-гидрокси-1-метил-пропил)-пиперидин-3-карбоновой кислоты (смесь изомеров)	0.56	451
2.050	метилфенэтиламид (3R*,4R*)-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил}-амино}-1-((1RS,2RS)-2-гидроксициклогексил)-пиперидин-3-карбоновой кислоты (смесь изомеров)	0.79	567.4
2.051	метилфенэтиламид (3R*,4R*)-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил}-амино}-1-((1RS,2RS)-2-гидрокси-1-метил-пропил)-пиперидин-3-карбоновой кислоты (смесь изомеров)	0.75	541
2.052	метилфенэтиламид рац-(3R*,4R*)-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил}-амино}-1-(2-гидрокси-этил)-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.72	513

2.053	((1RS)-1-пиридин-2-ил-этил)-амид (3R*,4R*)-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}}-1-((1RS,2RS)-2-гидрокси-циклогексил)-пиперидин-3-карбоновой кислоты (смесь изомеров)	0.59	554.2
2.054	((1RS)-1-пиридин-2-ил-этил)-амид (3R*,4R*)-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}}-1-((1RS,2RS)-2-гидрокси-1-метил-пропил)-пиперидин-3-карбоновой кислоты (смесь изомеров)	0.57	528
2.055	(1-пиримидин-2-ил-циклопропил)-амид (3S,4S)-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}}-1-(2-метокси-этил)-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.6	527.1
2.056	(1-пиримидин-2-ил-циклопропил)-амид (3S,4S)-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}}-1-этил-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.58	497
2.057	(1-пиримидин-2-ил-циклопропил)-амид (3S,4S)-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}}-1-((1,1,2,2,2-d ₅ -этил)-пиперидин)-3-карбоновой кислоты	0.58	502.2
2.058 (СЭ 2.02)	метилфенэтиламид рац-(3R*,4R*)-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.71	469
2.059 (СЭ 2.04)	(1-пиримидин-2-ил-циклопропил)-амид (3S,4S)-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.58	469.27
2.060	(1-пиримидин-2-ил-циклопропил)-амид (3R*,4R*)-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}}-1-((1RS,2RS)-2-гидрокси-циклогексил)-пиперидин-3-карбоновой кислоты (смесь стереоизомеров)	0.60	567
2.061	[1-(1-окси-пиридин-2-ил)-циклопропил]-амид рац-(3R*,4R*)-1-циклопропилметил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.60	538.4
2.062	[1-(1-окси-пиридин-2-ил)-циклопропил]-амид рац-(3R*,4R*)-1-циклопентил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.65	552.2
2.062a	[1-(1-окси-пиридин-2-ил)-циклопропил]-амид (3R*,4R*)-1-циклопентил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}}-пиперидин-3-карбоновой кислоты (энантиомер 1)	0.65	552.2
2.062b	[1-(1-окси-пиридин-2-ил)-циклопропил]-амид (3R*,4R*)-1-циклопентил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}}-пиперидин-3-карбоновой кислоты (энантиомер 2)	0.65	552.17
2.063	[1-(1-окси-пиридин-2-ил)-циклопропил]-амид (3S,4S)-1-циклобутил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.60	538.4
2.064	(1-циано-циклобутил)-амид рац-(3R*,4R*)-1-циклопентил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.60	498
2.065	(1-пиримидин-2-ил-циклопропил)-амид (3S,4S)-1-циклопентилметил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.70	551
2.066	(1-пиримидин-2-ил-циклопропил)-амид (3R,4R)-1-циклопентил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.60	537.1

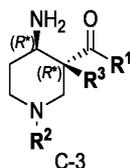
2.067	(1-пиримидин-2-ил-циклопропил)-амид (3S,4S)-1-(1-дифторметил-циклопропилметил)-4-[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.60	573
2.068	(1-пиримидин-2-ил-циклопропил)-амид (3S,4S)-4-[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-1-(4-фтор-бензил)-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.70	577
2.069	(1-пиримидин-2-ил-циклопропил)-амид (3S,4S)-4-[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-1-(2,2-диметил-пропил)-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.70	539.1
2.070	(1-пиримидин-2-ил-циклопропил)-амид (3S,4S)-4-[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-1-изобутил-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.60	525.2
2.071	(1-пиримидин-2-ил-циклопропил)-амид (3S,4S)-1-бензил-4-[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.70	559.1
2.072	(1-пиримидин-2-ил-циклопропил)-амид (3S,4S)-1-циклобутилметил-4-[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.60	537.4
2.073	(1-пиримидин-2-ил-циклопропил)-амид (3S,4S)-4-[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-1-изопропил-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.60	511.2
2.074	(1-пиримидин-2-ил-циклопропил)-амид (3S,4S)-1-циклобутил-4-[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.60	523.1
2.075	(1-пиримидин-2-ил-циклопропил)-амид (3S,4S)-1-циклопропил-4-[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.60	509.1
2.076	этилметиламид (3R,4R)-1-циклопентил-4-[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.60	461.3
2.077	этилметиламид (3R,4R)-1-циклопропилметил-4-[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.60	447
2.078	метил-(2-пиридин-2-ил-этил)-амид (3R,4R)-1-циклопентил-4-[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.50	538.1
2.079	метил-(2-пиридин-2-ил-этил)-амид (3R,4R)-1-циклопропилметил-4-[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.50	524
2.080	(2-пиридин-2-ил-этил)-амид (3R,4R)-1-циклопропилметил-4-[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.50	510.2
2.081	диметиламид (3R,4R)-1-бензил-4-[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.70	469.3
2.082	диметиламид (3R,4R)-1-(2-хлор-бензил)-4-[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.70	503.3
2.083	диметиламид (3R,4R)-4-[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-1-(2-фтор-бензил)-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.70	487.3
2.084	(1-пиримидин-2-ил-циклопропил)-амид (3S,4S)-1-((1R)-2,2-дифтор-циклопропилметил)-4-[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты (смесь изомеров)	0.60	559.1

2.085	диметиламид (3R,4R)-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил}-амино}-1-(1-метил-1H-пиррол-3-илметил)-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.60	472.4
2.086	(1-пиримидин-2-ил-циклопропил)-амид (3S,4S)-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил}-амино}-1-метил-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.60	483.4
2.087	(1-пиримидин-2-ил-циклопропил)-амид (3S,4S)-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил}-амино}-1-(3-фтор-пропил)-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.60	529
2.088	(1-пиримидин-2-ил-циклопропил)-амид рац-(3R*,4R*)-1-циклобутил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил}-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.60	523
2.089	(1-пиримидин-2-ил-циклопропил)-амид (3S,4S)-1-(3,3-дифтор-циклобутил)-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил}-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.7	559
2.090	(1-пиримидин-2-ил-циклопропил)-амид (3S,4S)-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил}-амино}-1-(1-метил-циклопропилметил)-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.6	537.1
2.091	(1-пиримидин-2-ил-циклопропил)-амид (3S,4S)-1-циклопропилметил-4-{{1-(2,4-дифтор-фенил)-1H-[1,2,3]триазол-4-карбонил}-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.5	522
2.092	(1-пиримидин-2-ил-циклопропил)-амид (3S,4S)-1-циклопентил-4-{{1-(2,4-дифтор-фенил)-1H-[1,2,3]триазол-4-карбонил}-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.5	536.2
2.093	(1-пиримидин-2-ил-циклопропил)-амид (3S,4S)-1-аллил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил}-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.6	509.2
2.094	(1-пиримидин-2-ил-циклопропил)-амид (3S,4S)-1-Бицикло[3.1.0]гекс-3-ил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил}-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.6	549.2
2.095	(1-пиримидин-2-ил-циклопропил)-амид (3S,4S)-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил}-амино}-1-пропил-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.5	511.2
2.096 (СЭ 8.02)	(1-пиримидин-2-ил-циклопропил)-амид (3S,4S)-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-оксазол-2-карбонил}-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.6	469
2.097	(1-пиримидин-2-ил-циклопропил)-амид (3S,4S)-1-циклобутил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-оксазол-2-карбонил}-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.6	523.1
2.098	(1-пиримидин-2-ил-циклопропил)-амид (3S,4S)-1-циклопентил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-оксазол-2-карбонил}-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.6	537.1
2.099	(1-пиримидин-2-ил-циклопропил)-амид (3S,4S)-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-оксазол-2-карбонил}-амино}-1-изопропил-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.6	511.4
2.100	(1-пиримидин-2-ил-циклопропил)-амид (3S,4S)-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-оксазол-2-карбонил}-амино}-1-(1-фтор-циклопропилметил)-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.6	541.3
2.101	(1-пиримидин-2-ил-циклопропил)-амид (3S,4S)-1-(3,3-дифтор-циклобутилметил)-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил}-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.6	573
2.102	(1-пиримидин-2-ил-циклопропил)-амид (3S,4S)-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил}-амино}-1-тетан-3-ил-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.6	541
2.103	(1-пиримидин-2-ил-циклопропил)-амид (3S,4S)-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил}-амино}-1-спиро[2.3]гекс-5-ил-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.6	549
2.104 (СЭ 2.14)	(1-пиримидин-2-ил-циклопропил)-амид (3S,4S)-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-[1,3,4]тиадиазол-2-карбонил}-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	1.0	486.4
2.105	(1-пиримидин-2-ил-циклопропил)-амид (3S,4S)-1-циклобутил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-[1,3,4]тиадиазол-2-карбонил}-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.6	540.1
2.106	(1-пиримидин-2-ил-циклопропил)-амид (3S,4S)-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-[1,3,4]тиадиазол-2-карбонил}-амино}-1-(1-фтор-циклопропилметил)-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.6	558.1
2.107	(1-пиримидин-2-ил-циклопропил)-амид (3S,4S)-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-[1,3,4]тиадиазол-2-карбонил}-амино}-1-этил-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.6	514.1
2.108	(1-пиримидин-2-ил-циклопропил)-амид (3S,4S)-1-(циклопропил-(d ₂ -метил))-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил}-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.6	525.3

Общий метод С для синтеза соединений формулы (I) или (I_D).

Структурные элементы.

Получение структурных элементов структуры С-3



СЭ 3.01: диметиламид рац-(3R*,4R*)-4-амино-1-циклогексил-пиперидин-3-карбоновой кислоты.

3.01a: рац-(3R*,4R*)-4-трет-бутоксикарбониламино-1-циклогексилпиперидин-3-карбоновая кислота.

сложный метиловый эфир 1 рац-(3R*,4R*)-4-трет-бутоксикарбониламино-1-циклогексил-пиперидин-3-карбоновой кислоты.01a (2.85 г, 7.35 ммоль) растворяют в ТГФ (45 мл) при КТ. Затем добавляют водн. 1М NaOH раствор (22.1 мл, 22.1 ммоль) и смесь перемешивают при КТ в течение 72 ч. Реакционную смесь подкисляют до приблизительного значения pH = 3 с помощью 2М HCl раствора (12 мл) и упаривают. Полученную в результате суспензию растворяют ДХМ, органическую фазу сушат над MgSO₄ и растворители упаривают с получением указанного в заголовке соединения; ЖХ-МС метод D t_R = 0.54 мин; [M+H]⁺ = 327.23.

3.01b: сложный трет-бутиловый эфир рац-((3R*,4R*)-1-циклогексил-3-диметилкарбамоил-пиперидин-4-ил)карбаминовой кислоты.

К раствору рац-(3R*,4R*)-4-трет-бутоксикарбониламино-1-циклогексил-пиперидин-3-карбоновой кислоты 3.01a (2.4 г, 7.35 ммоль) в ДМФА (36.8 мл) добавляют 40% раствор диметиламина в воде (2.79 мл, 22.1 ммоль). Затем добавляют DIPEA (4.11 мл, 23.5 ммоль) с последующим добавлением HATU (2.93 г, 7.72 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрируют, растворяют в ДХМ (150 мл) и обрабатывают водн. насыщ. NaHCO₃ (150 мл). Органический слой отделяют и водн. фазу дополнительно экстрагируют ДХМ (3x150 мл). Объединенные органические фазы сушат над MgSO₄ и упаривают. Сырой остаток очищают с помощью преп. ЖХ-МС в основных условиях (метод E). Указанное в заголовке соединение получают; ЖХ-МС метод D t_R = 0.91 мин; [M+H]⁺ = 353.96.

3.01: диметиламид рац-(3R*,4R*)-4-Амино-1-циклогексилпиперидин-3-карбоновой кислоты сложный трет-бутиловый эфир рац-((3R*,4R*)-1-циклогексил-3-диметилкарбамоил-пиперидин-4-ил)-карбаминовой кислоты (2.08 г, 5.88 ммоль) растворяют в MeOH (29.5 мл) при КТ. Добавляют раствор 4М HCl в диоксане (29.5 мл, 118 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при КТ в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрируют, растворяют в ДХМ (150 мл) и обрабатывают водн. насыщ. NaHCO₃ (50 мл). Органический слой отделяют и водн. фазу экстрагируют дважды ДХМ (2 × 100 мл) и дважды хлороформом (2 × 100 мл). Объединенные органические фазы сушат над MgSO₄, фильтруют и растворитель упаривают с получением сырого указанного в заголовке соединения; ЖХ-МС метод D t_R = 0.68 мин; [M+H]⁺ = 254.24.

Получение структурных элементов общей формулы (С-3), используемых в качестве промежуточных соединений при получении примеров 3.001-3.022.

Следующие промежуточные соединения получают по аналогии с СЭ 3.01.

СЭ 3.02: дигидрохлорид (1-пиридин-2-ил-циклопропил)амида рац-(3R*,4R*)-4-амино-1-циклогексилпиперидин-3-карбоновой кислоты.

3.02b: сложный трет-бутиловый эфир рац-[(3R*,4R*)-1-циклогексил-3-(1-пиридин-2-ил-циклопропилкарбамоил)пиперидин-4-ил] карбаминовой кислоты.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой 3.01b, исходя из структурного элемента 3.01a и дигидрохлорида 1-(2-пиридил)циклопропиламина; ЖХ-МС метод D: t_R = 0.97 мин; [M+H]⁺ = 443.21.

3.02: дигидрохлорид (1-пиридин-2-ил-циклопропил)амида рац-(3R*,4R*)-4-амино-1-циклогексилпиперидин-3-карбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой 3.01, исходя из структурного элемента 3.02b; ЖХ-МС метод D: t_R = 0.77 мин; [M+H]⁺ = 343.17.

СЭ 3.03: диметиламид рац-(3R*,4R*)-4-амино-1-циклопентилпиперидин-3-карбоновой кислоты.

3.03a: рац-(3R*,4R*)-4-трет-бутоксикарбониламино-1-циклопентилпиперидин-3-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой 3.01a, исходя из структурного элемента 1.03a; ЖХ-МС метод D: t_R = 0.51 мин; [M+H]⁺ = 313.08.

3.03b: сложный трет-бутиловый эфир рац-((3R*,4R*)-1-циклопентил-3-диметилкарбамоил-пиперидин-4-ил)карбаминовой кислоты.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой 3.01b, исходя из структурного элемента 3.03a и 40% раствора диметиламина в воде; ЖХ-МС метод D: t_R = 0.82 мин; [M+H]⁺ =

340.16.

3.02: диметиламид рац-(3R*,4R*)-4-амино-1-циклопентилпиперидин-3-карбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой 3.01, исходя из структурного элемента 3.03b; ЖХ-МС метод D: $t_R = 0.59$ мин; $[M+H]^+ = 240.18$.

СЭ 3.04: дигидрохлорид (1-пиридин-2-ил-циклопропил)амида рац-(3R*,4R*)-4-амино-1-циклопропилметилпиперидин-3-карбоновой кислоты.

3.04a: рац-(3R*,4R*)-4-трет-бутоксикарбониламино-1-циклопропилметилпиперидин-3-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой 3.01a, исходя из структурного элемента 1.04a; ЖХ-МС метод D: $t_R = 0.47$ мин; $[M+H]^+ = 299.13$.

3.04b: сложный трет-бутиловый эфир рац-[(3R*,4R*)-1-циклопропилметил-3-(1-пиридин-2-ил-циклопропилкарбамоил)пиперидин-4-ил]-карбаминовой кислоты.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой 3.01b, исходя из структурного элемента 3.04a и дигидрохлорида 1-(2-пиридил)циклопропиламина; ЖХ-МС метод D: $t_R = 0.85$ мин; $[M+H]^+ = 415.17$.

3.04 дигидрохлорид (1-пиридин-2-ил-циклопропил)амида рац-(3R*,4R*)-4-амино-1-циклопропилметилпиперидин-3-карбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой 3.01, исходя из структурного элемента 3.04b; ЖХ-МС метод D: $t_R = 0.64$ мин; $[M+H]^+ = 315.18$.

СЭ 3.05: дигидрохлорид (1-пиримидин-2-ил-циклопропил)амида рац-(3R*,4R*)-4-амино-1-циклопропилметилпиперидин-3-карбоновой кислоты.

3.05b: сложный трет-бутиловый эфир рац-[(3R*,4R*)-1-циклопропилметил-3-(1-пиримидин-2-ил-циклопропилкарбамоил)пиперидин-4-ил]-карбаминовой кислоты.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой 3.01b, исходя из структурного элемента 3.04a и 1-(2-пиримидил)циклопропиламин гидрохлорид; ЖХ-МС метод A: $t_R = 0.64$ мин; $[M+H]^+ = 416.34$.

3.05: дигидрохлорид (1-пиримидин-2-ил-циклопропил)амида рац-(3R*,4R*)-4-амино-1-циклопропилметилпиперидин-3-карбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой 3.01, исходя из структурного элемента 3.04b; ЖХ-МС метод A: $t_R = 0.38$ мин; $[M+H]^+ = 316.34$.

Общие методики для получения соединений 3.001-3.022.

Метод I.

К раствору соответствующего амина (СЭ 3.01-СЭ 3.05) (0.08 ммоль) в 0.7 мл ДМФА добавляют соответствующую карбоновую кислоту (коммерчески доступна или структуры А-4) (0.08 ммоль). Затем добавляют DIPEA (0.336 ммоль) с последующим добавлением НАТУ (0.084 ммоль). Реакционную смесь перемешивают 21 ч при КТ. Добавляют вплоть до 0.28 ммоль 2М HCl раствора к сырой смеси для растворения осадка, и чистый раствор непосредственно очищают с помощью преп. ЖХ-МС, используя метод E.

Метод J.

Раствор соответствующего амина (СЭ 3.01-СЭ 3.05) (0.3 ммоль) в толуоле (0.4 мл) при 0°C в атмосфере аргона обрабатывают 2М раствором триметилалюминия в толуоле (0.3 ммоль). После перемешивания в течение 30 мин при 0°C, добавляют раствор сложного эфира структуры А-4 (L1= О-алкил) (0.1 ммоль) в толуоле (0.4 мл) и смесь перемешивают при КТ в течение 4-22 ч. Реакционную смесь гасят 1.25М раствором HCl в метаноле (0.6 ммоль) и растворители упаривают. Сырой остаток очищают с помощью преп. ЖХ-МС, используя метод E.

Пример 3.001. Диметиламид рац-(3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{[5-(2,6-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил]амино}пиперидин-3-карбоновой кислоты.

К раствору диметиламида рац-(3R*,4R*)-4-амино-1-циклогексилпиперидин-3-карбоновой кислоты (20.3 мг, 0.08 ммоль) в ДМФА (0.7 мл) добавляют 5-(2,6-дифторфенил)изоксазол-3-карбоновую кислоту (18 мг, 0.08 ммоль). Затем добавляют DIPEA (0.044 мл, 0.256 ммоль) с последующим добавлением НАТУ (31.9 мг, 0.084 ммоль). Реакционную смесь перемешивают 21 ч при КТ. Добавляют вплоть до 0.28 ммоль 2М HCl раствора к сырой смеси для растворения осадка, и чистый раствор непосредственно очищают с помощью преп. ЖХ-МС, используя метод E. ЖХ-МС метод D: $t_R = 0.61$ мин; $[M+H]^+ = 461$.

Соединения примеров 3.002-3.022, перечисленных в табл.3 ниже, получают, путем применения одной из вышеуказанных общих методик I или J к структурным элементам СЭ-3.01-СЭ-3.05 в сочетании с соответствующей карбоновой кислотой или сложным эфиром структуры А-4 (L¹= OH или О-алкил), которые являются коммерчески доступными или их получают в соответствии с/по аналогии с методами, описанными выше.

Энантиомерно чистые соединения получают, используя один из вышеуказанных методов хиральной препаративной хроматографии.

Таблица 3. Справочные примеры 3.001а-3.022

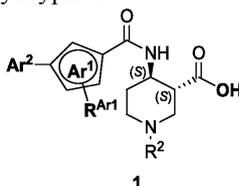
Справочный Пример №	Название вещества	КК ЖХ-МС	
		t _R (мин)	Обнаруженная масса [M+H] ⁺
3.001	диметиламид рац-(3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{{5-(2,6-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил}-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.61	461
3.002	диметиламид рац-(3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{{5-(4-фтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил}-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.62	443
3.003	диметиламид рац-(3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-[1,3,4]оксадиазол-2-карбонил}-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.54	462.3
3.003а	диметиламид (3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-[1,3,4]оксадиазол-2-карбонил}-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты (энантиомер 1)	0.54	462.3
3.003b	диметиламид (3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-[1,3,4]оксадиазол-2-карбонил}-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты (энантиомер 2)	0.54	462
3.004	диметиламид рац-(3R*,4R*)-4-{{5-(2-хлор-4-фтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил}-амино}-1-циклогексил-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.67	477.1
3.005	диметиламид рац-(3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{{5-(2,4,6-трифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил}-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.63	479.3
3.006	диметиламид рац-(3R*,4R*)-4-{{5-(4-хлор-2-фтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил}-амино}-1-циклогексил-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.69	477
3.007	диметиламид рац-(3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-[1,2,4]оксадиазол-3-карбонил}-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.56	462.3
3.009	(1-пиридин-2-ил-циклопропил)-амид рац-(3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{{5-(2-фтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил}-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.62	532.2
3.010	(1-пиридин-2-ил-циклопропил)-амид рац-(3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-[1,2,4]оксадиазол-3-карбонил}-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.57	551
3.011	(1-пиридин-2-ил-циклопропил)-амид рац-(3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-оксазол-2-карбонил}-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.61	550.3
3.012	(1-пиридин-2-ил-циклопропил)-амид рац-(3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-[1,3,4]оксадиазол-2-карбонил}-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.56	551.1
3.013	(1-пиридин-2-ил-циклопропил)-амид рац-(3R*,4R*)-1-циклопропилметил-4-{{5-(2-фтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил}-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.56	504.1
3.014	(1-пиридин-2-ил-циклопропил)-амид рац-(3R*,4R*)-1-циклопропилметил-4-{{5-(4-фтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил}-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.58	504.1
3.015	(1-пиридин-2-ил-циклопропил)-амид рац-(3R*,4R*)-1-циклопропилметил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-оксазол-2-карбонил}-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.56	522.1
3.016	(1-пиридин-2-ил-циклопропил)-амид рац-(3R*,4R*)-1-циклопропилметил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-[1,3,4]оксадиазол-2-карбонил}-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.5	523.1

3.016a	(1-пиридин-2-ил-циклопропил)-амид (3S,4S)-1-циклопропилметил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-[1,3,4]оксадиазол-2-карбонил}-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты или (1-пиридин-2-ил-циклопропил)-амид (3R,4R)-1-циклопропилметил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-[1,3,4]оксадиазол-2-карбонил}-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты (элюирующий первым энантиомер)	0.51	523.1
3.017	диметиламид рац-(3R*,4R*)-1-циклопентил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-оксазол-2-карбонил}-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.57	447.3
3.018	диметиламид рац-(3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-оксазол-2-карбонил}-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.61	461.3
3.019	диметиламид рац-(3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{{3-(2,4-дифтор-фенил)-[1,2,4]оксадиазол-5-карбонил}-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.59	462.3
3.020a	(1-пиримидин-2-ил-циклопропил)-амид (3R*,4R*)-1-циклопропилметил-4-{{5-(2,4,6-трифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил}-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты (энантиомер 1)	0.61	541.28
3.020b	(1-пиримидин-2-ил-циклопропил)-амид (3R*,4R*)-1-циклопропилметил-4-{{5-(2,4,6-трифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил}-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты (энантиомер 2)	0.61	541.41
3.021	(1-пиримидин-2-ил-циклопропил)-амид рац-(3R*,4R*)-1-циклопропилметил-4-{{4-фтор-5-(4-фтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил}-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.60	523.4
3.022	(1-пиримидин-2-ил-циклопропил)-амид рац-(3R*,4R*)-1-циклопропилметил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-4-фтор-изоксазол-3-карбонил}-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.60	541
3.022a	(1-пиримидин-2-ил-циклопропил)-амид (3R,4R)-1-циклопропилметил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-4-фтор-изоксазол-3-карбонил}-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты или (1-пиримидин-2-ил-циклопропил)-амид (3S,4S)-1-циклопропилметил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-4-фтор-изоксазол-3-карбонил}-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты (элюирующий первым энантиомер)	0.60	541.4

Общий метод D для синтеза пиперидинов формулы (I) или (I_D).

Структурные элементы.

Получение структурных элементов структуры 1



СЭ-4.01 (3S,4S)-1-циклогексил-4-{{5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил}амино} пиперидин-3-карбоновая кислота.

4.01a: сложный 1-трет-бутиловый, 3-этиловый эфир 4-((S)-1-фенилэтиламино)-5,6-дигидро-2H-пиридин-1,3-дикарбоновой кислоты.

В сухой колбе, оснащенной насадкой Дина-Старка и обратным холодильником, сложный 1-трет-бутиловый, 3-метилловый эфир 4-оксопиперидин-1,3-дикарбоновой кислоты (10 г, 35 ммоль) растворяют в толуоле (500 мл). Добавляют (S)-(-)-α-метилбензиламин (6.36 г, 52.5 ммоль) и моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (0.34 г, 1.75 ммоль) и смесь нагревают с обратным холодильником в течение 3 ч. Затем смесь охлаждают до КТ, промывают трижды водн.насыщ. NaHCO₃ (3 × 100 мл) и сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением продукта в виде густого желтого масла. ЖХ-МС метод А: t_R = 1.01 мин; [M+H]⁺ = 375.18. ¹H ЯМР(400 МГц, CDCl₃) δ: 9.28 (d, J = 7.4 Гц, 1H), 7.25-7.38 (m, 5 H), 4.63 (quint, J = 6.7 Гц, 1H), 4.19 (q, J = 7 Гц, 2 H), 4.07 (s, 2 H) 3.46-3.38 (m, 1H) 3.33-3.26 (m, 1H), 2.43-3.5 (m, 1H), 2.09-1.99 (m, 1H), 1.50 (d, J = 7.4 Гц, 3 H), 1.43 (s, 9 H), 1.29 (t, J = 7.0 Гц, 3 H).

4.01b: сложный 1-трет-бутиловый, 3-этиловый эфир (3S,4S)-4-((S)-1-фенилэтиламино)пиперидин-1,3-дикарбоновой кислоты.

Борогидрид натрия (5.19 г, 137 ммоль) добавляют порциями под N₂ к раствору изомаляной кислоты (68.1 мл, 734 ммоль) в толуоле (22 мл) при 0°C. Затем смесь перемешивают при КТ в течение 20 мин. Смесь охлаждают снова до 0°C. Медленно добавляют раствор сложного 1-трет-бутилового, 3-этилового

эфира 4-((S)-1-фенилэтиламино)-5,6-дигидро-2H-пиридин-1,3-дикарбоновой кислоты (13 г, 34.7 ммоль) в толуоле (50 мл) и полученную в результате смесь перемешивают в течение 60 мин при 0°C. Дополнительно добавляют борогидрид натрия (817 мг, 21.6 ммоль) пятью порциями в течение 4 ч. Осторожно добавляют воду (100 мл) и реакционную смесь перемешивают в течение 15 мин при КТ. Добавляют 3М водн. NaOH раствор, чтобы смесь достигла значения pH 10. Реакционную смесь экстрагируют EtOAc (3 × 150 мл), объединенные органические слои сушат MgSO₄ и растворитель упаривают при пониженном давлении. Полученное в результате желтое масло очищают на слое силикагеля и хроматографируют с использованием гептан/ EtOAc 2:1 с получением желтоватого масла. Это масло растворяют в сухом этаноле (50 мл) под N₂ и полученный в результате раствор перемешивают в раствор, предварительно полученный путем смешивания этоксида натрия в этаноле (20 мл 21 мас.%, 52 ммоль) и EtOAc (7.6 мл, 78 ммоль). Полученный в результате раствор перемешивают при 50°C под N₂ в течение 15 ч. Растворитель удаляют при пониженном давлении, добавляют соляной раствор (150 мл) и значение pH полученного в результате раствора устанавливают на pH 10 с помощью 1н. водн. NaOH. Полученную в результате смесь экстрагируют EtOAc (3 × 100 мл). Объединенные органические слои сушат над Mg SO₄ и концентрируют при пониженном давлении. Полученное в результате масло очищают с помощью флэш-хроматографии над 100 г силикагеля с помощью системы гептан/EtOAc (10:0 - 1:1 градиент) в качестве элюента. Объединенные фракции концентрируют и сушат в вакууме в течение ночи с получением бледно-желтого масла. Это масло растворяют в диэтиловом эфире (10 мл) и по каплям добавляют 4н. HCl в диоксане (1.45 мл, 5.8 ммоль). Раствор перемешивают в течение 30 мин и в течение этого времени образуется осадок. Осаждение завершают путем добавления гептана (28.7 мл) и хранения смеси при 0°C в течение 1 ч. Осадок выделяют путем фильтрации и промывают гептаном с получением 2.57 г грязно-белого твердого вещества. Твердое вещество суспендируют в ацетонитриле (4.6 мл) и нагревают с обратным холодильником до полного растворения твердого вещества. Раствор затем охлаждают до 0°C в течение ночи. Полученные в результате кристаллы выделяют путем фильтрации и промывают 3× посредством 1.15 мл порций холодного ацетонитрила с получением гидрохлоридной соли в виде бесцветного твердого вещества. Соль затем перемешивают в водн. 10% NaHCO₃ растворе (25 мл) и экстрагируют ДХМ (2 × 20 мл). Упаривание органических слоев при пониженном давлении дает указанный в заголовке продукт в виде бесцветного масла. ЖХ-МС метод А: t_R = 0.73 мин; [M+H]⁺ = 377.29. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7.79-7.40 (m, 5 H), 4.13-4.24 (m, 3 H), 3.70-4.09 (m, 2 H), 2.82-2.99 (m, 2 H), 2.58-2.72 (m, 1H), 2.21-2.38 (m, 1H), 1.62-1.76 (m, 1H), 1.45 (m, 9 H), 1.20-1.35 (m, 7 H), 1.02-1.14 (m, 1H).

4.01c: сложный 1-трет-бутиловый, 3-этиловый эфир (3S,4S)-4-амино-пиперидин-1,3-дикарбоновой кислоты.

Раствор сложного 1-трет-бутилового, 3-этилового эфира (3S,4S)-4-((S)-1-фенилэтиламино)пиперидин-1,3-дикарбоновой кислоты (1.833 г, 5.06 ммоль) в MeOH (7 мл) добавляют к суспензии палладия на активированном угле (10%) (183 мг, 0.172 ммоль) и формиата аммония (2.63 г, 40.5 ммоль,) в MeOH (40 мл) под N₂. Смесь нагревают с обратным холодильником в течение 6 ч. После завершения реакции (исчезновение пика, а также замена сложного этилового на метиловый эфир) охлажденный раствор фильтруют через целит и фильтрат концентрируют с получением указанного в заголовке продукта в виде желтоватого масла. ЖХ-МС метод А: t_R = 0.53 мин; [M+H]⁺ = 259.23. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 3.87-3.49 (m, 4H), 3.70 (s, 3H), 3.31 (m, 1H), 2.43-1.75 (m, 5H), 1.43 (s, 9H).

4.01d: сложный 1-трет-бутиловый, 3-этиловый эфир (3S,4S)-4-{{5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил}амино}пиперидин-1,3-дикарбоновой кислоты.

К раствору сложного 1-трет-бутилового, 3-этилового эфира (3S,4S)-4-амино-пиперидин-1,3-дикарбоновой кислоты (1 г, 3.87 ммоль) в ДМФА (8 мл) при КТ добавляют 5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбоновую кислоту (1.3 г, 5.81 ммоль). Затем добавляют DIPEA (2.12 мл, 12.4 ммоль) с последующим добавлением NATU (1.55 г, 4.06 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение ночи при КТ. Реакционную смесь концентрируют, растворяют в ДХМ (100 мл) и обрабатывают дважды водн. насыщ. NaHCO₃ (100 мл). Органический слой сушат над MgSO₄ и упаривают. Сырой остаток очищают с помощью флэш-хроматографии над 40 г силикагеля с помощью системы гептан/EtOAc (1:0 -3:1) в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка; ЖХ-МС метод А: t_R = 0.94 мин; [M+H]⁺ = 466.04. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7.23-7.36 (m, 1H), 7.96 (m, 1H), 6.96-7.12 (m, 3H), 6.79-6.91 (m, 1H), 4.29-4.51 (m, 2H), 4.00-4.22 (m, 1H), 3.64-3.78 (m, 3H), 2.85-3.09 (m, 2H), 2.50-2.68 (m, 1H), 2.10-2.27 (m, 1H), 1.42-1.69 (m, 11H), 1.21-1.38 (m, 1H).

4.01e: гидрохлорид сложного метилового эфира (3S,4S)-4-{{5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил}амино}пиперидин-3-карбоновой кислоты.

Сложный 1-трет-бутиловый, 3-этиловый эфир (3S,4S)-4-{{5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил}амино}пиперидин-1,3-дикарбоновой кислоты (1152 мг, 2.48 ммоль) растворяют в ДХМ (15 мл). Добавляют по каплям HCl в диоксане 4М (12.4 мл, 49.5 ммоль). Смесь перемешивают при КТ в течение 1 ч. Растворители упаривают и остаток сушат в ВВ с получением указанного в заголовке сырого соединения в виде белого порошка. ЖХ-МС метод А: t_R = 0.61 мин; [M+H]⁺ = 366.18.

4.01f: сложный метиловый эфир (3S,4S)-1-циклогексил-4-{{5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-

карбонил]амино}пиперидин-3-карбоновой кислоты.

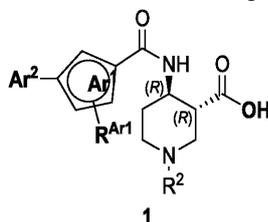
К суспензии гидрохлорида сложного метилового эфира (3S,4S)-4-{{5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил]амино}пиперидин-3-карбоновой кислоты (0.99 г, 2.48 ммоль) в ДХМ (20 мл) при КТ добавляют циклогексанон (0.75 мл, 6.9 ммоль) с последующим добавлением уксусной кислоты (0.44 мл, 7.7 ммоль) и триацетоксиборогидрида натрия (1.58 г, 7.45 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение ночи при КТ. Реакционную смесь разбавляют ДХМ (30 мл) и обрабатывают водн. насыщ. NaHCO_3 дважды (50 мл). Органическую фазу сушат над MgSO_4 и упаривают. Получают сырое указанное в заголовке соединение; ЖХ-МС метод А: $t_R = 0.71$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 448.17$.

4.01: (3S,4S)-1-циклогексил-4-{{5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил]амино}пиперидин-3-карбоновая кислота.

Сложный метиловый эфир (3S,4S)-1-циклогексил-4-{{5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил]амино}пиперидин-3-карбоновой кислоты (1214 мг, 2.71 ммоль) растворяют в ТГФ (14 мл) и добавляют 1М водн. LiOH раствор (6.98 мл, 6.98 ммоль). Смесь перемешивают в течение ночи при КТ. Добавляют 1М водн. HCl раствор (6.98 мл, 6.98 ммоль) и реакционную смесь перемешивают в течение 5 мин. Растворители упаривают с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС метод А: $t_R = 0.66$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 434.06$.

Получение структурных элементов структуры 1, используемых в качестве промежуточных соединений при получении примеров 4.001-4.102.

Следующие карбоновые кислоты получают по аналогии с примером СЭ-4.01:



СЭ-4.02: (3R,4R)-1-циклогексил-4-{{5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил]амино}пиперидин-3-карбоновая кислота.

4.02a: сложный 1-трет-бутиловый, 3-этиловый эфир 4-((R)-1-фенилэтиламино)-5,6-дигидро-2H-пиперидин-1,3-дикарбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с реакцией 4.01a, описанной выше, с использованием сложного 1-трет-бутилового, 3-этилового эфира 4-оксопиперидин-1,3-дикарбоновой кислоты и (R)-(-)- α -метилбензиламина; ЖХ-МС метод А: $t_R = 1.01$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 375.28$.

4.02b: сложный 1-трет-бутиловый, 3-этиловый эфир (3R,4R)-4-(R)-1-фенилэтиламино)пиперидин-1,3-дикарбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с реакцией 4.01b, описанной выше, путем восстановления сложного 1-трет-бутилового, 3-этилового эфира 4-((R)-1-фенилэтиламино)-5,6-дигидро-2H-пиперидин-1,3-дикарбоновой кислоты с помощью смеси борогидрида натрия и изомасляной кислоты с последующей эпимеризацией с использованием этоксида натрия в EtOH и EtOAc ; ЖХ-МС метод А: $t_R = 0.72$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 377.27$.

4.02c: сложный 1-трет-бутиловый, 3-этиловый эфир (3R,4R)-4-амино-пиперидин-1,3-дикарбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с реакцией 4.01c, описанной выше, путем обработки:

сложного 1-трет-бутилового, 3-этилового эфира (3R,4R)-4-(R)-1-фенилэтиламино)пиперидин-1,3-дикарбоновой кислоты палладием на активированном угле (10%) и формиатом аммония в MeOH ; ЖХ-МС метод А: $t_R = 0.52$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 259.22$.

4.02d: сложный 1-трет-бутиловый, 3-этиловый эфир (3R,4R)-4-{{5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил]амино}пиперидин-1,3-дикарбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с реакцией 4.01d путем обработки сложного 1-трет-бутилового, 3-этилового эфира (3R,4R)-4-амино-пиперидин-1,3-дикарбоновой кислоты 5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбоновой кислотой; ЖХ-МС А: $t_R = 0.94$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 466.02$.

4.02e: гидрохлорид сложного метилового эфира (3R,4R)-4-{{5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил]амино}пиперидин-3-карбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с реакцией 4.01 e путем обработки сложного 1-трет-бутилового, 3-этилового эфира (3R,4R)-4-{{5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил]амино}пиперидин-1,3-дикарбоновой кислоты с помощью HCl в диоксане 4М; ЖХ-МС метод А: $t_R = 0.61$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 366.14$.

4.02f: сложный метиловый эфир (3R,4R)-1-циклогексил-4-{{5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил]амино}пиперидин-3-карбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с реакцией 4.01f путем обработки гид-

рохлорида сложного метилового эфира (3R,4R)-4-{{[5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил]амино}пиперидин-3-карбоновой кислоты циклогексаном и триацетоксиборогидридом натрия; ЖХ-МС метод А: $t_R = 0.72$ мин; $[M+H]^+ = 448.19$.

4.02: (3R,4R)-1-циклогексил-4-{{[5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил]амино}пиперидин-3-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с реакцией 4.01 путем обработки сложного метилового эфира (3R,4R)-1-циклогексил-4-{{[5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил]амино}пиперидин-3-карбоновой кислоты с помощью 1М водн. LiOH раствора. ЖХ-МС метод А: $t_R = 0.66$ мин; $[M+H]^+ = 434.07$.

СЭ-4.03: (3S,4S)-1-циклопропилметил-4-{{[5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил]амино}пиперидин-3-карбоновая кислота.

4.03f: сложный метиловый эфир (3S,4S)-1-циклопропилметил-4-{{[5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил]амино}пиперидин-3-карбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с реакцией 4.01f путем обработки гидрохлорида сложного метилового эфира (3S,4S)-4-{{[5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил]амино}пиперидин-3-карбоновой кислоты циклопропанкарбальдегидом и триацетоксиборогидридом натрия; ЖХ-МС метод D: $t_R = 1.02$ мин; $[M+H]^+ = 420.12$.

4.03: (3S,4S)-1-циклопропилметил-4-{{[5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил]амино}пиперидин-3-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с реакцией 4.01 путем обработки сложного метилового эфира (3S,4S)-1-циклопропилметил-4-{{[5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил]амино}пиперидин-3-карбоновой кислоты с помощью 1М водн. LiOH раствора. ЖХ-МС метод D: $t_R = 0.54$ мин; $[M+H]^+ = 405.79$.

СЭ-4.04: (3S,4S)-1-циклопентил-4-{{[5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил]амино}пиперидин-3-карбоновая кислота.

4.04f: сложный метиловый эфир (3S,4S)-1-циклопентил-4-{{[5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил]амино}пиперидин-3-карбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с реакцией 4.01f путем обработки гидрохлорида сложного метилового эфира (3S,4S)-4-{{[5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил]амино}пиперидин-3-карбоновой кислоты циклопентаном и триацетоксиборогидридом натрия; ЖХ-МС метод D: $t_R = 1.04$ мин; $[M+H]^+ = 434.14$.

4.04g: (3S,4S)-1-циклопентил-4-{{[5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил]амино}пиперидин-3-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с реакцией 4.01 путем обработки сложного метилового эфира (3S,4S)-1-циклопентил-4-{{[5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил]амино}пиперидин-3-карбоновой кислоты с помощью 1М водн. LiOH раствора. ЖХ-МС метод D: $t_R = 0.56$ мин; $[M+H]^+ = 420.09$.

СЭ-4.05: (3S,4S)-1-Цианометил-4-{{[5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил]амино}пиперидин-3-карбоновая кислота.

4.05f: сложный этиловый эфир (3S,4S)-1-Цианометил-4-{{[5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил]амино}пиперидин-3-карбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение получают путем обработки гидрохлорида сложного этилового эфира (3S,4S)-4-{{[5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил]амино}пиперидин-3-карбоновой кислоты бромацетонитрилом и DIPEA в EtOH; ЖХ-МС метод А: $t_R = 0.95$ мин; $[M+H]^+ = 419.19$.

4.05: (3S,4S)-1-цианометил-4-{{[5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил]амино}пиперидин-3-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с реакцией 4.01 путем обработки сложного этилового эфира (3S,4S)-1-цианометил-4-{{[5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил]амино}пиперидин-3-карбоновой кислоты с помощью 1 М водн. LiOH раствора. ЖХ-МС метод D: $t_R = 0.81$ мин; $[M+H]^+ = 391.20$.

СЭ-4.06: (3S,4S)-4-{{[5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил]амино}-1-(1-фторциклопропилметил)пиперидин-3-карбоновая кислота.

4.06с: сложный 1-трет-бутиловый, 3-этиловый эфир (3R,4S)-4-амино-пиперидин-1,3-дикарбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с реакцией 4.01с, описанной выше путем обработки:

сложного 1-трет-бутилового, 3-этилового эфира (3R,4S)-4-(R)-1-фенилэтиламино)пиперидин-1,3-дикарбоновой кислоты гидроксидом палладия на активированном угле (20%) и водородом в EtOH при 20 бар и 80°C; ЖХ-МС метод D: $t_R = 0.81$ мин; $[M+H]^+ = 273.21$.

4.06d: сложный 1-трет-бутиловый, 3-этиловый эфир (3S,4S)-4-{{[5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил]амино}пиперидин-1,3-дикарбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с реакцией 4.01d путем обработки

сложного 1-трет-бутилового, 3-этилового эфира (3S,4R)-4-аминопиперидин-1,3-дикарбоновой кислоты 5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбоновой кислотой с последующей эпимеризацией с использованием этоксида натрия в этаноле; ЖХ-МС А: $t_R = 0.96$ мин; $[M+H]^+ = 480.17$.

4.06e: гидрохлорид сложного этилового эфира (3S,4S)-4-{{5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил}амино}пиперидин-3-карбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с реакцией 4.01e путем обработки сложного 1-трет-бутилового, 3-этилового эфира (3S,4S)-4-{{5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил}амино}пиперидин-1,3-дикарбоновой кислоты с помощью HCl в диоксане 4M; ЖХ-МС метод А: $t_R = 0.70$ мин; $[M+H]^+ = 380.18$.

4.06f: сложный этиловый эфир (3S,4S)-4-{{5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил}амино}-1-(1-фторциклопропилметил)пиперидин-3-карбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение получают путем обработки гидрохлорида сложного этилового эфира (3S,4S)-4-{{5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил}амино}пиперидин-3-карбоновой кислоты 1-фторциклопропан-1-карбальдегидом и триацетоксиборогидридом натрия; ЖХ-МС метод А: $t_R = 0.78$ мин; $[M+H]^+ = 452.19$.

4.06: (3S,4S)-4-{{5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил}амино}-1-(1-фторциклопропилметил)пиперидин-3-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с реакцией 4.01 путем обработки сложного этилового эфира (3S,4S)-4-{{5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил}амино}-1-(1-фторциклопропилметил)пиперидин-3-карбоновой кислоты с помощью 1M водн. LiOH раствора. ЖХ-МС метод D: $t_R = 0.69$ мин; $[M+H]^+ = 424.20$.

СЭ-4.07: (3R,4R)-1-циклопропилметил-4-{{5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил}амино}пиперидин-3-карбоновая кислота.

4.07f: сложный метиловый эфир (3R,4R)-1-циклопропилметил-4-{{5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил}амино}пиперидин-3-карбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с реакцией 4.01f путем обработки гидрохлорида сложного метилового эфира (3R,4R)-4-{{5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил}амино}пиперидин-3-карбоновой кислоты циклопропанкарбальдегидом и триацетоксиборогидридом натрия; ЖХ-МС метод А: $t_R = 0.7$ мин; $[M+H]^+ = 420.14$.

4.07: (3R,4R)-1-циклопропилметил-4-{{5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил}амино}пиперидин-3-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с реакцией 4.01 путем обработки сложного метилового эфира (3R,4R)-1-циклопропилметил-4-{{5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил}амино}пиперидин-3-карбоновой кислоты с помощью 1M водн. LiOH раствора. ЖХ-МС метод А: $t_R = 0.64$ мин; $[M+H]^+ = 406.06$.

СЭ-4.08 (3S,4S)-1-циклобутил-4-{{5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил}амино}пиперидин-3-карбоновая кислота.

4.08f: сложный метиловый эфир (3S,4S)-1-циклобутил-4-{{5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил}амино}пиперидин-3-карбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с реакцией 4.01f путем обработки гидрохлорида сложного метилового эфира (3S,4S)-4-{{5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил}амино}пиперидин-3-карбоновой кислоты циклобутаном и триацетоксиборогидридом натрия; ЖХ-МС метод А: $t_R = 0.76$ мин; $[M+H]^+ = 420.21$.

4.08: (3S,4S)-1-циклобутил-4-{{5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил}амино}пиперидин-3-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с реакцией 4.01g путем обработки сложного метилового эфира (3S,4S)-1-циклобутил-4-{{5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил}амино}пиперидин-3-карбоновой кислоты с помощью 1M водн. LiOH раствора. ЖХ-МС метод А: $t_R = 0.64$ мин; $[M+H]^+ = 406.33$.

СЭ-4.09 (3R,4R)-1-циклобутил-4-{{5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил}амино}пиперидин-3-карбоновая кислота.

4.09f: сложный метиловый эфир (3R,4R)-1-циклобутил-4-{{5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил}амино}пиперидин-3-карбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с реакцией 4.01f путем обработки гидрохлорида сложного метилового эфира (3R,4R)-4-{{5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил}амино}пиперидин-3-карбоновой кислоты циклобутаном и триацетоксиборогидридом натрия; ЖХ-МС метод А: $t_R = 0.77$ мин; $[M+H]^+ = 419.83$.

4.09: (3R,4R)-1-циклобутил-4-{{5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил}амино}пиперидин-3-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с реакцией 4.01g путем обработки сложного метилового эфира (3R,4R)-1-циклобутил-4-{{5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил}амино}пиперидин-3-карбоновой кислоты с помощью 1M водн. LiOH раствора. ЖХ-МС метод А: $t_R = 0.69$

мин; $[M+H]^+ = 406.22$.

СЭ-4.10: (3S,4S)-4-{{5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил}амино}-1-этил-пиперидин-3-карбоновая кислота.

4.10f: сложный метиловый эфир (3S,4S)-4-{{5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил}амино}-1-этил-пиперидин-3-карбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с реакцией 4.01f путем обработки гидрохлорида сложного метилового эфира (3S,4S)-4-{{5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил}амино}пиперидин-3-карбоновой кислоты ацетальдегидом и триацетоксиборогидридом натрия; ЖХ-МС метод А: $t_R = 0.66$ мин; $[M+H]^+ = 394.35$.

4.10: (3S,4S)-4-{{5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил}амино}-1-этил-пиперидин-3-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с реакцией 4.01g путем обработки сложного метилового эфира (3S,4S)-1-циклобутил-4-{{5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил}амино}пиперидин-3-карбоновой кислоты с помощью 1М водн. LiOH раствора. ЖХ-МС метод А: $t_R = 0.62$ мин; $[M+H]^+ = 380.96$.

СЭ-4.11: рац-(3R*,4R*)-1-трет-бутил-4-{{5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил}амино}пиперидин-3-карбоновая кислота.

4.11a: сложный метиловый эфир 4-амино-1-трет-бутил-1,2,5,6-тетрагидро-пиридин-3-карбоновой кислоты.

Раствор LiHMDS 1М в ТГФ (6.73 мл, 6.73 ммоль, 1.1 экв.) добавляют по каплям при -78°C к раствору 1-трет-бутилпиперидин-4-она (1000 мг, 6.12 ммоль) в ТГФ (10 мл) в атмосфере аргона. Смесь перемешивают при этой температуре в течение 1 ч. Затем добавляют метилцианоформиат (0.486 мл, 6.12 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при -78°C в течение 1 ч. Добавляют MeOH (30 мл) при -78°C , с последующим добавлением ацетата аммония (4813 мг, 61.2 ммоль). Смесь перемешивают при этой температуре в течение 15 минут и затем позволяют нагреться до КТ и перемешивают в течение 18 ч. Растворители упаривают при пониженном давлении. Остаток вносят в ДХМ (25 мл) и промывают насыщ. водн. NaHCO_3 (25 мл). Водн. фазу экстрагируют дважды ДХМ (2×25 мл). Органическую фазу промывают соляным раствором (25 мл). Объединенные органические слои сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют с получением сырого указанного в заголовке соединения в виде желтоватого масла; ЖХ-МС метод А: $t_R = 0.43$ мин; $[M+H]^+ = 213.46$.

4.11b: рац-[R*,R*]-метил-4-амино-1-(трет-бутил)пиперидин-3-карбоксилат и рац-[R*,S*]-метил 4-амино-1-(трет-бутил)пиперидин-3-карбоксилат.

Раствор сложного метилового эфира 4-амино-1-трет-бутил-1,2,5,6-тетрагидро-пиридин-3-карбоновой кислоты (1.29 г, 6.12 ммоль) в метаноле (10 мл) обрабатывают NaNH_3CN (774 мг, 12.3 ммоль) и AcOH (1.06 мл, 9.25 ммоль) при 0°C . Затем реакционной смеси дают нагреться до КТ. Реакционную смесь перемешивают при 50°C в течение 1 ч. Добавляют NaNH_3CN (387 мг, 6.15 ммоль, 1 экв.) и реакционную смесь нагревают при 50°C в течение 18 ч. MeOH упаривают при пониженном давлении и остаток вносят в ДХМ (20 мл) и промывают насыщ. водн. NaHCO_3 (20 мл). Водн. фазы экстрагируют дважды (2×15 мл) ДХМ и органические фазы объединяют, сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением сырого указанного в заголовке продукта в виде желтоватого масла; ЖХ-МС метод А: $t_R = 0.21$ мин; $[M+H]^+ = 215.34$.

4.11c: сложный метиловый эфир рац-(3R*,4R*)-1-трет-бутил-4-{{5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил}амино}пиперидин-3-карбоновой кислоты.

Раствор рац-[R*,R*]-метил 4-амино-1-(трет-бутил)пиперидин-3-карбоксилата и рац-[R*,S*]-метил 4-амино-1-(трет-бутил)пиперидин-3-карбоксилата (659 мг, 3.08 ммоль) в ДХМ (5 мл), обрабатывают 5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбоновой кислотой (714 мг, 3.08 ммоль), NATU (2338 мг, 3.08 ммоль), и DIPEA (0.526 мл, 3.08 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при КТ в течение 1 ч 30 мин. ДХМ (10 мл) и насыщ. водн. NaHCO_3 раствор (10 мл) добавляют к смеси. Органическую фазу отделяют, водн. фазу экстрагируют ДХМ (2×10 мл), объединенные органические фазы сушат над MgSO_4 , фильтруют и упаривают. Сырой продукт очищают с помощью преп. ЖХ-МС, используя метод Е с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла; ЖХ-МС метод А: $t_R = 0.71$ мин; $[M+H]^+ = 422.33$.

4.11: рац-(3R*,4R*)-1-трет-бутил-4-{{5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил}амино}пиперидин-3-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с реакцией 4.01g путем обработки сложного метилового эфира рац-(3R*,4R*)-1-трет-бутил-4-{{5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил}амино}пиперидин-3-карбоновой кислоты с помощью 1М водн. LiOH раствора. ЖХ-МС метод А: $t_R = 0.64$ мин; $[M+H]^+ = 408.35$.

Пример 4.001. (1-Метилциклопропил)амид (3S,4S)-1-циклогексил-4-{{5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил}амино}пиперидин-3-карбоновой кислоты.

К раствору (3S,4S)-1-циклогексил-4-{{5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил}амино}пиперидин-3-карбоновой кислоты (21.7 мг, 0.05 ммоль) в ДМФА (0.55 мл) добавляют гидрохлорид 1-

метилциклопропан-1-амин (11.3 мг, 0.1 ммоль). Затем добавляют DIPEA (0.028 мл, 0.16 ммоль) с последующим добавлением NATU (20 мг, 0.052 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение ночи при КТ. Сырую смесь непосредственно очищают с помощью преп. ЖХ-МС, используя метод Е. ЖХ-МС метод D: $t_R = 0.66$ мин; $[M+H]^+$ = 487.2.

Соединения примеров 4.001-4.102, перечисленных в табл.4 ниже получают путем применения одной из вышеуказанных общих методик А, В или С к структурным элементам СЭ-4.01-СЭ-4.11 в сочетании с коммерчески доступными аминами или амином СЭ-9.01 общей структуры 2. Энантимерно чистые соединения получают, используя один из вышеуказанных методов хиральной препаративной хроматографии.

Таблица 4. Справочные примеры 4.002-4.102

Справочный Пример №	Название вещества	КК ЖХ-МС	
		t_R (мин)	Обнаруженная масса $[M+H]^+$
4.001	(1-метил-циклопропил)-амид (3S,4S)-1-циклогексил-4- $\{[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино\}$ -пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.66	487.2
4.002	(2-метокси-1,1-диметил-этил)-амид (3S,4S)-1-циклогексил-4- $\{[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино\}$ -пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.71	519.2
4.003	(3-метокси-1,1-диметил-пропил)-амид (3S,4S)-1-циклогексил-4- $\{[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино\}$ -пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.72	533.4
4.004	[1-(5-фтор-пиридин-2-ил)-циклопропил]-амид (3S,4S)-1-циклогексил-4- $\{[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино\}$ -пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.72	568.1
4.005	диметиламид (3S,4S)-1-циклогексил-4- $\{[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино\}$ -пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.63	461
4.006	(1-метил-циклобутил)-амид (3S,4S)-1-циклогексил-4- $\{[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино\}$ -пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.73	501.3
4.007	((1RS)-1-[1,2,4]оксадиазол-3-ил-этил)-амид (3S,4S)-1-циклогексил-4- $\{[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино\}$ -пиперидин-3-карбоновой кислоты (смесь изомеров)	0.63	529.3
4.008	[(1RS)-1-(5-фтор-пиридин-2-ил)-этил]-амид (3S,4S)-1-циклогексил-4- $\{[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино\}$ -пиперидин-3-карбоновой кислоты (смесь изомеров)	0.71	556.3

4.009	((R)-1-циклобутил-этил)-амид (3R,4R)-1-циклогексил-4- {[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}- пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.76	515.2
4.010	((R)-1-фенил-этил)-амид (3S,4S)-1-циклогексил-4- {[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}- пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.77	537.4
4.011	((S)-2-гидрокси-1-фенил-этил)-амид (3S,4S)-1- циклогексил-4- {[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3- карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.67	553.4
4.012	бензиламид (3S,4S)-1-циклогексил-4- {[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3- карбоновой кислоты	0.72	523.4
4.013	((1RS)-2-гидрокси-1-пиридин-2-ил-этил)-амид (3S,4S)-1- циклогексил-4- {[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3- карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты (смесь изомеров)	0.58	554.2
4.014	((R)-1-циклобутил-этил)-амид (3S,4S)-1-циклогексил-4- {[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}- пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.77	515.2
4.015	трет-бутиламид (3R,4R)-1-циклогексил-4- {[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}- пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.73	489
4.016	(1-метил-циклобутил)-амид (3R,4R)-1-циклогексил-4- {[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}- пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.73	501.3
4.017	амид (3R,4R)-1-циклогексил-4- {[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.56	433.3
4.018	(1-метил-циклопропил)-амид (3R,4R)-1-циклогексил-4- {[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}- пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.66	487
4.019	(циано-диметил-метил)-амид (3R,4R)-1-циклогексил-4- {[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}- пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.65	500.3
4.020	((S)-2-гидрокси-1-фенил-этил)-амид (3R,4R)-1- циклогексил-4- {[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3- карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.67	553.4
4.021	((R)-2-гидрокси-1-фенил-этил)-амид (3R,4R)-1- циклогексил-4- {[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3- карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.68	553.3
4.022	((R)-1-фенил-этил)-амид (3R,4R)-1-циклогексил-4- {[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}- пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.75	537.4
4.023	[(1RS)-1-(2H-пиразол-3-ил)-этил]-амид (3S,4S)-1- циклопропилметил-4- {[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол- 3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты (смесь изомеров)	0.55	499.1
4.024	((R)-1-пиридин-3-ил-этил)-амид (3S,4S)-1- циклопропилметил-4- {[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол- 3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.49	510.1
4.025	(1-пиримидин-2-ил-циклопропил)-амид (3R,4R)-1- циклопропилметил-4- {[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол- 3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.61	523.3
4.026	(1-пиридин-4-ил-циклопропил)-амид (3S,4S)-1- циклопентил-4- {[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3- карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.43	536.1

4.027	(1-пиридин-4-ил-циклопропил)-амид (3S,4S)-1-циклопропилметил-4-{[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.41	522.1
4.028	(1-пиридин-2-ил-циклопропил)-амид (3S,4S)-1-циклопентил-4-{[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.61	536.1
4.029	(1-пиримидин-2-ил-циклопропил)-амид (3S,4S)-1-циклопентил-4-{[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.62	537.3
4.030	(1-метил-1-пиридин-2-ил-этил)-амид (3S,4S)-1-циклопентил-4-{[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.63	538.2
4.031	(1-пиридин-2-ил-циклопропил)-амид (3S,4S)-1-циклопропилметил-4-{[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.59	522.1
4.032	(1-пиримидин-2-ил-циклопропил)-амид (3S,4S)-1-циклопропилметил-4-{[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.61	523.1
4.033	(1-метил-1-пиридин-2-ил-этил)-амид (3S,4S)-1-циклопропилметил-4-{[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.61	524.1
4.034	[1-метил-1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-этил]-амид (3S,4S)-1-циклопентил-4-{[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.64	541.1
4.035	[1-метил-1-(5-метил-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-этил]-амид (3S,4S)-1-циклопентил-4-{[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.65	543.1
4.036	бициклопропил-1-иламид (3S,4S)-1-циклопентил-4-{[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.69	499.3
4.037	[(1RS)-1-(тетрагидрофуран-2-ил)-этил]-амид (3S,4S)-1-циклопентил-4-{[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты (смесь изомеров)	0.65	517.4
4.038	[(1RS)-1-(1H-[1,2,4]триазол-3-ил)-этил]-амид (3S,4S)-1-циклопентил-4-{[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты (смесь изомеров)	0.55	514
4.039	((1RS)-1-метил-проп-2-инил)-амид (3S,4S)-1-циклопентил-4-{[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты (смесь изомеров)	0.63	471.3
4.04	((1RS)-1-изоксазол-3-ил-этил)-амид (3S,4S)-1-циклопентил-4-{[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты (смесь изомеров)	0.63	514.3
4.041	[(1RS)-1-(2H-пиразол-3-ил)-этил]-амид (3S,4S)-1-циклопентил-4-{[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты (смесь изомеров)	0.56	513.1
4.042	((R)-1-пиридин-3-ил-этил)-амид (3S,4S)-1-циклопентил-4-{[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.5	524.1

4.043	[1-метил-1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-этил]-амид (3S,4S)-1-циклопропилметил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.63	527.2
4.044	[1-метил-1-(5-метил-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-этил]-амид (3S,4S)-1-циклопропилметил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.64	529.1
4.045	бициклопропил-1-иламид (3S,4S)-1-циклопропилметил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.67	485.3
4.046	[(1RS)-1-(тетрагидрофуран-2-ил)-этил]-амид (3S,4S)-1-циклопропилметил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты (смесь изомеров)	0.64	503.3
4.047	[(1RS)-1-(1H-[1,2,4]триазол-3-ил)-этил]-амид (3S,4S)-1-циклопропилметил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты (смесь изомеров)	0.53	500.1
4.048	((1RS)-1-метил-проп-2-инил)-амид (3S,4S)-1-циклопропилметил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты (смесь изомеров)	0.62	457.3
4.049	((1RS)-1-изоксазол-3-ил-этил)-амид (3S,4S)-1-циклопропилметил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты (смесь изомеров)	0.61	500.3
4.050	[1-(1-окси-пиридин-2-ил)-циклопропил]-амид (3S,4S)-1-циклопропилметил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.6	538.4
4.051	(1-пиримидин-2-ил-циклопропил)-амид (3S,4S)-1-Циано метил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.9	508.3
4.052	(1-пиримидин-2-ил-циклопропил)-амид (3S,4S)-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-1-(1-фтор-циклопропилметил)-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.6	541
4.053	(1-фенил-циклопропил)-амид (3S,4S)-1-циклопропилметил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.7	521.4
4.054	[1-(3-фтор-пиридин-2-ил)-циклопропил]-амид (3S,4S)-1-циклопропилметил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.7	540.2
4.055	(1-пиримидин-4-ил-циклопропил)-амид (3S,4S)-1-циклопропилметил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.6	523.2
4.056	сложный этиловый эфир 1-[(3S,4S)-1-циклопропилметил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбонил]-амино]-циклопропанкарбоновой кислоты	0.7	517.4
4.057	(1-фенил-циклобутил)-амид (3S,4S)-1-циклопропилметил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.8	535.1
4.058	бензил-(2-фтор-этил)-амид (3S,4S)-1-циклопропилметил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.8	541.4

4.059	[1-(3-метокси-фенил)-циклопропил]-амид (3S,4S)-1-циклопропилметил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил}-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.7	551.1
4.060	[1-(2-трифторметил-фенил)-циклопропил]-амид (3S,4S)-1-циклопропилметил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил}-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.8	589.4
4.061	[1-(2-фтор-фенил)-циклопропил]-амид (3S,4S)-1-циклопропилметил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил}-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.7	539.1
4.062	[1-(4-фтор-фенил)-циклопропил]-амид (3S,4S)-1-циклопропилметил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил}-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.0	539
4.063	[1-(3-фтор-фенил)-циклопропил]-амид (3S,4S)-1-циклопропилметил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил}-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.7	539
4.064	(6-метил-пиридин-2-илметил)-амид (3S,4S)-1-циклопропилметил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил}-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.5	510
4.065	[2-(2-хлор-фенил)-этил]-амид (3S,4S)-1-циклопропилметил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил}-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.86	543.2
4.066	диэтиламид (3S,4S)-1-циклопропилметил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил}-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.7	461
4.067a	[(3S,4S)-1-циклопропилметил-3-((R)-2-фенил-азетидин-1-карбонил)-пиперидин-4-ил]-амид 5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбоновой кислоты и [(3S,4S)-1-циклопропилметил-3-((S)-2-фенил-азетидин-1-карбонил)-пиперидин-4-ил]-амид ли 5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбоновой кислоты (элюирующий первым эфир)	0.7	521.1
4.067b	[(3S,4S)-1-циклопропилметил-3-((R)-2-фенил-азетидин-1-карбонил)-пиперидин-4-ил]-амид 5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбоновой кислоты или [(3S,4S)-1-циклопропилметил-3-((S)-2-фенил-азетидин-1-карбонил)-пиперидин-4-ил]-амид 5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбоновой кислоты (элюирующий вторым эфир)	0.7	521.1
4.068	[1-(3-хлор-фенил)-циклопропил]-амид (3S,4S)-1-циклопропилметил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил}-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.8	555
4.069	метокси-метил-амид (3R,4R)-1-циклопропилметил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил}-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.6	449.2
4.070	[1-(4-метил-тиазол-2-ил)-циклобутил]-амид (3S,4S)-1-циклопропилметил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил}-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.7	556.1
4.071	диэтиламид (3R,4R)-1-циклопропилметил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил}-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.7	461.1
4.072	[(R,S)-1-(2-метокси-фенил)-этил]-амид (3S,4S)-1-циклопропилметил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил}-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.7	539.4

4.072a	[(R)-1-(2-метокси-фенил)-этил]-амид (3S,4S)-1-циклопропилметил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил}-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты или [(S)-1-(2-метокси-фенил)-этил]-амид (3S,4S)-1-циклопропилметил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил}-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты (элюирующий первым эпитмер)	0.8	539.4
4.073	сложный этиловый эфир (R,S)-[[(3S,4S)-1-циклопропилметил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил}-амино}-пиперидин-3-карбонил]-амино]-фенил-уксусной кислоты	0.8	567.2
4.074	[1-(2-метокси-фенил)-циклопропил]-амид (3S,4S)-1-циклопропилметил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил}-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.8	551
4.075	[(R)-1-(3-бром-фенил)-этил]-амид (3S,4S)-1-циклопропилметил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил}-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.8	587.1
4.076	[1-(2-гидрокси-фенил)-циклопропил]-амид (3S,4S)-1-циклопропилметил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил}-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.7	537
4.077	[1-(1-окси-пиримидин-2-ил)-циклопропил]-амид (3S,4S)-1-циклопропилметил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил}-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	1.0	539.4
4.078	[(3S,4S)-1-циклопропилметил-3-((R,S)-2-пиримидин-2-ил-пирролидин-1-карбонил)-пиперидин-4-ил]-амид 5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбоновой кислоты	0.6	537
4.078b	[(3S,4S)-1-циклопропилметил-3-((R)-2-пиримидин-2-ил-пирролидин-1-карбонил)-пиперидин-4-ил]-амид 5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбоновой кислоты или [(3S,4S)-1-циклопропилметил-3-((S)-2-пиримидин-2-ил-пирролидин-1-карбонил)-пиперидин-4-ил]-амид 5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбоновой кислоты (элюирующий вторым эпитмер)	0.6	537.4
4.079a	[(3S,4S)-1-циклопропилметил-3-((R)-2-пиримидин-2-ил-азетидин-1-карбонил)-пиперидин-4-ил]-амид 5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбоновой кислоты или [(3S,4S)-1-циклопропилметил-3-((S)-2-пиримидин-2-ил-азетидин-1-карбонил)-пиперидин-4-ил]-амид 5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбоновой кислоты (элюирующий первым эпитмер)	0.6	523.4
4.079b	[(3S,4S)-1-циклопропилметил-3-((R)-2-пиримидин-2-ил-азетидин-1-карбонил)-пиперидин-4-ил]-амид 5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбоновой кислоты или [(3S,4S)-1-циклопропилметил-3-((S)-2-пиримидин-2-ил-азетидин-1-карбонил)-пиперидин-4-ил]-амид 5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбоновой кислоты (элюирующий вторым эпитмер)	0.6	523
4.080	((R,S)-1-пиримидин-2-ил-этил)-амид (3S,4S)-1-циклопропилметил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил}-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.6	511.1

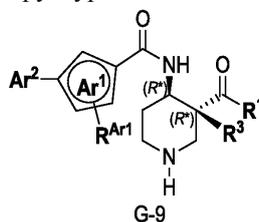
4.080a	((R)-1-пиримидин-2-ил-этил)-амид (3S,4S)-1-циклопропилметил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил}-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты или ((S)-1-пиримидин-2-ил-этил)-амид (3S,4S)-1-циклопропилметил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил}-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты (элюирующий первым эписмер)	0.6	511
4.080b	((R)-1-пиримидин-2-ил-этил)-амид (3S,4S)-1-циклопропилметил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил}-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты или ((S)-1-пиримидин-2-ил-этил)-амид (3S,4S)-1-циклопропилметил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил}-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты (элюирующий вторым эписмер)	0.6	511.4
4.081	(1-пиримидин-5-ил-циклопропил)-амид (3S,4S)-1-циклопропилметил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил}-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.6	523.1
4.082	[1-(3-фтор-пиридин-2-ил)-циклопропил]-амид (3S,4S)-1-циклобутил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил}-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.6	540.4
4.083	(1-метил-1-пиримидин-2-ил-этил)-амид (3S,4S)-1-циклобутил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил}-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.6	525.1
4.084	((R,S)-1-пиримидин-2-ил-этил)-амид (3S,4S)-1-циклобутил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил}-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.6	511
4.084b	((R)-1-пиримидин-2-ил-этил)-амид (3S,4S)-1-циклобутил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил}-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты или ((S)-1-пиримидин-2-ил-этил)-амид (3S,4S)-1-циклобутил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил}-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты (элюирующий вторым эписмер)	0.6	511
4.085	(3-бензил-оксетан-3-ил)-амид (3R,4R)-1-циклобутил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил}-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.7	551.1
4.086	[2-метил-2-(3-метил-пиридин-2-ил)-пропил]-амид (3R,4R)-1-циклобутил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил}-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.6	552
4.087	(2-метил-2-пиридин-2-ил-пропил)-амид (3R,4R)-1-циклобутил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил}-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.6	538.1
4.088	(1-о-толил-циклопропил)-амид (3S,4S)-1-циклобутил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил}-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.8	535
4.089	[3-(4-фтор-фенил)-оксетан-3-ил]-амид (3R,4R)-1-циклобутил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил}-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.7	555.1
4.090	(3-фенил-оксетан-3-илметил)-амид (3R,4R)-1-циклобутил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил}-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.7	551
4.091	[2-(2-хлор-фенил)-2-метил-пропил]-амид (3R,4R)-1-циклобутил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил}-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.8	571.3

4.092	[1-(4-хлор-фенил)-циклопропилметил]-амид (3R,4R)-1-циклобутил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.8	569.4
4.093	(1-пиримидин-2-ил-циклопропилметил)-амид (3R,4R)-1-циклобутил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.6	536
4.094	[3-(3-хлор-фенил)-оксетан-3-ил]-амид (3R,4R)-1-циклобутил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.7	571.1
4.095	[(R)-1-(6-метил-пиримидин-2-ил)-этил]-амид (3S,4S)-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-1-этил-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.5	498
4.096	(1-метил-1-пиримидин-2-ил-этил)-амид (3S,4S)-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-1-этил-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.6	499
4.097	[3-(3-хлор-фенил)-оксетан-3-ил]-амид (3S,4S)-1-циклобутил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.7	571.4
4.098	[(R,S)-1-(3-фтор-пиримидин-2-ил)-этил]-амид (3S,4S)-1-циклобутил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.6	528
4.098a	[(R)-1-(3-фтор-пиримидин-2-ил)-этил]-амид (3S,4S)-1-циклобутил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты или [(S)-1-(3-фтор-пиримидин-2-ил)-этил]-амид (3S,4S)-1-циклобутил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты (элюирующий вторым энимер)	0.6	528
4.099	(пиримидин-2-илметил)-амид (3R,4R)-1-циклопропилметил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.5	497.2
4.100	(пиримидин-2-илметил)-амид (3S,4S)-1-циклопропилметил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.5	497
4.101	(1-пиримидин-2-ил-циклопропил)-амид рац-(3R*,4R*)-1-трет-бутил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.6	525.4
4.101a	(1-пиримидин-2-ил-циклопропил)-амид (3R*,4R*)-1-трет-бутил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты (энантномер 1)	0.6	525
4.101b	(1-пиримидин-2-ил-циклопропил)-амид (3R*,4R*)-1-трет-бутил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты (энантномер 2)	0.6	525
4.102	(1-метил-1-пиримидин-2-ил-этил)-амид (3S,4S)-1-циклопропилметил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.6	525

Общий метод G для синтеза пиперидинов формулы (I) или (I_D).

Структурные элементы.

Получение структурных элементов структуры G-9



СЭ-5.01: диметиламид рац-(3R*,4R*)-4-{{5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил]амино}-3-метилпиперидин-3-карбоновой кислоты.

5.01a: сложный 1-трет-бутиловый, 3-этиловый эфир 3-метил-4-оксо-пиперидин-1,3-дикарбоновой кислоты.

Смесь сложного 1-трет-бутилового, 3-этилового эфира 4-оксо-пиперидин-1,3-дикарбоновой кислоты (1 г, 4 ммоль), карбоната калия (1.1 г, 8 ммоль) и йодметана (1.13 г, 8 ммоль) в ацетоне (12 мл) нагревают с обратным холодильником в течение 7 ч. Затем смесь охлаждают до КТ и фильтруют через пористый фильтр. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде желтоватого масла. ЖХ-МС метод А: $t_R = 0.78$ мин; $[M+H]^+ = 272.21$.

5.01b: сложный 1-трет-бутиловый, 3-этиловый эфир 4-бензиламино-3-метил-3,6-дигидро-2H-пиримидин-1,3-дикарбоновой кислоты.

Раствор сложного 1-трет-бутилового, 3-этилового эфира 3-метил-4-оксо-пиперидин-1,3-дикарбо-

новой кислоты (1.02 г, 3.78 ммоль) в толуоле (30 мл) обрабатывают бензиламином (0.51 г, 4.76 ммоль) и моногидратом *p*-толуолсульфоновой кислоты (36 мг). Полученную в результате смесь нагревают с обратным холодильником в течение 2 ч с помощью конденсатора Дина-Старка. Реакционную смесь экстрагируют трижды водн. насыщ. NaHCO_3 . Органическую фазу собирают, сушат над MgSO_4 , фильтруют и растворители упаривают с получением сырого продукта в виде желтого масла.

5.01c: сложный 1-трет-бутиловый, 3-этиловый эфир рац-(3R*,4R*)-4-бензиламино-3-метилпиперидин-1,3-дикарбоновой кислоты.

Сырой сложный 1-трет-бутиловый, 3-этиловый эфир бензиламино-3-метил-3,6-дигидро-2H-пиперидин-1,3-дикарбоновой кислоты (1.23 г, 3.3 ммоль) растворяют в MeCN (15 мл) и охлаждают до 0°C. Добавляют AcOH (0.38 мл, 6.6 ммоль). Триацетоксиборогидрид натрия (3.84 г, 18.1 ммоль) добавляют порциями. Полученную в результате смесь перемешивают при 0°C в течение 30 мин и при КТ в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток растворяют в ДХМ (50 мл) и медленно добавляют насыщ. водн. раствор карбоната натрия (50 мл). Органический слой отделяют, водн. фазу снова экстрагируют ДХМ (50 мл) и объединенные органические слои промывают соляным раствором (50 мл), сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и упаривают. Два диастереомера разделяют, используя колоночную хроматографию с силикагелем. Упаривание нижней фракции дает трансизомер, как показано исследованием 2D- и NOE ЯМР, в виде бесцветного масла. ЖХ-МС метод А: $t_R = 0.67$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 363.22$.

5.01d: сложный 1-трет-бутиловый, 3-этиловый эфир рац-(3R*,4R*)-4-амино-3-метилпиперидин-1,3-дикарбоновой кислоты.

Сухой Pd на активированном угле 10% (27 мг, 0.0254 ммоль) добавляют к раствору сложного 1-трет-бутилового, 3-этилового эфира рац-(3R*,4R*)-4-бензиламино-3-метилпиперидин-1,3-дикарбоновой кислоты (0.3 г, 0.84 ммоль) в MeOH (12 мл). После дегазирования реакционной колбы, смесь гидрируют в течение 1 ч при окрежающей температуры. Реакционную смесь фильтруют для удаления катализатора, и затем концентрируют с получением сырого продукта в виде желтого масла. ЖХ-МС метод А: $t_R = 0.53$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 273.22$.

5.01e: сложный 1-трет-бутиловый, 3-этиловый эфир рац-(3R*,4R*)-4-{{5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил}амино 1-3-метилпиперидин-1,3-дикарбоновой кислоты.

К раствору сложного 1-трет-бутилового, 3-этилового эфира рац-(3R*,4R*)-4-амино-3-метилпиперидин-1,3-дикарбоновой кислоты (225 мг, 0.83 ммоль) в ДМФА (5 мл) при КТ добавляют 5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбоновую кислоту (205 мг, 0.91 ммоль). Затем добавляют DIPEA (0.283 мл, 1.65 ммоль) с последующим добавлением NATU (346 мг, 0.91 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение ночи при КТ. Сырую смесь очищают с помощью преп. ЖХ-МС в основных условиях. Указанное в заголовке соединение получают в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХ-МС метод А: $t_R = 1.01$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 480.14$.

5.01 f: сложный 1-трет-бутиловый эфир рац-(3R*,4R*)-4-{{5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил}амино 1-3-метилпиперидин-1,3-дикарбоновой кислоты.

Сложный 1-трет-бутиловый, 3-этиловый эфир рац-(3R*,4R*)-4-{{5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил}амино}-3-метилпиперидин-1,3-дикарбоновой кислоты (240 мг, 0.5 ммоль) растворяют в ТГФ (4 мл) при КТ. Затем добавляют водн. 1M LiOH раствора (4 мл, 4 ммоль) и смесь перемешивают при КТ в течение 72 ч. Реакционную смесь подкисляют с помощью 1M HCl раствора (5 мл). Полученную в результате суспензию экстрагируют дважды ДХМ (10 мл). Органический слой сушат над MgSO_4 и упаривают. Указанное в заголовке соединение получают в виде грязно-белого твердого вещества; ЖХ-МС метод А: $t_R = 0.91$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 465.91$.

5.01 g: сложный трет-бутиловый эфир рац-(3R*,4R*)-4-{{5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил}амино}-3-диметилкарбамоил-3-метилпиперидин-1-карбоновой кислоты.

Раствор сложного 1-трет-бутилового эфира рац-(3R*,4R*)-4-{{5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил}амино}-3-метилпиперидин-1,3-дикарбоновой кислоты (200 мг, 0.43 ммоль) в ДМФА (6 мл) обрабатывают 2M раствором диметиламина в ТГФ (0.277 мл, 0.554 ммоль) и DIPEA (0.158 мл, 0.924 ммоль). Затем добавляют NATU (193 мг, 0.508 ммоль) и реакционную смесь перемешивают в течение ночи. ДМФА упаривают и сырой продукт вносят в ДХМ (10 мл) и экстрагируют трижды NaHCO_3 насыщ. раствором (10 мл). Объединенные органические слои промывают соляным раствором (20 мл), сушат над сульфатом натрия, фильтруют и упаривают с получением продукта в виде бледно-оранжевого масла, который используют как сырой продукт на следующей стадии. ЖХ-МС метод А: $t_R = 0.97$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 493.11$.

5.01h: диметиламид рац-(3R*,4R*)-4-{{5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил}амино}-3-метилпиперидин-3-карбоновой кислоты.

Сложный трет-бутиловый эфир рац-(3R*,4R*)-4-{{5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил}амино}-3-диметилкарбамоил-3-метилпиперидин-1-карбоновой кислоты (135 мг, 0.27 ммоль) растворяют в MeOH (5 мл) при КТ. Добавляют 4M раствора HCl в диоксане (0.068 мл, 0.274 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при КТ в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрируют, растворяют в ДХМ (10

мл) и обрабатывают водн. насыщ. NaHCO_3 (10 мл).

Органический слой отделяют и води, фазу экстрагируют дважды ДХМ (2×10 мл). Объединенные органические слои сушат над MgSO_4 и упаривают. Получают сырое указанное в заголовке соединение; ЖХ-МС А: $t_R = 0.64$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 393.15$.

Получение структурных элементов замещенных пиперидинов структуры 1, используемых в качестве промежуточных соединений при получении примеров 5.002.

По аналогии с примером СЭ-5.01 получают следующие амиды:

СЭ-5.02 ((R)-1-пиридин-2-ил-этил)амид (3R*,4R*)-4-{[5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил]амино}-3-метилпиперидин-3-карбоновой кислоты.

5.02a: сложный трет-бутиловый эфир (3R*,4R*)-4-{[5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил]амино}-3-метил-3-((R)-1-пиридин-2-ил-этилкарбамоил)пиперидин-1-карбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с реакцией 5.01 г, описанной выше, с использованием сложного 1-трет-бутилового эфира рац-(3R*,4R*)-4-{[5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил]амино}-3-метилпиперидин-1,3-дикарбоновой кислоты и ((R)-1-пиридин-2-ил-этил)амин; ЖХ-МС метод А: $t_R = 0.78$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 570.12$.

5.02: ((R)-1-пиридин-2-ил-этил)амид (3R*,4R*)-4-{[5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил]амино}-3-метилпиперидин-3-карбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с реакцией 5.01 h, описанной выше, путем обработки сложного трет-бутилового эфира (3R*,4R*)-4-{[5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил]амино}-3-метил-3-((R)-1-пиридин-2-ил-этилкарбамоил)пиперидин-1-карбоновой кислоты с помощью 4М HCl в диоксане; ЖХ-МС метод А: $t_R = 0.56$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 470.09$.

Пример 5.001: ((R)-1-пиридин-2-ил-этил)амид (3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{[5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил]амино}-3-метилпиперидин-3-карбоновой кислоты.

Раствор ((R)-1-пиридин-2-ил-этил)амида рац-(3R*,4R*)-4-{[5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил]амино}-3-метилпиперидин-3-карбоновой кислоты, циклогексанона (0.046 мл, 0.45 ммоль) и AcOH (0.032 мл, 0.56 ммоль) в ДХМ (5 мл) при КТ обрабатывают триацетоксиборогидридом натрия (149 мг, 0.67 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение ночи при КТ.

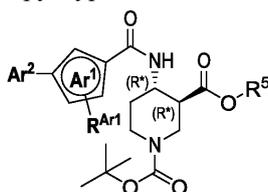
Реакционную смесь разбавляют ДХМ (5 мл) и промывают водн. насыщ. NaHCO_3 (10 мл). Органический слой сушат над MgSO_4 и упаривают. Сырой остаток очищают с помощью преп. ЖХ-МС в основных условиях. Указанное в заголовке соединение получают в виде бесцветного порошка. ЖХ-МС метод А: $t_R = 0.69$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 552.15$.

Пример 5.002. Диметиламид рац-(3R*,4R*)-1-циклогексил-4-{[5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил]амино}-3-метилпиперидин-3-карбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с примером 5.001, описанным выше, путем обработки диметиламида рац-(3R*,4R*)-4-{[5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил]амино}-3-метилпиперидин-3-карбоновой кислоты циклогексаноном; ЖХ-МС метод А: $t_R = 0.76$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 475.13$.

Структурные элементы.

Получение структурных элементов структуры В-3



В-3

СЭ-6.01: сложный 1-трет-бутиловый, 3-этиловый эфир рац-(3R*,4R*)-4-{[5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил]амино}пиперидин-1,3-дикарбоновой кислоты.

6.01a: сложный 1-трет-бутиловый, 3-этиловый эфир 4-амино-5,6-дигидро-2H-пиридин-1,3-дикарбоновой кислоты.

Раствор сложного 1-трет-бутилового, 3-этилового эфира 4-оксо-пиперидин-1,3-дикарбоновой кислоты (10 г, 36.9 ммоль), в MeOH (140 мл) обрабатывают 7н. раствором аммиака в MeOH (25 мл, 1.14 моль) и полученный в результате раствор нагревают с обратным холодильником в течение 18 ч. Смесь затем охлаждают до КТ и концентрируют при пониженном давлении. Остаток вносят в ДХМ (100 мл) и промывают дважды водой (2×100 мл) и соляным раствором (2×100 мл). Органический слой сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением сырого продукта в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС метод А: $t_R = 0.83$ мин; $[\text{M}+\text{H}-t\text{-Bu}]^+ = 202.27$.

6.01b: смесь сложного 1-трет-бутилового, 3-этилового эфира рац-(3R*,4R*)-4-аминопиперидин-1,3-дикарбоновой кислоты и сложного 1-трет-бутилового, 3-этилового эфира рац-(3S*,4R*)-4-аминопиперидин-1,3-дикарбоновой кислоты NaNH_4 (1.73 г, 45.7 ммоль) растворяют в ТГФ (100 мл) и получен-

ный в результате раствор охлаждают до -18°C . ТФУ (13 мл, 169 ммоль) добавляют в течение 20 мин. при (-14) - $(-18)^{\circ}\text{C}$. Раствор сырого сложного 1-трет-бутилового, 3-этилового эфира 4-амино-5,6-дигидро-2Н-пиридин-1,3-дикарбоновой кислоты (9.53 г, 33.9 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавляют по каплям в течение 10 мин реакционной смеси дают нагреться до 0°C в течение 15 мин и перемешивают при этой температуре в течение 1 ч. Воду (50 мл) выливают в реакционную смесь и перемешивание продолжают в течение 10 мин. Значение рН полученного в результате раствора доводят до рН 11 с помощью 10н. водн. NaOH. Смесь экстрагируют ДХМ (2×100 мл). Объединенные органические слои промывают соляным раствором (2×100 мл), сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и упаривают. Продукт получают в виде цис-транс смесь продуктов, в виде желтой пены: ЖХ-МС метод А: $t_{\text{R}} = 0.55$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 259.34$ и 0.58 мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 259.5$.

6.01c: смесь сложного 1-трет-бутилового, 3-этилового эфира рац-(3S*,4R*)-4-{{5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил}амино}пиперидин-1,3-дикарбоновой кислоты и сложного 1-трет-бутилового, 3-этилового эфира рац-(3R*,4R*)-4-{{5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил}амино}пиперидин-1,3-дикарбоновой кислоты.

К раствору сложного 1-трет-бутилового, 3-этилового эфира рац-(3R*,4R*)-4-амино-3-метилпиперидин-1,3-дикарбоновой кислоты и сложного 1-трет-бутилового, 3-этилового эфира рац-(3S*,4R*)-4-аминопиперидин-1,3-дикарбоновой кислоты (7.1 г, 23.6 ммоль) в ДХМ (75 мл) при КТ добавляют 5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбоновую кислоту (6.673 г, 29.1 ммоль). Затем добавляют DIPEA (9.98 мл, 58.3 ммоль) с последующим добавлением Т₃P 50% раствор в ДХМ (34.7 мл, 58.3 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч 30 мин при КТ. Значение рН полученного в результате раствора доводят до рН 11 с помощью 1н. водн. NaOH и смесь промывают дважды водн. 1н. раствором NaOH (2×100 мл). Органическую фазу сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением смеси цис-транс продуктов (4:1 смесь) в виде бежевого твердого вещества. ЖХ-МС метод А: $t_{\text{R}} = 1.07$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 465.94$ и $t_{\text{R}} = 1.10$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 465.94$.

Чистый цис-изомер сложный 1-трет-бутиловый, 3-этиловый эфир рац-(3S*,4R*)-4-{{5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил}амино}пиперидин-1,3-дикарбоновой кислоты получают путем суспендирования цис-транс смеси в MeOH и затем отфильтровывают. ЖХ-МС метод А: $t_{\text{R}} = 1.07$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 465.96$.

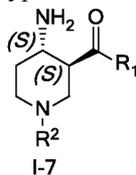
6.01d: сложный 1-трет-бутиловый, 3-этиловый эфир рац-(3R*,4R*)-4-{{5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил}амино}пиперидин-1,3-дикарбоновой кислоты.

Раствор метоксида натрия 25 мас.% в MeOH (7.43 мл, 0.0325 моль) добавляют к MeOH (15 мл) и метилацетату (3.9 мл, 0.0488 моль). Смесь нагревают с обратным холодильником в течение 30 мин и охлаждают до КТ. Затем смесь сложного 1-трет-бутилового, 3-этилового эфира рац-(3S*,4R*)-4-{{5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил}амино}-3-метилпиперидин-1,3-дикарбоновой кислоты и сложного 1-трет-бутилового, 3-этилового эфира рац-(3R*,4R*)-4-{{5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил}амино}-3-метилпиперидин-1,3-дикарбоновой кислоты (8.37 г, 16.3 ммоль) суспендируют под азотом в сухом MeOH (10 мл) и полученную в результате суспензию инъецируют в предварительно приготовленный NaOMe раствор. Смесь перемешивают при КТ в течение 1 дня. Реакционную смесь обрабатывают водн. насыщ. NaHCO_3 (10 мл) и MeOH упаривают при пониженном давлении. ДХМ (25 мл) добавляют к остатку. Органическую фазу отделяют и водн. слой экстрагируют $3 \times$ ДХМ (3×25 мл). Объединенные органические слои сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют. Сырой остаток растирают в порошок с MeCN (10 мл) с получением указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества. ЖХ-МС метод А: $t_{\text{R}} = 1.07$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 465.94$.

Общий метод I для синтеза пиперидинов формулы (I) или (I_D).

Структурные элементы.

Получение структурных элементов структуры I-7



СЭ 7.01: (1-пиримидин-2-ил-циклопропил)амид (3S,4S)-4-амино-1-циклопропилметилпиперидин-3-карбоновой кислоты.

7.01a: сложный 1-трет-бутиловый, 3-этиловый эфир (3R,4S)-4-Бензилоксикарбониламино-пиперидин-1,3-дикарбоновой кислоты.

N-(Бензилоксикарбонилокси)сукцинимид (12.2 г, 48.1 ммоль) добавляют к раствору сложного 1-трет-бутилового, 3-этилового эфира (3R,4S)-4-амино-пиперидин-1,3-дикарбоновой кислоты (13.1 г, 48.1 ммоль) в ТГФ (100 мл) при 0°C . Реакционную смесь перемешивают в течение 10 мин при 0°C и затем при КТ в течение 2 ч. ТГФ упаривают и остаток вносят в ДХМ (100 мл). Смесь промывают водн. насыщ. NaHCO_3 (100 мл), сушат над MgSO_4 , фильтруют, концентрируют и сушат в ВВ с получением сырого

продукта в виде желтоватого масла. ЖХ-МС метод $t_{R}= 1.01$ мин; $[M+H]^+ = 407.15$.

7.01b: сложный 1-трет-бутиловый, 3-этиловый эфир (3S,4S)-4-бензилоксикарбониламинопиперидин-1,3-дикарбоновой кислоты.

Раствор этоксида натрия 21 мас.% в EtOH (77.4 мл, 0.0465 моль) добавляют к EtOH (100 мл) и этилацетату (14.1 мл, 0.139 моль). Смесь нагревают с обратным холодильником в течение 30 мин и охлаждают до КТ. Суспензию сложного 1-трет-бутилового, 3-этилового эфира (3R,4S)-4-бензилоксикарбониламинопиперидин-1,3-дикарбоновой кислоты в сухом этаноле (20 мл) добавляют по каплям к раствору NaOEt при КТ под азотом. Смесь перемешивают при КТ в течение 24 ч. Реакционную смесь обрабатывают водой (10 мл) и EtOH упаривают при пониженном давлении. Добавляют воду (100 мл) и значение pH раствора устанавливают на 5 путем обработки водн. 2н. HCl. Добавляют к остатку. Водн. фазу экстрагируют 3× ДХМ (3 × 100 мл). Объединенные органические слои сушат над MgSO₄ и фильтруют. Упаривание растворителя дает сырое указанное в заголовке соединение в виде желтоватого масла, загрязненного 15% кислоты 7.01c. ЖХ-МС метод А: $t_{R} = 1.01$ мин; $[M+H]^+ = 407.13$.

7.01c: сложный 1-трет-бутиловый эфир (3S,4S)-4-бензилоксикарбониламинопиперидин-1,3-дикарбоновой кислоты.

Сложный 1-трет-бутиловый, 3-этиловый эфир (3S,4S)-4-бензилоксикарбониламинопиперидин-1,3-дикарбоновой кислоты 7.01b (4.07 г, 10 ммоль) растворяют в ТГФ (50 мл) при КТ. Добавляют 1M NaOH водн. раствора (20 мл, 20 ммоль) и смесь перемешивают при КТ в течение 18 ч. Реакционную смесь подкисляют до приблизительного значения pH 3 с помощью 2M HCl раствора (11 мл, 21 ммоль) и упаривают. Полученную в результате суспензию экстрагируют дважды ДХМ (2 × 50 мл). Органическую фазу сушат над MgSO₄ и растворитель упаривают с получением указанного в заголовке соединения; ЖХ-МС метод $t_{R} = 0.86$ мин; $[M+H]^+ = 379.18$.

7.01 d: сложный трет-бутиловый эфир (3S,4S)-4-бензилоксикарбониламино-3-(1-пиримидин-2-ил-циклопропилкарбамоил)пиперидин-1-карбоновой кислоты.

Раствор сложного 1-трет-бутилового эфира (3S,4S)-4-бензилоксикарбониламинопиперидин-1,3-дикарбоновой кислоты (4.26 г, 11.3 ммоль) в ДМФА (40 мл) обрабатывают гидрохлоридом 1-(пиримидин-2-ил)циклопропан-1-амина (2.17 г, 12.4 ммоль), DIPEA (10.2 мл, 58.5 ммоль) и NATU (5.136 г, 13.5 ммоль). Смесь перемешивают 2 ч при КТ. Добавляют водн. насыщенный раствор NaHCO₃ (50 мл) и ДХМ (80 мл) и водн. фазу экстрагируют ДХМ (2 × 70 мл), сушат над MgSO₄, фильтруют и упаривают. Сырой продукт очищают с помощью преп. ВЭЖХ, используя основные условия. Указанное в заголовке соединение получают в виде желтоватой пены. ЖХ-МС метод А: $t_{R} = 0.89$ мин; $[M+H]^+ = 496.11$.

7.01e: сложный бензиловый эфир [(3S,4S)-3-(1-пиримидин-2-ил-циклопропилкарбамоил)пиперидин-4-ил]карбаминовой кислоты.

Сложный трет-бутиловый эфир (3S,4S)-4-бензилоксикарбониламино-3-(1-пиримидин-2-ил-циклопропилкарбамоил)пиперидин-1-карбоновой кислоты (2622 мг, 5.29 ммоль) в MeOH (35 мл) обрабатывают HCl 4M в диоксане (10.6 мл, 42.3 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 50°C в течение 2 ч. После упаривания растворителей сырой продукт сушат в условиях ВВ с получением сырого указанного в заголовке соединения; ЖХ-МС метод D $t_{R} = 0.56$ мин; $[M+H]^+ = 396.07$.

7.01 f: сложный бензиловый эфир [(3S,4S)-1-циклопропилметил-3-(1-пиримидин-2-ил-циклопропилкарбамоил)пиперидин-4-ил]-карбаминовой кислоты.

К раствору сложного бензилового эфира [(3S,4S)-3-(1-пиримидин-2-ил-циклопропилкарбамоил)пиперидин-4-ил]карбаминовой кислоты (3.06 г, 7.09 ммоль) в ДХМ (100 мл) при КТ добавляют циклопропанкарбоксамид (0.54 мл, 7.09 ммоль) с последующим добавлением DIPEA (3.64 мл, 21.3 ммоль) и триацетоксиборгидрида натрия (3.96 г, 17.7 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение ночи. Реакционную смесь обрабатывают водн. насыщ. NaHCO₃ (100 мл) и полученную в результате суспензию экстрагируют дважды ДХМ (2 × 100 мл). Органическую фазу сушат над MgSO₄ и упаривают. Сырой продукт очищают с помощью преп. ВЭЖХ, используя основные условия. Указанное в заголовке соединение получают в виде светло-желтоватого твердого вещества. ЖХ-МС метод А: $t_{R} = 0.63$ мин; $[M+H]^+ = 450.17$.

7.01: (1-пиримидин-2-ил-циклопропил)амид (3S,4S)-4-амино-1-циклопропилметилпиперидин-3-карбоновой кислоты.

Колбу продувают азотом, затем загружают Pd/C 10% (50 мас.%) (160 мг, 1.5 ммоль) и добавляют сухой MeOH (10 мл). Продутую азотом суспензия бензилового сложного эфира [(3S,4S)-1-циклопропилметил-3-(1-пиримидин-2-ил-циклопропилкарбамоил)пиперидин-4-ил]-карбаминовой кислоты (1349 мг, 3 ммоль) в сухом MeOH (20 мл) добавляют к суспензии Pd. Атмосферу меняют на водород и смесь перемешивают при КТ в течение 3 ч. Смесь фильтруют и упаривают. Сырой продукт очищают с помощью преп. ВЭЖХ, используя основные условия. Указанное в заголовке соединение получают в виде светло-желтоватого твердого вещества. ЖХ-МС метод А: $t_{R} = 0.34$ мин; $[M+H]^+ = 316.34$.

СЭ 7.02: (1-пиримидин-2-ил-циклопропил)амид рац-(3R*,4R*)-4-амино-1-циклопропилметилпиперидин-3-карбоновой кислоты.

7.02a: сложный 1-трет-бутиловый, 3-этиловый эфир рац-(3R*,4S*)-4-бензилоксикарбониламино-

пиперидин-1,3-дикарбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой 7.01а, исходя из структурного элемента сложного 1-трет-бутилового, 3-этилового эфира рац-(3S*,4R*)-4-аминопиперидин-1,3-дикарбоновой кислоты. ЖХ-МС метод А $t_R = 1.00$ мин; $[M+H]^+ = 393.26$.

7.02b: сложный 1-трет-бутиловый, 3-этиловый эфир рац-(3R*,4R*)-4-бензилоксикарбониламинопиперидин-1,3-дикарбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой 7.01b, исходя из структурного элемента 7.0a. ЖХ-МС метод А: $t_R = 0.96$ мин; $[M+H]^+ = 393.23$.

7.02c: сложный 1-трет-бутиловый эфир рац-(3R*,4R*)-4-бензилоксикарбониламинопиперидин-1,3-дикарбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой 7.01c, исходя из структурного элемента 7.02b; ЖХ-МС метод А $t_R = 0.86$ мин; $[M+H]^+ = 379.25$.

7.02d: сложный трет-бутиловый эфир рац-(3R*,4R*)-4-бензилоксикарбониламино-3-(1-пиримидин-2-ил-циклопропилкарбамоил)пиперидин-1-карбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой 7.01 d, исходя из структурного элемента 7.02c; ЖХ-МС метод А: $t_R = 0.88$ мин; $[M+H]^+ = 496.25$.

7.02e: сложный бензиловый эфир рац-[(3R*,4R*)-3-(1-пиримидин-2-ил-циклопропилкарбамоил)пиперидин-4-ил]-карбаминовой кислоты.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой 7.01e, исходя из структурного элемента 7.02d. ЖХ-МС метод D $t_R = 0.56$ мин; $[M+H]^+ = 396.27$.

7.02f: сложный бензиловый эфир рац-[(3R*,4R*)-1-циклопропилметил-3-(1-пиримидин-2-ил-циклопропилкарбамоил)пиперидин-4-ил]-карбаминовой кислоты.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой 7.01 f, исходя из структурного элемента 7.02e. ЖХ-МС метод А: $t_R = 0.66$ мин; $[M+H]^+ = 450.09$.

7.02: (1-пиримидин-2-ил-циклопропил)амид рац-(3R*,4R*)-4-амино-1-циклопропилметилпиперидин-3-карбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой 7.01, исходя из структурного элемента 7.02f. ЖХ-МС метод А: $t_R = 0.37$ мин; $[M+H]^+ = 316.29$.

Пример 7.001: (1-пиримидин-2-ил-циклопропил)амид (3S,4S)-1-циклопропилметил-4-[[4-фтор-5-(4-фторфенил)изоксазол-3-карбонил]амино} пиперидин-3-карбоновой кислоты.

К раствору (1-пиримидин-2-ил-циклопропил)амида (3S,4S)-4-амино-1-циклопропилметилпиперидин-3-карбоновой кислоты (50 мг, 0.16 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляют 4-фтор-5-(4-фторфенил)изоксазол-3-карбоновую кислоту (35.7 мг, 0.08 ммоль). Затем добавляют DIPEA (0.067 мл, 0.396 ммоль) с последующим добавлением НАТУ (72.3 мг, 0.19 ммоль). Реакционную смесь перемешивают 21 ч при КТ. Вплоть до 0.28 ммоль 2М HCl раствора добавляют к сырой смеси с растворением осадка, и чистый раствор непосредственно очищают с помощью преп. ЖХ-МС, используя метод E. ЖХ-МС КК метод: $t_R = 0.60$ мин; $[M+H]^+ = 523.1$.

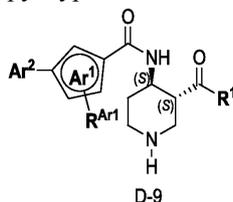
Соединения примеров 7.002-7.016, перечисленных в табл.5 ниже, получают путем применения одной из вышеуказанных общих методик I или J к структурным элементам СЭ-7.01-СЭ-7.02 в сочетании с соответствующей карбоновой кислотой или сложным эфиром структуры А-4 ($L^1 =$ ОН или О-алкил), которые являются коммерчески доступными или их получают в соответствии с/по аналогии с методами, описанными выше.

Энантиомерно чистые соединения получают, используя один из вышеуказанных методов хиральной препаративной хроматографии.

Таблица 5. Справочные примеры 7.002-7.015 и пример 7.016

Справочный Пример/ Пример №	Название вещества	ЖХ-МС	
		t _R (мин)	Обнаруженная масса [M+H] ⁺
7.002	(1-пиримидин-2-ил-циклопропил)-амид (3S,4S)-1-циклопропилметил-4-[(5-о-толил-изоксазол-3-карбонил)-амино]-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.60	501.4
7.003	(1-пиримидин-2-ил-циклопропил)-амид (3S,4S)-1-циклопропилметил-4-{{5-(3,4-диметил-фенил)-изоксазол-3-карбонил}-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.70	515.1
7.004	(1-пиримидин-2-ил-циклопропил)-амид (3S,4S)-1-циклопропилметил-4-{{1-(2,4-дифтор-фенил)-1H-[1,2,3]триазол-4-карбонил}-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	1.0	523.2
7.005	(1-пиримидин-2-ил-циклопропил)-амид (3S,4S)-1-циклопропилметил-4-{{5-(2,4-диметил-фенил)-изоксазол-3-карбонил}-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.70	515.1
7.006	(1-пиримидин-2-ил-циклопропил)-амид (3S,4S)-1-циклопропилметил-4-{{3-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-5-карбонил}-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.60	523.1
7.007	(1-пиримидин-2-ил-циклопропил)-амид (3S,4S)-1-циклопропилметил-4-{{5-(4-фтор-фенил)-оксазол-2-карбонил}-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.6	505
7.008	(1-пиримидин-2-ил-циклопропил)-амид (3S,4S)-1-циклопропилметил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-[1,2,4]оксадиазол-3-карбонил}-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.5	524
7.009	(1-пиримидин-2-ил-циклопропил)-амид (3S,4S)-4-{{5-(4-Циано-фенил)-изоксазол-3-карбонил}-амино}-1-циклопропилметил-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.5	512
7.010	(1-пиримидин-2-ил-циклопропил)-амид (3S,4S)-1-циклопропилметил-4-{{4-(2,4-дифтор-фенил)-оксазол-2-карбонил}-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.6	523.4
7.011	(1-пиримидин-2-ил-циклопропил)-амид (3S,4S)-1-циклопропилметил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-оксазол-2-карбонил}-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.6	523
7.012	(1-пиримидин-2-ил-циклопропил)-амид (3S,4S)-1-циклопропилметил-4-{{1-(2,4,6-трифтор-фенил)-1H-[1,2,3]триазол-4-карбонил}-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	1.0	541.4
7.013	(1-пиримидин-2-ил-циклопропил)-амид (3S,4S)-1-циклопропилметил-4-{{5-(3,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил}-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.6	523
7.014	(1-пиримидин-2-ил-циклопропил)-амид (3S,4S)-1-циклопропилметил-4-{{3-(2,4-дифтор-фенил)-изотиазол-5-карбонил}-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.6	539
7.015	(1-пиримидин-2-ил-циклопропил)-амид (3S,4S)-1-циклопропилметил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-изотиазол-3-карбонил}-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.6	539.1
7.016	(1-пиримидин-2-ил-циклопропил)-амид (3S,4S)-1-циклопропилметил-4-{{5-(2,4-дифтор-фенил)-[1,3,4]гиадиазол-2-карбонил}-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты	0.6	540.1

Общий метод I для синтеза пиперидинов формулы (I) или (I_B) структурные элементы.
Получение структурных элементов структуры D-9



СЭ 8.01: (1-пиримидин-2-ил-циклопропил)амид (3S,4S)-4-{{1-(2,4-дифторфенил)-1H-[1,2,3]триазол-4-карбонил}амино}пиперидин-3-карбоновой кислоты.

8.01a: сложный 1-трет-бутиловый, 3-этиловый эфир (3R,4S)-4-{{1-(2,4-дифторфенил)-1H-[1,2,3]триазол-4-карбонил}амино}пиперидин-1,3-дикарбоновой кислоты.

К раствору сложного 1-трет-бутилового, 3-этилового эфира (3R,4S)-4-аминопиперидин-1,3-дикарбоновой кислоты (1400 мг, 5.14 ммоль) в ДМФА (50 мл) при КТ добавляют 1-(2,4-дифторфенил)-1H-[1,2,3]триазол-4-карбоновую кислоту (1157 мг, 5.14 ммоль). Затем добавляют DIPEA (4.67 мл, 26.7 ммоль) с последующим добавлением НАТУ (2346 мг, 6.17 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение ночи при КТ. Сырую смесь очищают с помощью преп. ЖХ-МС в основных условиях. Указанное

в заголовке соединение получают в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХ-МС метод А: $t_R = 1.01$ мин; $[M+H]^+ = 480.11$.

8.01b: сложный 1-трет-бутиловый, 3-этиловый эфир (3S,4S)-4-{{1-(2,4-дифторфенил)-1H-[1,2,3]триазол-4-карбонил}амино}пиперидин-1,3-дикарбоновой кислоты.

К раствору сложного 1-трет-бутилового, 3-этилового эфира (3R,4S)-4-{{1-(2,4-дифторфенил)-1H-[1,2,3] триазол-4-карбонил}амино}пиперидин-1,3-дикарбоновой кислоты (1587 мг, 3.41 ммоль) в EtOH (14.9 мл, 256 ммоль) и EtOAc (7.36 мл, 75 ммоль) добавляют одной порцией порошок метоксида натрия (776 мг, 13.6 ммоль) при КТ в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивают при КТ в течение ночи. Реакционную смесь гасят насыщ. водн. NH_4Cl (200 мл) и экстрагируют дважды ДХМ (2×250 мл). Объединенные органический экстракты сушат над $MgSO_4$, фильтруют и концентрируют в вакууме. Сырой продукт очищают с помощью преп. ЖХ-МС в основных условиях. ЖХ-МС метод А: $t_R = 0.98$ мин; $[M+H]^+ = 480.13$.

8.01c: сложный 1-трет-бутиловый эфир (3S,4S)-4-{{1-(2,4-дифторфенил)-1H-[1,2,3]триазол-4-карбонил}амино}пиперидин-1,3-дикарбоновой кислоты.

К раствору сложного 1-трет-бутилового, 3-этилового эфира (3S,4S)-4-{{1-(2,4-дифторфенил)-1H-[1,2,3]триазол-4-карбонил}амино}пиперидин-1,3-дикарбоновой кислоты (1000 мг, 2.09 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавляют 1M NaOH (7 мл, 6.26 ммоль). смесь перемешивают 4 ч при КТ. 2 M HCl (3.7 мл, 6.47 ммоль, 3.1 экв.) добавляют до достижения значения pH 3 и ТГФ упаривают досуха.

Белое твердое вещество сушат в высоком вакууме в течение ночи. ЖХ-МС метод А: $t_R = 0.85$ мин; $[M+H]^+ = 451.8$.

8.01d: сложный трет-бутиловый эфир (3S,4S)-4-{{1-(2,4-дифторфенил)-1H-[1,2,3]триазол-4-карбонил}амино}-3-(1-пиридин-2-ил-циклопропилкарбамоил)пиперидин-1-карбоновой кислоты.

Раствор сложного 1-трет-бутилового эфира (3S,4S)-4-{{1-(2,4-дифторфенил)-1H-[1,2,3]триазол-4-карбонил}амино}пиперидин-1,3-дикарбоновой кислоты (500 мг, 1.11 ммоль) в ДМФА (12 мл) обрабатывают дигидрохлоридом 1-(пиридин-2-ил)циклопропан-1-амин (226 мг, 1.11 ммоль), DIPEA (1.01 мл, 5.76 ммоль) и NATU (5.35 мг, 1.33 ммоль). Смесь перемешивают 2 ч при КТ. Добавляют насыщенный раствор $NaHCO_3$ (20 мл) и ДХМ (20 мл) и водн. фазу экстрагируют дважды ДХМ (2×20 мл), сушат над $MgSO_4$, фильтруют и упаривают. Сырой продукт очищают с помощью преп. ВЭЖХ, используя основные условия. Указанное в заголовке соединение получают белого твердого вещества. ЖХ-МС метод А: $t_R = 0.77$ мин; $[M+H]^+ = 568.29$.

8.01: гидрохлорид (1-пиридин-2-ил-циклопропил)амида (3S,4S)-4-{{1-(2,4-дифторфенил)-1H-[1,2,3]триазол-4-карбонил}амино}пиперидин-3-карбоновой кислоты.

Сложный трет-бутиловый эфир (3S,4S)-4-{{1-(2,4-дифторфенил)-1H-[1,2,3]триазол-4-карбонил}амино}-3-(1-пиридин-2-ил-циклопропилкарбамоил)пиперидин-1-карбоновой кислоты (205 мг, 0.361 ммоль) растворяют в диоксане (8 мл) при КТ. Добавляют 4M раствора HCl в диоксане (1 мл, 4 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при КТ в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрируют. Белое твердое вещество сушат в высоком вакууме в течение ночи ЖХ-МС А: $t_R = 0.50$ мин; $[M+H]^+ = 467.83$.

СЭ 8.02: гидрохлорид (1-пиримидин-2-ил-циклопропил)амида (3S,4S)-4-{{5-(2,4-дифторфенил)оксазол-2-карбонил}амино}пиперидин-3-карбоновой кислоты.

8.02a: сложный 1-трет-бутиловый, 3-этиловый эфир (3R,4S)-4-{{5-(2,4-дифторфенил)оксазол-2-карбонил}амино}пиперидин-1,3-дикарбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение получают путем обработки сложного 1-трет-бутилового, 3-этилового эфира (3R,4S)-4-амино-пиперидин-1,3-дикарбоновой кислоты и литиевой соли 5-(2,4-дифторфенил)оксазол-2-карбоновой кислоты в соответствии с методикой 8.01a. ЖХ-МС метод А: $t_R = 1.07$ мин; $[M+H]^+ = 480.16$.

8.02b: сложный 1-трет-бутиловый, 3-этиловый эфир (3S,4S)-4-{{5-(2,4-дифторфенил)оксазол-2-карбонил}амино}пиперидин-1,3-дикарбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой 8.01b, исходя из структурного элемента 8.02a; ЖХ-МС метод А: $t_R = 1.04$ мин; $[M+H]^+ = 480.16$.

8.02c сложный 1-трет-бутиловый эфир (3S,4S)-4-{{5-(2,4-дифторфенил)оксазол-2-карбонил}амино}пиперидин-1,3-дикарбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой 8.01c, исходя из структурного элемента 8.02b; ЖХ-МС метод А: $t_R = 0.91$ мин; $[M+H]^+ = 452.18$.

8.02d: сложный трет-бутиловый эфир (3S,4S)-4-{{5-(2,4-дифторфенил)оксазол-2-карбонил}амино}-3-(1-пиримидин-2-ил-циклопропилкарбамоил)пиперидин-1-карбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой 8.01d, исходя из 8.02c и гидрохлорида 1-(пиримидин-2-ил)циклопропан-1-амин; ЖХ-МС метод А: $t_R = 0.93$ мин; $[M+H]^+ = 569.24$.

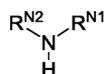
8.02: гидрохлорид (1-пиримидин-2-ил-циклопропил)амида (3S,4S)-4-{{5-(2,4-дифторфенил)оксазол-2-карбонил}амино}пиперидин-3-карбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой 8.01, описанной выше, ис-

ходя из структурного элемента 2.04с; ЖХ-МС метод А: $t_R = 0.62$ мин; $[M+H]^+ = 469.16$.

Структурные элементы.

Получение аминов структуры 2



2

СЭ-9.01 гидрохлорид 1-(1-оксипиримидин-2-ил)циклопропиламина.

9.01а: сложный трет-бутиловый эфир [1-(1-оксипиримидин-2-ил)циклопропил]-карбаминовой кислоты.

К раствору сложного трет-бутилового эфира (1-пиримидин-2-ил-циклопропил)карбаминовой кислоты (200 мг, 0.834 ммоль) в ДХМ (5 мл) при 0°C добавляют порциями 3-хлорпербензойную кислоту (226 мг, 0.917 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при КТ в течение 72 ч. Смесь разбавляют ДХМ (20 мл) и промывают водн. насыщ. $NaHCO_3$ (20 мл). Органическую фазу отделяют и водн. фазу экстрагируют ДХМ (20 мл). Объединенные органические слои сушат над $MgSO_4$, фильтруют и концентрируют. Сырой продукт очищают с помощью преп. ВЭЖХ, используя основные условия. Указанное в заголовке соединение получают в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС метод А: $t_R = 0.77$ мин; $[M+H]^+ = 568.29$. с получением указанного в заголовке соединения в виде желтоватого порошка; ЖХ-МС метод А: $t_R = 0.60$ мин; $[M+H]^+ = 252.27$.

9.01: гидрохлорид 1-(1-оксипиримидин-2-ил)циклопропиламина.

Сложный трет-бутиловый эфир [1-(1-оксипиримидин-2-ил)циклопропил]карбаминовой кислоты (74 мг, 0.29 ммоль) растворяют в MeOH (3 мл) при КТ. Добавляют 4М раствора HCl в диоксане (0.44 мл, 1.77 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при КТ в течение 18 ч. Растворители упаривают с получением указанного в заголовке соединения в виде желтоватого твердого вещества; ЖХ-МС метод А: $t_R = 0.21$ мин; $[M+H]^+ = 152.31$.

Примеры эталонных соединений.

Пример эталонного соединения 1.

(1-Пиримидин-2-ил-циклопропил)амид рац-(3R*,4R*)-4-[(5-циклопропилизоксазол-3-карбонил)амино]-1-циклопропилметилпиперидин-3-карбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для получения примера 7.001, исходя из структурного элемента 7.02 и 5-циклопропилизоксазол-3-карбоновой кислоты. ЖХ-МС метод А: $t_R = 0.61$ мин; $[M+H]^+ = 451.27$.

Хиральная препаративная СКЖХ (1-пиримидин-2-ил-циклопропил)амида рац-(3R*,4R*)-4-[(5-циклопропилизоксазол-3-карбонил)амино]-1-циклопропилметилпиперидин-3-карбоновой кислоты с использованием колонки ChiralPak IC, 5 мкм, 4.6 × 250 мм; со смесью А (CO_2) и В (ДХМ/ MeOH/ DEA 50:50:01)) в качестве элюента дает оба энантиомера:

Эталонное соединение 1а: (1-пиримидин-2-ил-циклопропил)амид (3R,4R)-4-[(5-циклопропил-изоксазол-3-карбонил)амино]-1-циклопропилметилпиперидин-3-карбоновой кислоты или (1-пиримидин-2-ил-циклопропил)амид (3S,4S)-4-[(5-циклопропилизоксазол-3-карбонил)амино]-1-циклопропилметилпиперидин-3-карбоновой кислоты.

Хиральная ВЭЖХ $t_R = 1.80$ мин; КК ЖХ-МС метод : $t_R = 0.5$ мин; $[M+H]^+ = 451$;

$IC_{50} : > 10000$ нМ.

Эталонное соединение 1b: (1-пиримидин-2-ил-циклопропил)амид (3R,4R)-4-[(5-циклопропил-изоксазол-3-карбонил)амино]-1-циклопропилметилпиперидин-3-карбоновой кислоты или (1-пиримидин-2-ил-циклопропил)амид (3S,4S)-4-[(5-циклопропил-изоксазол-3-карбонил)амино]-1-циклопропилметилпиперидин-3-карбоновой кислоты.

Хиральная ВЭЖХ $t_R = 2.48$ мин; КК ЖХ-МС метод : $t_R = 0.5$ мин; $[M+H]^+ = 451.3$;

$IC_{50} : > 10000$ нМ.

Пример эталонного соединения 2.

(1-Пиримидин-2-ил-циклопропил)амид (3R,4S)-1-циклопропилметил-4-{{5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил}амино}пиперидин-3-карбоновой кислоты и (1-пиримидин-2-ил-циклопропил)амид (3S,4R)-1-циклопропилметил-4-{{5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил}амино}пиперидин-3-карбоновой кислоты.

Стадия 1: сложный 1-трет-бутиловый эфир рац-(3R*,4S*)-4-{{5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил}амино}пиперидин-1,3-дикарбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой 2.01с, исходя из структурного элемента 6.01с путем обработки с помощью NaOH в ТГФ/Н₂O, а затем водн. HCl; ЖХ-МС метод А: $t_R = 1.01$ мин; $[M+H]^+ = 452.22$.

Стадия 2: сложный трет-бутиловый эфир рац-(3R*,4S*)-4-{{5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил}амино}-3-(1-пиримидин-2-ил-циклопропилкарбамоил)пиперидин-1-карбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой 2.01 d, исходя из стадии 1 и гидрохлорида 1-(пиримидин-2-ил)циклопропан-1-амина; ЖХ-МС метод А: $t_R = 1.06$ мин; $[M+H]^+ =$

569.33.

Стадия 3: (1-пиримидин-2-ил-циклопропил)амид рац-(3R*,4S*)-4-{{5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил}амино}пиперидин-3-карбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой 2.01, исходя из стадии 2; ЖХ-МС метод А: $t_R = 0.74$ мин; $[M+H]^+ = 469.14$.

Стадия 4: (1-пиримидин-2-ил-циклопропил)амид рац-(3R*,4S*)-1-циклопропилметил-4-{{5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил}амино}пиперидин-3-карбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методом D, исходя из стадии 3; ЖХ-МС метод А: $t_R = 0.71$ мин; $[M+H]^+ = 523.18$.

Хиральная препаративная ВЭЖХ (1-пиримидин-2-ил-циклопропил)амида рац-(3R*,4S*)-1-циклопропилметил-4-{{5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил}амино}пиперидин-3-карбоновой кислоты с использованием колонки ChiralPak IC, 5 мкм, 4.6×250 мм; со смесью А (10% гептан, 0.05% DEA) и В (90% EtOH, 0.05% DEA) в качестве элюента и потоком 1.2 мл/мин. Хиральный ВЭЖХ: дает оба энантиомера.

Пример эталонного соединения 2a: (1-пиримидин-2-ил-циклопропил)амид (3R,4S)-1-циклопропилметил-4-{{5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил}амино}пиперидин-3-карбоновой кислоты.

Хиральная ВЭЖХ $t_R = 12.01$ мин; КК ЖХ-МС метод : $t_R = 0.7$ мин; $[M+H]^+ = 523.1$;

$IC_{50}: > 10000$ нМ.

Пример эталонного соединения 2b: (1-пиримидин-2-ил-циклопропил)амид (3S,4R)-1-циклопропилметил-4-{{5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил}амино}пиперидин-3-карбоновой кислоты.

Хиральная ВЭЖХ $t_R = 18.35$ мин.; КК ЖХ-МС метод : $t_R = 0.7$ мин; $[M+H]^+ = 523.4$;

$IC_{50}: 2250$ нМ.

Пример эталонного соединения 3.

(1-Пиримидин-2-ил-циклопропил)амид (3S,4S)-1-циклопропилметил-4-{{5-фенил-изоксазол-3-карбонил}амино}пиперидин-3-карбоновой кислоты.

Пример эталонного соединения 3 получают в соответствии с примером 7.001, исходя из (1-пиримидин-2-ил-циклопропил)амида (3S,4S)-4-амино-1-циклопропилметилпиперидин-3-карбоновой кислоты и 4-фенилизоксазол-3-карбоновой кислоты. ЖХ-МС метод А: $t_R = 0.66$ мин; $[M+H]^+ = 487.13$.

$IC_{50}: 1330$ нМ.

Табл. 6 суммирует данные ЯМР отдельных указанных в качестве примеров соединений.

Таблица 6. Данные ^1H ЯМР отдельных указанных в качестве примеров соединений

Пример	Химический сдвиг (δ) в миллионных долях (м.д.)	Растворитель
1.004	(400 МГц) δ 8.72 (d, $J=8.6$ Гц, 1H), 8.08 - 8.01 (m, 1H), 7.60 - 7.54 (m, 1H), 7.36 - 7.30 (m, 1H), 7.08 (d, $J=2.7$ Гц, 1H), 4.10 - 4.05 (m, 1H), 3.78 - 3.72 (m, 2H), 3.22 - 3.15 (m, 1H), 2.93 - 2.81 (m, 4H), 2.29 - 2.19 (m, 3H), 1.90 - 1.68 (m, 9H), 1.61 - 1.54 (m, 2H), 1.20 - 1.15 (m, 5H).	DMCO-d6
1.095	(400 МГц) δ 8.93 (s, 1H), 8.54 (d, $J=8.6$ Гц, 1H), 7.94 - 7.86 (m, 1H), 7.71 - 7.64 (m, 1H), 7.39 - 7.33 (m, 1H), 4.15 - 4.05 (m, 1H), 3.25 - 3.17 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.88 - 2.81 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.32 - 2.16 (m, 3H), 1.80 - 1.72 (m, 5H), 1.63 - 1.55 (m, 2H), 1.18 - 1.14 (m, 5H).	DMCO-d6
1.107	(400 МГц) δ : 8.80 (d, $J=8.8$ Гц, 1H), 7.51 (dd, $J=9.2, 9.2$ Гц, 2H), 7.15 (s, 1H), 4.38 - 4.31 (m, 1H), 4.17 - 4.11 (m, 1H), 4.05 - 3.91 (m, 1H), 3.83 - 3.69 (m, 2H), 3.02 - 2.96 (m, 2H), 2.77 - 2.68 (m, 1H), 2.27 (dd, $J=6.4, 12.7$ Гц, 1H), 2.19 - 1.98 (m, 5H), 1.83 - 1.76 (m, 1H), 1.69 - 1.59 (m, 1H), 0.83 (dd, $J=6.2, 6.2$ Гц, 1H), 0.48 - 0.44 (m, 2H), 0.10 - 0.05 (m, 2H).	DMCO-d6
1.113b	(400 МГц) δ : 8.57 (d, $J=8.8$ Гц, 1H), 7.53 - 7.45 (m, 2H), 7.14 (d, $J=1.2$ Гц, 2H), 3.95 - 3.87 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.97 (d, $J=11.2$ Гц, 2H), 2.62 - 2.54 (m, 1H), 2.21 - 2.17 (m, 2H), 2.13 - 1.95 (m, 2H), 1.82 (dd, $J=3.4, 13.0$ Гц, 1H), 1.57 - 1.48 (m, 1H), 1.11 (s, $J=5.1$ Гц, 6H), 0.87 - 0.77 (m, 1H), 0.45 (d, $J=7.1$ Гц, 2H), 0.09 - 0.05 (m, 2H).	DMCO-d6
1.118a	(400 МГц) δ : 8.99 (s, 1H), 8.57 - 8.47 (m, 2H), 8.22 (d, $J=8.1$ Гц, 1H), 7.94 - 7.87 (m, 1H), 7.72 - 7.64 (m, 2H), 7.39 - 7.35 (m, 1H), 7.31 - 7.22 (m, 2H), 4.93 - 4.87 (m, 1H), 4.06 - 4.01 (m, 1H), 2.95 - 2.91 (m, 2H), 2.80 - 2.73 (m, 1H), 2.15 - 1.97 (m, 2H), 1.88 - 1.74 (m, 2H), 1.59 - 1.45 (m, 5H), 1.34 - 1.27 (m, 2H), 1.23 (s, 1H), 1.17 - 1.13 (m, 3H).	DMCO-d6
1.189	(400 МГц) δ : 8.43-8.51 (m, 4 H), 7.99 (s, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 7.92 (d, $J = 2.1$ Гц, 1 H), 7.66 (dd, $J_1 = 2.2$ Гц, $J_2 = 8.5$ Гц, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 7.18 (t, $J = 4.9$ Гц, 1 H), 3.99 (m, 1H), 2.70-3.18 (m, 3 H), 1.80-2.23 (m, 6 H), 1.48 (d, $J = 3.8$ Гц, 1 H), 1.36-1.40 (m, 2 H), 1.16 (m, 1 H), 0.83 (m, 1H) 0.49-0.50 (m, 2 H), 0.10 (d, $J = 0.7$ Гц, 2 H).	DMCO-d6
2.019a	(400 МГц) δ : 8.72 (d, $J=8.6$ Гц, 1H), 8.07 - 8.00 (m, 1H), 7.58 - 7.51 (m, 1H), 7.35 - 7.29 (m, 1H), 7.08 (d, $J=2.9$ Гц, 1H), 4.14 - 4.05 (m, 1H), 3.19 - 3.15 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.98 - 2.92 (m, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.51 (s, 1H), 2.00 - 1.92 (m, 2H), 1.80 - 1.76 (m, 3H), 1.62 - 1.59 (m, 3H), 1.48 (t, $J=5.5$ Гц, 2H), 1.38 - 1.29 (m, 2H).	DMCO-d6
2.031	(400 МГц) δ : 8.73 (d, $J=8.6$ Гц, 1H), 8.08 - 8.01 (m, 1H), 7.60 - 7.53 (m, 1H), 7.36 - 7.30 (m, 1H), 7.09 (d, $J=2.9$ Гц, 1H), 4.11 - 4.04 (m, 1H), 3.20 - 3.14 (m, 2H), 3.06 (s, 3 H), 2.82-2.80 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.71 - 2.63 (m, 1H), 1.88 - 1.53 (m, 8H), 1.08 (d, $J=19.3$ Гц, 6H).	DMCO-d6
2.073	(400 МГц) δ : 8.49-8.55 (m, 3 H), 8.44 (s, 1 H), 8.05-8.09 (m, 1 H), 7.62 (d, $J = 2.5$ Гц, 1 H), 7.57-7.60 (m, 1 H), 7.32-7.37 (m, 1 H), 7.16-7.19 (m, 2 H), 3.96 (dd, $J_1 = 4.2$ Гц, $J_2 = 8.5$ Гц, 1 H), 2.92 (d, $J = 9.7$ Гц, 1 H), 2.74-2.80 (m, 2 H), 2.62-2.68 (m, 1 H), 2.32 (m, 1 H), 2.29 (s, 1 H), 2.17-2.19 (m, 1 H), 1.85-1.89 (m, 1 H), 1.46-1.56 (m, 1 H), 1.36-1.40 (m, 1 H), 1.09 (m, 2 H), 0.99 (d, $J = 6.5$ Гц, 6 H).	DMCO-d6

2.074	(400 МГц) δ : 8.57 (d, $J = 8.5$ Гц, 1 H), 8.45-8.50 (m, 3 H), 8.08 (m, 1 H), 7.60 (m, 1 H), 7.34 (td, $J_1 = 2.2$ Гц, $J_2 = 8.5$ Гц, 1 H), 7.16-7.19 (m, 2 H), 3.98 (dd, $J_1 = 3.6$ Гц, $J_2 = 8.1$ Гц, 1 H), 2.92 (d, $J = 9.1$ Гц, 1 H), 2.63-2.82 (m, 3 H), 1.74-1.99 (m, 7 H), 1.46-1.65 (m, 4 H), 1.35-1.39 (m, 1 H), 1.06-1.10 (m, 2 H).	ДМСO-d6
3.003b	(500 МГц) δ : 9.26 (d, $J=8.5$ Гц, 1 H), 8.18-8.13 (m, 1 H), 7.64 (m, 1 H), 7.39 (td, $J_1 = 8.3$ Гц, $J_2=2.1$ Гц, 1 H), 4.10 (m, 1 H), 3.21-3.15 (m, 1 H), 3.07 (s, 3 H), 2.90-2.78 (m, 2 H), 2.76 (s, 3 H), 2.38-2.25 (m, 2 H), 2.17 (t, $J=11.2$ Гц, 1 H), 1.85-1.82 (m, 1 H), 1.76-1.68 (m, 4 H), 1.63-1.56 (m, 2 H), 1.30-1.15 (m, 4 H), 1.07 (m, 1 H).	ДМСO-d6
3.015	(400 МГц) δ : 8.98 (d, $J = 8.8$ Гц, 1 H), 8.56 (s, 1 H), 8.32 (d, $J = 4.6$ Гц, 1 H), 7.99-7.93 (m, 1 H), 7.78 (d, $J = 3.3$ Гц, 1 H), 7.52 (m, 1 H), 7.34-7.20 (m, 3 H), 7.01-6.98 (m, 1 H), 4.05-4.02 (m, 1 H), 3.11-3.01 (m, 2 H), 2.86-2.80 (m, 1 H), 2.51 (s), 2.29-2.01 (m, 4 H), 1.85-1.82 (m, 1 H), 1.68-1.64 (m, 1 H), 1.49-1.44 (m, 1 H), 1.31 (m, 1 H), 0.87-0.82 (m, 1 H), 0.48 (m, 2 H), 0.09 (m, 2 H).	ДМСO-d6
3.019	(400 МГц) δ : 9.35 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 8.15 - 8.07 (m, 1H), 7.60 - 7.53 (m, 1H), 7.39 - 7.33 (m, 1H), 4.15 - 4.04 (m, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.93 - 2.80 (m, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.34 - 2.12 (m, 3H), 1.87 - 1.81 (m, 1H), 1.76 - 1.72 (m, 4H), 1.65 - 1.52 (m, 2H), 1.24 - 1.18 (m, 4H), 1.14 - 1.04 (m, 1H).	ДМСO-d6
4.005	(400 МГц) δ : 8.70 (d, $J = 8.5$ Гц, 1 H), 7.61 (d, $J = 2.3$ Гц, 1 H), 7.58-7.56 (m, 1 H), 7.33 (td, $J_1 = 8.5$ Гц, $J_2 = 1.9$ Гц, 1 H), 7.09 (d, $J = 2.8$ Гц, 1 H), 4.12-4.03 (m, 1 H), 3.13 (td, $J_1 = 10.7$ Гц, $J_2 = 3.3$ Гц, 1 H), 3.06 (s, 3 H), 2.88-2.77 (m, 5 H), 2.38-2.12 (m, 2 H), 1.83 (dd, $J_1 = 12.5$ Гц, $J_2 = 3.9$ Гц, 1 H), 1.73 (d, $J = 7.3$ Гц, 4 H), 1.57 (m, 2 H), 1.25-1.02 (m, 6 H).	ДМСO-d6
4.032	(400 МГц) δ : 8.57 (d, $J = 8.5$ Гц, 1 H), 8.51 (d, $J = 4.8$ Гц, 2 H), 8.47 (s, 1 H), 8.05-8.11 (m, 1 H), 7.59-7.62 (m, 1 H), 7.35 (m, 1 H), 7.14-7.21 (m, 2 H), 3.94-4.04 (m, 1 H), 3.32-3.40 (m, 1 H), 3.13-3.19 (m, 1 H), 2.95-3.03 (m, 1 H), 2.67-2.77 (m, 1 H), 2.45-2.60 (m, 19 H), 2.16-2.27 (m, 2 H), 2.09-2.14 (m, 1 H), 1.98-2.04 (m, 1 H), 1.84-1.90 (m, 1 H), 1.55-1.66 (m, 1 H), 1.48-1.52 (m, 1 H), 1.35-1.40 (m, 1 H), 1.04-1.14 (m, 2 H), 0.81-0.89 (m, 1 H), 0.45-0.52 (m, 2 H), 0.04-0.14 (m, 2 H)	ДМСO-d6
4.033	(400 МГц) δ : 8.76 (d, $J=8.6$ Гц, 1H), 8.37 (d, $J=4.4$ Гц, 1H), 8.09 - 8.02 (m, 2H), 7.59 - 7.51 (m, 1H), 7.40 - 7.29 (m, 3H), 7.15 - 7.06 (m, 2H), 3.99 - 3.89 (m, 1H), 3.07 - 2.99 (m, 2H), 2.81 - 2.73 (m, 1H), 2.24 - 2.16 (m, 2H), 2.12 - 1.98 (m, 2H), 1.88 - 1.82 (m, 1H), 1.62 - 1.55 (m, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 0.86 - 0.82 (m, 1H), 0.51 - 0.45 (m, 2H), 0.10 - 0.05 (m, 2H).	ДМСO-d6
4.052	(400 МГц) δ : 8.57 (d, $J = 8.5$ Гц, 1 H), 8.48-8.51 (m, 3 H), 8.08 (m, 1 H), 7.59 (m, 1 H), 7.34 (m, 1 H), 7.16-7.20 (m, 2 H), 4.00 (d, $J = 11.8$ Гц, 1 H), 3.15-3.18 (m, 1 H), 3.00-3.03 (m, 1 H), 2.72-2.78 (m, 3 H), 2.32 (d, $J = 11.6$ Гц, 1 H), 2.21 (m, 1 H), 1.84-1.87 (m, 1 H), 1.62-1.65 (m, 1 H), 1.49 (d, $J = 6.0$ Гц, 1 H), 1.35-1.39 (m, 1 H), 0.99-1.10 (m, 4 H), 0.66-0.70 (m, 2 H).	ДМСO-d6
4.055	(400 МГц) δ : 8.94-9.02 (m, 2 H), 8.81 (d, $J = 0.7$ Гц, 1 H), 8.34 (m, 1 H), 8.09-8.14 (m, 2 H), 7.59-7.60 (m, 1 H), 7.26-7.37 (m, 3 H), 4.18 (s, 1 H), 3.26-3.46 (m, 7 H), 1.96-1.98 (m, 1 H), 1.47-1.52 (m, 2 H), 1.15-1.19 (m, 2 H), 1.00-1.03 (m, 1 H), 0.56-0.58 (m, 2 H), 0.25-0.25 (m, 2 H).	ДМСO-d6
4.081	(400 МГц) δ : 8.88 (s, 1 H), 8.73 (d, $J = 8.6$ Гц, 1 H), 8.58 (s, 1 H), 8.48 (s, 2 H), 8.06-8.12 (m, 1 H), 7.57-7.63 (m, 1 H), 7.35 (td, $J_1 = 2.0$ Гц, $J_2 = 8.3$ Гц, 1 H), 7.12 (d, $J = 3.0$ Гц, 1 H), 4.00-4.03 (m, 1 H), 3.34 (s, 4 H), 2.99-3.08 (m, 2 H), 2.68-2.72 (m, 1 H), 2.01-2.25 (m, 4 H), 1.81-1.85 (m, 1 H), 1.61-1.62 (m, 1 H), 1.05-1.30 (m, 1 H), 0.74-0.86 (m, 3 H), 0.47 (d, $J = 7.8$ Гц, 2 H), 0.08 (s, 2 H)	ДМСO-d6
4.101	(400 МГц) δ : 8.54 (d, $J = 8.0$ Гц, 1 H), 8.50 (d, $J = 4.7$ Гц, 2 H), 8.47 (s, 1 H), 8.05-8.11 (m, 1 H), 7.57-7.63 (m, 1 H), 7.32-7.36 (m, 1 H), 7.17 (m, 2 H), 3.90-4.00 (m, 1 H), 3.30-3.38 (m, 3 H), 3.12-3.18 (m, 1 H), 2.97-3.03 (m, 1 H), 2.68 (ddd, $J_1 = 2.5$ Гц, $J_2 = 6.3$ Гц, 1 H), 2.51 (s, 46 H), 2.18-2.23 (m, 1 H), 2.08-2.14 (m, 1 H), 1.86-1.93 (m, 1 H), 1.47-1.57 (m, 2 H), 1.36-1.40 (m, 1 H), 1.05-1.15 (m, 11 H)	ДМСO-d6
4.102	(400 МГц) δ : 8.59-8.63 (m, 3 H), 8.04-8.10 (m, 2 H), 7.61 (d, $J = 2.5$ Гц, 1 H), 7.56-7.59 (m, 1 H), 7.31-7.35 (m, 1 H), 7.25 (t, $J = 4.8$ Гц, 1 H), 7.16 (d, $J = 3.0$ Гц, 1 H), 3.87 (d, $J = 11.9$ Гц, 1 H), 3.34 (s, 2 H), 2.96-3.01 (m, 1 H), 2.67-2.71 (m, 2 H), 2.19 (d, $J = 5.8$ Гц, 2 H), 1.97-2.05 (m, 1 H), 1.82-1.86 (m, 1 H), 1.51-1.58 (m, 6 H), 0.81-0.83 (m, 1 H), 0.45-0.48 (m, 2 H), 0.07 (q, $J = 4.7$ Гц, 2 H)	ДМСO-d6

II. Биологические анализы.

Анализ in vitro.

Антагонистическое действие соединений формулы (I) или (I_B) на CXCR7 рецептор определяют в соответствии со следующим экспериментальным методом.

В анализе используется линия клеток Tango CXCR7-bla U2OS от Invitrogen. Эти клетки содержат человеческий рецептор хемокинов CXCR7, связанный с сайтом протеазы TEV, и транскрипционный фактор Gal4-VP16, стабильно интегрированный в родительскую клеточную линию Tango GPCR-bla U2OS. Эта родительская клеточная линия стабильно экспрессирует слитый белок β -аррестин/протеаза TEV и репортерный ген β -лактамазы под контролем элемента ответа UAS. После связывания лиганда и активации рецептора меченую протеазой молекулу β -аррестина внедряют в CXCR7, который связан на С-конце сайтом расщепления протеазы с фактором транскрипции. Протеаза отщепляет транскрипционный фактор от CXCR7, который транслоцируется в ядро и активирует экспрессию β -лактамазы. Субстрат с поддержкой FRET позволяет определять экспрессию β -лактамазы.

Клетки Tango CXCR7-bla U2OS отделяют от чашек для культивирования с 0,05% трипсин- EDTA и собирают в среде для выращивания (5A 90% (об./об.) по Маккою, диализированный FCS 10% (об./об.), 0,1 mM NEAA, 25 mM HEPES (pH 7,3), 1 mM пирувата натрия, P/S 1% (об./об.) 50 мкг/мл гигромицина, 100 мкг/мл генетицина, 200 мкг/мл зеоцина), центрифугируют и ресуспендируют в среде для анализа (5A 90% по Маккою (об./об.), диализированный FCS 1% (об./об.), 0,1 mM NEAA, 25 mM HEPES (pH 7,3), P/S 1% (об./об.)). 10 000 клеток на лунку (в 30 мкл) высевают в 384-луночный планшет (с черными стенками и прозрачным дном). Планшет инкубируют при 37°C/5% CO₂ в течение 24 ч.

Испытательные соединения растворяют до 10 mM в ДМСО и последовательно разбавляют в ДМСО до 500X конечной концентрации для кривых зависимости от дозы. Соединения затем разбавляют 1: 100 в среде для анализа до 5X конечной концентрации. 10 мкл/лунку разбавленного соединения добавляют к планшету для анализа и инкубируют в течение 15 мин при 37°C.

После этого CXCL12/SDF1- α разбавляют в среде для анализа до 5X конечной концентрации (значение EC80 для активации рецептора) и 10 мкл/лунку добавляют к планшету для анализа. Агонист приводит к активации рецептора и, следовательно, к захвату β -аррестина. Соединения, действующие как антагонисты, уменьшают эту активацию. Пластину инкубируют в течение 22 при 37°C. 10 мкл/лунку детектирующего реагента (субстрат LiveBLAzer™-FRET B/G (CCF4-AM)) переносят на планшет для анализа, и планшет инкубируют в течение 2 ч при комнатной температуре, защищенной от света. Подсчитывают флуоресцентные значения (сканирование 1: пример 409/20 нм, Em 460/30 нм, сканирование 2: пример 409/20 нм, Em 530/30 нм). Расчетный коэффициент выбросов используют для определения IC50. Рассчитанные значения IC50 могут колебаться в зависимости от суточного выполнения клеточного анализа. Колебания такого рода известны специалистам в данной области. Средние значения IC50 от нескольких измерений даны как средние геометрические значения.

Таблица 7

Спр. Пример №	IC ₅₀ [нмоль/л]						
1.001	1	1.118a	75	2.016b	63	4.009	573
1.001a	0.3	1.119	146	2.017	73	4.01	6
1.001b	302	1.12	789	2.018	145	4.011	43
1.002	2	1.121	4	2.019	126	4.012	49
1.002a	359	1.121a	742	2.019a	44	4.013	145
1.002b	1	1.121b	2	2.02	248	4.014	363
1.003	564	1.122	10	2.021	293	4.015	783
1.004	764	1.122a	525	2.022	155	4.016	463
1.005	198	1.122b	17	2.023	37	4.017	114
1.006	414	1.123	15	2.023a	9	4.018	343
1.007	780	1.123a	4	2.023b	26	4.019	151
1.008	394	1.124	16	2.024	101	4.02	222
1.009	66	1.125	81	2.025	435	4.021	126
1.01	82	1.125a	30	2.026	249	4.022	369
1.011	282	1.126	49	2.027	745	4.023	69

040620

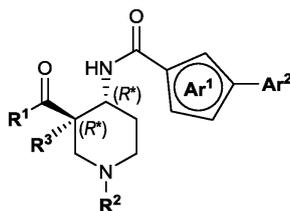
1.012	58	1.127	360	2.028	60	4.024	56
1.013	238	1.128	124	2.029	60	4.025	439
1.014	289	1.129	105	2.03	74	4.026	15
1.015	429	1.129a	647	2.031	558	4.027	8
1.016	275	1.129b	35	2.032	192	4.028	32
1.017	489	1.13	140	2.033	132	4.029	2
1.018	317	1.131	102	2.034	87	4.03	1
1.019	145	1.132	410	2.035	121	4.031	4
1.02	198	1.133	594	2.036	165	4.032	3
1.021	282	1.134	266	2.037	161	4.033	0.3
1.022	198	1.135	592	2.038	99	4.034	255
1.023	743	1.136	202	2.039	83	4.035	56
1.024	118	1.137	919	2.04	475	4.036	127
1.025	51	1.138	816	2.045	114	4.037	280
1.026	627	1.138a	437	2.046	16	4.038	522
1.027	117	1.138b	83	2.047	145	4.039	393
1.028	916	1.139	50	2.048	501	4.04	86
1.029	315	1.139a	790	2.049	709	4.041	96
1.03	201	1.139b	29	2.05	15	4.042	74
1.031	855	1.14	358	2.051	42	4.043	158
1.032	154	1.141	379	2.052	267	4.044	75
1.033	591	1.142	472	2.053	26	4.045	164
1.034	772	1.143	719	2.054	138	4.046	290
1.035	520	1.144	178	2.055	49	4.047	318
1.036	693	1.145	363	2.056	48	4.048	247
1.037	295	1.146	904	2.057	50	4.049	148
1.038	490	1.147	443	2.058	347	4.05	21
1.039	492	1.148	769	2.059	169	4.051	356
1.04	7	1.149	276	2.06	4	4.052	24
1.041	91	1.15	155	2.061	41	4.053	1
1.042	532	1.151	554	2.062	23	4.054	1
1.043	843	1.152	569	2.062a	298	4.055	16
1.044	556	1.153	803	2.062b	14	4.056	64
1.045	565	1.154	54	2.063	219	4.057	13
1.046a	474	1.154a	46	2.064	84	4.058	90
1.047	127	1.155	315	2.065	1	4.059	61
1.048	275	1.156	92	2.066	359	4.06	60
1.049	10	1.156a	19	2.067	18	4.061	1
1.05	223	1.157	131	2.068	12	4.062	141
1.051	49	1.158	82	2.069	6	4.063	142
1.052	630	1.159	818	2.07	11	4.064	753
1.053	703	1.16	526	2.071	8	4.065	14
1.054	311	1.161	105	2.072	1	4.066	320
1.055	232	1.162	638	2.073	20	4.067a	20
1.056	4	1.163	953	2.074	25	4.067b	2
1.057	1	1.164	267	2.075	554	4.068	1
1.058	1	1.165	92	2.076	71	4.069	153
1.059	140	1.165a	43	2.077	112	4.07	73
1.06	727	1.165b	537	2.078	72	4.071	212
1.061	49	1.166	52	2.079	38	4.072	16
1.062	16	1.167	134	2.08	311	4.072a	8
1.063	107	1.168	728	2.081	118	4.073	173
1.064	968	1.169	5	2.082	342	4.074	27
1.065	567	1.17	16	2.083	777	4.075	2
1.066	16	1.170a	33	2.084	8	4.076	97

1.067	319	1.171	16	2.085	179	4.077	4
1.068	512	1.171a	7	2.086	111	4.078	64
1.069	556	1.171b	446	2.087	84	4.078b	15
1.07	559	1.172	72	2.088	45	4.079a	186
1.071	4	1.173	110	2.089	975	4.079b	18
1.072	32	1.174	36	2.09	3	4.08	46
1.073	118	1.175	673	2.091	62	4.080a	851
1.074	9	1.176	6	2.092	95	4.080b	15
1.075	44	1.176a	5	2.093	26	4.081	426
1.076	604	1.177	5	2.094	2	4.082	20
1.077	443	1.178	7	2.095	18	4.083	11
1.078	193	1.179	50	2.096	634	4.084	232
1.079	510	1.18	235	2.097	650	4.084b	77
1.08	564	1.181	104	2.098	94	4.085	61
1.081	118	1.182	218	2.099	343	4.086	472
1.082	445	1.183	79	2.1	396	4.087	342
1.083	76	1.184	3	2.101	29	4.088	138
1.084	223	1.185	9	2.102	411	4.089	299
1.085	268	1.186	37	2.103	4	4.09	34
1.086	154	1.187a	410	2.104	195	4.091	134
1.087	943	1.187b	981	Пр. 2.105	60	4.092	126
1.088	244	1.187c	3	Пр. 2.106	13	4.093	165
1.089	472	1.187d	353	2.107	114	4.094	201
1.09	35	1.188a	3	2.108	3	4.095	57
1.091	103	1.188b	519	3.001	965	4.096	33
1.092	1	1.188c	179	3.002	435	4.097	80
1.093	867	1.188d	362	3.003	105	4.098	18
1.094	100	1.189	36	3.003a	771	4.098a	12
1.095	254	1.189a	15	3.003b	54	4.099	852
1.095a	129	1.19	294	3.004	338	4.1	159
1.096	667	1.191	186	3.005	38	4.101	71
1.097	442	1.192	389	3.006	108	4.101a	18
1.098	276	1.192a	854	3.007	162	4.101b	712
1.099	131	1.192b	122	3.009	286	4.102	1
1.1	128	1.193	191	3.01	69	5.001	368
1.101	45	1.193a	97	3.011	22	5.002	857
1.102	111	1.194a	13	3.012	26	7.001	32
1.103	274	1.195	759	3.013	153	7.002	308
1.104	964	1.196	575	3.014	158	7.003	210
1.105	430	1.197	11	3.015	170	7.004	64
1.106	248	1.198	52	3.016	105	7.005	36
1.107	520	1.199	273	3.016a	90	7.006	8
1.108	581	2.001	209	3.017	661	7.007	140
1.109	902	2.002	670	3.018	198	7.008	51
1.11	535	2.003	34	3.019	778	7.009	240
1.111	332	2.004	118	3.020a	271	7.01	60
1.111a	944	2.005	25	3.020b	4	7.011	78
1.111b	114	2.006	15	3.021	40	7.012	356
1.112	227	2.007	88	3.022	28	7.013	252
1.113	118	2.008	405	3.022a	25	7.014	629
1.113a	561	2.009	10	4.001	133	7.015	201
1.113b	48	2.01	42	4.002	60	Пр. 7.016	2
1.114	626	2.011	114	4.003	333	СЭ 1.01c	206
1.115	566	2.013	28	4.004	319	СЭ 1.18c	119
1.116	614	2.014	269	4.005	388		
1.117	68	2.015	54	4.006	149		
1.117a	39	2.016	80	4.007	52		
1.118	36	2.016a	49	4.008	150		

Соединения изобретения могут быть дополнительно охарактеризованы с точки зрения их общих фармакокинетических и фармакологических свойств с использованием обычных анализов, хорошо известных в данной области; например, касающихся их биодоступности у разных видов (таких как крыса или собака); или в отношении их свойств относительно безопасности лекарственного средства и/или токсикологических свойств с использованием общепринятых анализов, хорошо известных в данной области, например, касающихся ингибирования фермента цитохрома P450 и зависящего от времени ингибирования, активации рецептора X-прегнана (PXR), связывания глутатиона или фототоксического поведения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



Формула (I)

где два заместителя пиперидинового кольца R^1 -CO- и $-NH$ -CO- Ar^1 - Ar^2 находятся в относительной транс-конфигурации;

Ar^1 представляет собой незамещенную 5-членную гетероариленовую группу, содержащую один кольцевой атом серы и один или два кольцевых атомов азота, где $-NH$ -CO- группа и Ar^2 присоединены в мета-положении к кольцевым атомам Ar^1 ;

Ar^2 представляет собой фенил, который моно-, ди- или тризамещен, где один или два из указанных заместителей независимо выбран(ы) из фтора, хлора и метила, и оставшийся(еся), если присутствует(ют), представляет(ют) собой фтор;

R^1 представляет собой $R^{N1}R^{N2}N$ -, где

R^{N1} представляет собой группу $-L^2$ - Ar^3 , где

L^2 представляет собой прямую связь, $-(C_{1-4})$ алкилен-, $*(C_{3-5})$ циклоалкилен(C_{0-2})алкилен-, где указанный (C_{3-5})циклоалкилен необязательно содержит один кольцевой атом кислорода, где звездочка обозначает связь, к которой присоединен Ar^3 ; $*(C_{1-2})$ алкилен(C_{3-5})циклоалкилен-, где указанный (C_{3-5})циклоалкилен необязательно содержит один кольцевой атом кислорода, где звездочка обозначает связь, к которой присоединен Ar^3 ; или $-(C_{1-3})$ алкилен-, который монозамещен гидроксидом, трифторметилом, или $-CO$ -(C_{1-4})алкокси; и

Ar^3 представляет собой фенил, или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота и серы, где указанный фенил или 5- или 6-членный гетероарил независимо является незамещенным, или моно-, или дизамещенным, где заместители независимо выбраны из (C_{1-4})алкила, (C_{1-4})алкокси, галогена, гидрокси, (C_{1-3})фторалкила, или (C_{1-3})фторалкокси, где в случае, когда Ar^3 представляет собой 6-членный гетероарил, который представляет собой пиридил или пиримидинил, такой пиридил или пиримидинил может дополнительно присутствовать в виде соответствующего N-оксида;

и R^{N2} представляет собой водород;

R^2 представляет собой

водород;

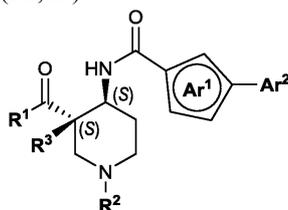
(C_{1-6})алкил; или

(C_{3-8})циклоалкил(C_{0-3})алкил, где (C_{3-8})циклоалкил является незамещенным, или моно- или дизамещенным, где заместители независимо выбраны из (C_{1-3})алкила, фтора, гидрокси, гидрокси-(C_{1-3})алкила, (C_{1-3})алкокси, или (C_{1-3})фторалкила; и

R^3 представляет собой водород;

или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение формулы (I) по п.1, которое также является соединением формулы (I_S), где два заместителя пиперидинового кольца, R^1 -CO- и $-NH$ -CO- Ar^1 - Ar^2 , находятся в относительной транс-конфигурации, где абсолютная конфигурация двух хиральных атомов углерода в положении 3 и 4 пиперидинового кольца представляет собой (3S,4S)

Формула (I_S);

или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение по любому из пп.1, 2, где Ar^1 представляет собой [1,3,4]тиадиазол-2,5-диил или изотиазол-3,5-диил; или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Соединение по любому из пп.1-3, где R^1 представляет собой $R^{N1}R^{N2}N$ -, где

R^{N1} представляет собой

6-членный гетероарил(C_{1,4})алкилен-, где указанный 6-членный гетероарил содержит один или два атома азота и где указанный 6-членный гетероарил является незамещенным, или моно-, или дизамещенным; где заместители независимо выбраны из (C_{1,4})алкила, (C_{1,4})алкокси, галогена, (C_{1,3})фторалкила или (C_{1,3})фторалкокси, где в случае, когда 6-членный гетероарил представляет собой пиридил или пиримидинил, такой пиридил или пиримидинил может дополнительно присутствовать в виде соответствующего N-оксида;

6-членный гетероарил(C_{3,5})циклоалкилен-, где указанный 6-членный гетероарил содержит один или два атома азота и где указанный 6-членный гетероарил является незамещенным, или моно-, или дизамещенным, где заместители независимо выбраны из (C_{1,4})алкила, (C_{1,4})алкокси, галогена, (C_{1,3})фторалкила или (C_{1,3})фторалкокси, где в случае, когда 6-членный гетероарил представляет собой пиридил или пиримидинил, такой пиридил или пиримидинил может дополнительно присутствовать в виде соответствующего N-оксида;

и R^{N2} представляет собой водород;

или его фармацевтически приемлемая соль.

5. Соединение по любому из пп.1-4, где R² представляет собой (C_{3,8})циклоалкил(C_{1,3})алкил, где (C_{3,8})циклоалкил является незамещенным; или монозамещен, где заместитель представляет собой (C_{1,3})алкил, фтор или (C_{1,3})фторалкил; или дизамещен фтором; или (C_{3,8})циклоалкил, где (C_{3,8})циклоалкил является незамещенным, или моно-, или дизамещенным, где заместители независимо выбраны из (C_{1,3})алкила или фтора;

или его фармацевтически приемлемая соль.

6. Соединение по любому из пп.1-4, где R² представляет собой незамещенный

(C_{3,8})циклоалкил(C_{1,3})алкил; или

незамещенный (C_{3,6})циклоалкил; или

(C_{3,8})циклоалкил, где (C_{3,8})циклоалкил дизамещен фтором; или

(C_{3,8})циклоалкил(C_{1,3})алкил, где (C_{3,8})циклоалкил монозамещен метилом, фтором или (C₁)фторалкилом; или дизамещен фтором;

или его фармацевтически приемлемая соль.

7. Соединение по п.1, которое представляет собой

(1-пиримидин-2-ил-циклопропил)амид (3S,4S)-1-циклобутил-4-{{5-(2,4-дифторфенил)[1,3,4]тиадиазол-2-карбонил}амино}пиперидин-3-карбоновой кислоты;

(1-пиримидин-2-ил-циклопропил)амид (3S,4S)-4-{{5-(2,4-дифторфенил)[1,3,4]тиадиазол-2-карбонил}амино}-1-(1-фторциклопропилметил)пиперидин-3-карбоновой кислоты; или

(1-пиримидин-2-ил-циклопропил)амид (3S,4S)-1-циклопропилметил-4-{{5-(2,4-дифторфенил)[1,3,4]тиадиазол-2-карбонил}амино}пиперидин-3-карбоновой кислоты;

или его фармацевтически приемлемая соль.

8. Соединение (1-пиримидин-2-ил-циклопропил)амид (3S,4S)-1-циклопропилметил-4-{{5-(2,4-дифторфенил)[1,3,4]тиадиазол-2-карбонил}амино}пиперидин-3-карбоновой кислоты; или его фармацевтически приемлемая соль.

9. Фармацевтическая композиция, которая содержит в качестве активного компонента одно или несколько соединений по любому из пп.1-8, или его фармацевтически приемлемую соль, и по меньшей мере один терапевтически инертный наполнитель.

10. Применение соединения по любому из пп.1-8, или его фармацевтически приемлемой соли, в качестве лекарственного средства.

11. Применение соединения по любому из пп.1-8, или его фармацевтически приемлемой соли, для предотвращения или лечения злокачественного новообразования, аутоиммунных нарушений, воспалительных заболеваний, отторжения трансплантата или фиброза.

12. Применение соединения по любому из пп.1-8, или его фармацевтически приемлемой соли, для приготовления лекарственного средства для предотвращения или лечения злокачественного новообразования, аутоиммунных нарушений, воспалительных заболеваний, отторжения трансплантата или фиброза.

