

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202291394 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.08.01

(22) Дата подачи заявки
2020.11.05

(51) Int. Cl. C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

(54) ЗАМЕЩЕННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ КАРБОКСАМИДЫ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 19207536.4

(32) 2019.11.06

(33) EP

(86) PCT/EP2020/081097

(87) WO 2021/089683 2021.05.14

(71) Заявитель:
БАЙЕР АКЦИЕНГЕЗЕЛЬШАФТ
(DE)

(72) Изобретатель:

Делбек Мартина, Хан Михаэль,
Мюллер Томас, Дитц Лиза (DE),
Платцк Магдалена (US), Майбом
Даниель, Бухграбер Филипп, Линднер
Нильс, Беккер-Пельстер Эва-Мария,
Шмек Карстен (DE)

(74) Представитель:
Квашнин В.П. (RU)

(57) Изобретение относится к новым замещенным гетероциклическим карбоксамидам, к способам их получения, к их применению отдельно или в комбинациях для лечения и/или профилактики заболеваний, а также к их применению для получения лекарственных средств для лечения и/или профилактики заболеваний, в частности для лечения и/или профилактики затруднений дыхания, включая затрудненное дыхание, вызванное сном, такие как центральное и обструктивное апноэ сна, храп (первичный и обструктивный храп), дисфагия, нарушения периферических и сердечных сосудов, включая диабетические микроангиопатии, и нарушения периферической и центральной нервной системы, включая нейродегенеративные и нейровоспалительные нарушения.

A1

202291394

202291394

A1

ЗАМЕЩЕННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ КАРБОКСАМИДЫ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

ОПИСАНИЕ

Настоящая заявка относится к новым замещенным гетероциклическим карбоксамидам, к способам их получения, к их применению отдельно или в комбинациях для лечения и/или профилактики заболеваний, а также к их применению для получения лекарственных средств для лечения и/или профилактики заболеваний, в частности, для лечения и/или профилактики затруднений дыхания, включая затруднения дыхания во сне, такие как центральное и обструктивное апноэ сна, храп (первичный и обструктивный храп), дисфагия, нарушения периферических и сердечных сосудов, включая диабетические микроангиопатии и нарушения периферических и центральных нервной системы, включая нейродегенеративные и нейровоспалительные заболевания.

α_2 -Адренорецепторы (α_2 -АР) относятся к семейству рецепторов, связанных с G-белком. Они связываются с чувствительными к коклюшному токсину ингибирующими G-белками G_i и G_o и снижают активность аденилатциклазы. Они участвуют в опосредовании разнообразных физиологических эффектов в различных тканях после стимуляции эндогенными катехоламинами (адреналин, норадреналин), которые либо высвобождаются синапсами, либо достигают места действия через кровь. α_2 -АР играют важную физиологическую роль, главным образом, для сердечно-сосудистой системы и центральной нервной системы. Биохимические, физиологические и фармакологические исследования показали, что, в дополнение к различным подтипам α_1 -АР, существует три подтипа α_2 -АР (α_{2A} , α_{2B} и α_{2C}) во многих клетках-мишенях и тканях сердечно-сосудистой системы и нейронных клетках-мишенях и тканях, что делает их привлекательными белками-мишенями для терапевтических вмешательств. Однако выяснение точной физиологической задачи подтипов рецепторов на сегодняшний день остается трудным из-за отсутствия высокоселективных лигандов и/или антагонистов соответствующих α_2 -АР [Gyires *et al.*, *α_2 -Adrenoceptor subtypes-mediated physiological, pharmacological actions, Neurochemistry International* **55**, 447-453, 2009; Tan and Limbird, *The α_2 Adrenergic Receptors: Adrenergic Receptors in the 21st Century/Receptors*, 2005, 241-265].

Обструктивное апноэ сна (СОАС) представляет собой связанное со сном расстройство дыхания, характеризующееся повторяющимися эпизодами обструкции верхних дыхательных путей.

При вдохе проходимость верхних дыхательных путей обеспечивается взаимодействием двух противоположных сил. Расширяющее действие мускулатуры верхних дыхательных путей противодействует отрицательному внутрипросветному давлению, которое сужает просвет. Активное сокращение диафрагмы и других вспомогательных дыхательных мышц создает отрицательное давление в дыхательных путях, что создает движущую силу дыхания. Стабильность верхних дыхательных путей в значительной степени определяется координацией и способностью к сокращению расширяющих мышц верхних дыхательных путей.

Предполагается, что коллапс верхних дыхательных путей при СОАС происходит рано во время сна, поскольку снижается активность некоторых мышц-расширителей верхних дыхательных путей, в результате чего анатомически восприимчивые дыхательные пути больше не остаются открытыми. Однако некоторые расширяющие мышцы верхних дыхательных путей, включая подбородочно-язычную мышцу, которая является наиболее важным разгибателем верхних дыхательных путей и иннервируется подъязычным нервом, могут повышать активность во время сна в ответ на дыхательные стимулы и, возможно, противодействовать некоторым из этих изменений во время раннего сна. Было замечено, что у пациентов с СОАС есть интервалы без апноэ, в которых активность подбородочно-язычной мышцы только на 25-40% выше по сравнению с фазами сна с частым обструктивным апноэ [Jordan AS, White DP, Lo YL et al., *Airway dilator muscle activity and lung volume during stable breathing in obstructive sleep apnea. Sleep* 2009, 32(3): 361-8]. Норадреналин является нейромодулятором активности подъязычных мотонейронов [Horner R.L. *Neuromodulation of hypoglossal motoneurons during sleep. Respir Physiol Neurobiol* 2008, 164 (1-2): 179-196]. Предполагается, что снижение норадренергической стимуляции приводит к индуцированному сном снижению возбудимости подъязычных мотонейронов, что приводит к снижению активности дилаторных мышц верхних дыхательных путей, в частности к снижению активности подбородочно-язычного нерва.

Пациенты, страдающие обструктивным апноэ сна, имеют высокую смертность и заболеваемость в результате сердечно-сосудистых заболеваний, таких как гипертензия, инфаркт миокарда и инсульт [Vrints et al., *Acta Clin Belg.*, 68, 169-78 (2013)].

α_2 -адренорецепторы регулируют высвобождение норадреналина из центральных норадренергических нейронов. Они представляют собой авторецепторы, участвующие в

ингибировании пресинаптической обратной связи норадреналина [Hein L. *et al*, *Two functionally distinct alpha2-adrenergic receptors regulate sympathetic neurotransmission Nature* 1999, 402(6758): 181-184].

Повышенная активность моторных нейронов подъязычного нерва за счет антагонизма к альфа2с-адренорецепторам может стабилизировать верхние дыхательные пути и защитить от коллапса и окклюзии. Кроме того, храп также можно подавить за счет стабилизации верхних дыхательных путей.

При первичном храпе обструкции верхних дыхательных путей нет. Однако из-за сужения верхних дыхательных путей увеличивается скорость потока вдыхаемого и выдыхаемого воздуха. Это, в сочетании с расслабленной мускулатурой, заставляет мягкие ткани ротовой полости и глотки трепетать в потоке воздуха. Эта нежная вибрация затем генерирует типичные звуки храпа.

Обструктивный храп (синдром резистентности верхних дыхательных путей, тяжелый храп, синдром гипопноэ) обусловлен повторяющейся частичной обструкцией верхних дыхательных путей во время сна. Это приводит к увеличению сопротивления дыхательных путей и, следовательно, увеличению работы дыхания при значительных колебаниях внутригрудного давления. Во время вдоха отрицательное внутригрудное давление может достигать значений, сходных с теми, которые возникают в результате полной обструкции дыхательных путей при синдроме обструктивного апноэ сна. Патологические последствия для сердца, кровообращения и качества сна соответствуют таковым при обструктивном апноэ сна. Как и при обструктивном апноэ сна, в патогенезе предполагается нарушение деятельности глоточно-расширяющих мышц во время вдоха во время сна. Часто обструктивный храп является предварительной стадией обструктивного апноэ сна [Hollandt *et al.*, *HNO*, 48, 628-634 (2000)].

Центральное апноэ сна (CSA) возникает, когда нарушается функция мозга или контроль над дыханием. CSA характеризуется отсутствием дыхательных стимулов во время сна, что приводит к повторяющимся эпизодам недостаточности дыхания или отсутствия дыхания и нарушению газообмена. Существуют различные проявления CSA. К ним относятся периодическое дыхание на больших высотах, идиопатическая CSA (ICSA), центральное апноэ, вызванное наркотиками, гиповентиляционный синдром (OHS) и дыхание Чейна-Стокса (CSB). Точные механизмы различных типов CSA могут значительно различаться; однако одной из основных характеристик является нестабильная стимуляция дыхания во время сна [Eckert D.J. *et al.*, *Central sleep apnea: Pathophysiology and treatment. Chest* 2007, 131(2): 595-607].

Дисфагия представляет собой затруднение глотания, которое может иметь различные причины. Сложная регуляция глотания происходит в различных структурах головного мозга. Это двусторонняя связь между корой головного мозга, кортико-бульбарным трактом, стволом мозга и периферической глотательной мускулатурой. В регуляции и выполнении акта глотания участвуют пять черепных нервов (тройничный нерв (V), лицевой нерв (VII), языкоглоточный нерв (IX), блуждающий нерв (X) и подъязычный нерв (XII)) и более 25 мышечных пар [Arens C., *Position paper of the German Society of Oto-Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery and the German Society of Phoniatrics and Pediatric Audiology - current state of clinical and endoscopic diagnostics, evaluation, and therapy of swallowing disorders in children and adults. Laryngorhinootologie, 2015 Mar; 94 Suppl 1:306-54*].

Дисфагия может иметь самые разные причины, например, структурные нарушения полости рта и/или гортани, психогенные причины и неврологические расстройства (нейрогенная дисфагия), такие как, *среди прочего*, болезнь Паркинсона, миотоническая дистрофия, боковой амиотрофический склероз, церебральный инфаркт, черепно-мозговая травма, поражения ствола головного мозга, миозиты и нервно-мышечные нарушения [Karkos PD, *Current evaluation of the dysphagic patient. Hippokratia. 2009 Jul;13(3):141-6*].

Норадренергические нейроны и α_2 -АР играют роль в координации глотания и дыхания [Yamanishi T., *Alpha2-adrenoceptors coordinate swallowing and respiration. J Dent Res 2010, 89 (3): 258-2639*].

α_2 -АР также играет важную роль в сердечно-сосудистых изменениях. Например, регуляция сократительной способности сердца регулируется, во-первых, центральной модуляцией симпатических эфферентных нервов. Кроме того, симпатическая эфферентная система также регулирует прямое воздействие на гладкомышечные клетки и эндотелиальные клетки сосудов. Таким образом, симпатическая система участвует в регуляции выброса сердца, а также в контроле локальной перфузии различных сосудистых русел. Это также контролируется через α_2 -АР, участвующие в регуляции периферического сопротивления. Таким образом, кровеносные сосуды иннервируются симпатическими нервными волокнами, которые проходят в адвентиции и чьи окончания снабжены варикозитами для высвобождения норадреналина. Высвобожденный норадреналин модулирует через α_2 -АР в эндотелиальных клетках и клетках гладкой мускулатуры соответствующий локальный сосудистый тонус.

В дополнение к влиянию на симпатические эфферентные нервы функция периферической сердечно-сосудистой системы также регулируется пре- и постсинаптическими α_2 -АР. Гладкомышечные клетки и эндотелиальные клетки

экспрессируют разные подтипы α_2 -AR. Активация рецепторов α_{2A} , α_{2B} и α_{2C} на гладкомышечных клетках приводит к сокращению с результирующей вазоконстрикцией [Kanagy, *Clinical Science* 109: 431-437, (2005)]. Однако распределение соответствующих подтипов рецепторов различается в разных сосудистых ложах, между видами и между сосудами разных размеров. Таким образом, α_{2A} -AR, по-видимому, экспрессируется практически исключительно в крупных артериях, тогда как α_{2B} -AR в большей степени влияет на тонус сосудов в мелких артериях и венах. $AR\alpha_{2B}$, по-видимому, играет роль в индуцированной солью гипертензии [Gyires *et al.*, *α_2 -Adrenoceptor subtypes-mediated physiological, pharmacological actions*, *Neurochemistry International* 55, 447-453, (2009)]. Роль $AR\alpha_{2C}$ в гемодинамике еще полностью не изучена; однако, рецепторы $AR\alpha_{2C}$, по-видимому, опосредуют венозную вазоконстрикцию. Они также участвуют в индуцированном холодом усилении адренорецептор-индуцированной вазоконстрикции [Chotani *et al.*, *Silent α_{2C} adrenergic receptors enable cold-induced vasoconstriction in cutaneous arteries*. *Am J Physiol* 278:H1075-H1083, 2000; Gyires *et al.*, *α_2 -Adrenoceptor subtypes-mediated physiological, pharmacological actions*, *Neurochemistry International* 55, 447-453, (2009)]. Холод и другие факторы (например, тканевые белки, эстроген) регулируют функциональное связывание $AR\alpha_{2C}$ с внутриклеточными сигнальными путями [Chotani *et al.*, *Distinct cAMP signaling pathways differentially regulate α_{2C} adrenoceptor expression: role in serum induction in human arteriolar smooth muscle cells*. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 288: H69-H76, (2005)].

В патофизиологических условиях может активироваться адренергическая система, что может привести, например, к артериальной гипертензии, сердечной недостаточности, повышенной активации тромбоцитов, эндотелиальной дисфункции, атеросклерозу, стенокардии, инфаркту миокарда, тромбозам, нарушениям периферического кровообращения, инсульту и половой дисфункции. Так, например, патофизиология синдрома Рейно и склеродермии в значительной степени неясна, но связана с измененной адренергической активностью. Таким образом, пациенты, страдающие спастическим синдромом Рейно, обнаруживают, например, значительно повышенную экспрессию рецептора $AR\alpha_2$ на своих тромбоцитах. Это может быть связано с вазоспастическими приступами, наблюдаемыми у этих больных [Keenan and Porter, *α_2 -Adrenergic receptors in platelets from patients with Raynaud's syndrome*, *Surgery*, V94(2), (1983)].

В силу ожидаемой высокой эффективности и низкого уровня побочных эффектов возможное лечение таких нарушений, направленное на модуляцию активированной адренергической системы организма, является перспективным подходом. В частности, у диабетиков, у которых часто повышен уровень катехоламинов, большую роль играют

нарушения периферического кровообращения (микроангиопатии), такие как диабетическая ретинопатия, нефропатия или другие выраженные нарушения заживления ран (диабетические язвы стопы). При периферическом облитерирующем заболевании сахарный диабет является одним из важнейших сопутствующих заболеваний, а также играет решающую роль в прогрессировании заболевания (микро- и макроангиопатии). Более высокая экспрессия адренорецепторов α_2C , рецепторов, связанных с повышенным уровнем катехоламинов, может быть вовлечена в эти патофизиологические процессы у диабетиков.

В 2011 г. во всем мире насчитывалось 350 миллионов диабетиков ($\approx 6,6\%$ населения), и ожидается, что к 2028 г. это число удвоится. Диабетические язвы стоп являются наиболее частой причиной госпитализаций диабетиков. Риск развития у диабетика диабетической язвы стопы в течение жизни составляет 15-25%, 15% всех диабетических язв стопы приводят к ампутации. Во всем мире 40-70% всех нетравматических ампутаций приходится на диабетиков. Факторами риска диабетических язв стопы являются травмы, плохой метаболический контроль, сенсорная, моторная и вегетативная полиневропатия, неподходящая обувь, инфекции и заболевания периферических артерий. Лечение диабетических язв стопы требует междисциплинарных команд и использует многофакторный подход: снижение веса, реваскуляризация (в случае окклюзионной болезни периферических артерий, PAOD), улучшение метаболического контроля, иссечение раны, повязки, далтепарин, регранекс (PDGF) и ампутация. Стоимость лечения одной диабетической язвы стопы (без ампутации) составляет 7000-10 000 долларов США. 33% всех диабетических язв стопы не заживают в течение 2 лет, при этом отмечается высокая частота рецидивов (34% в течение первого года, 61% в течение 3 лет).

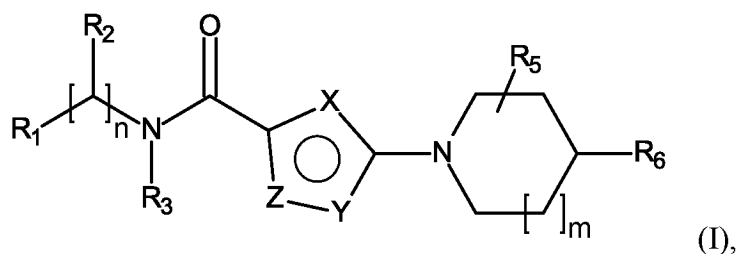
Соединения согласно настоящему изобретению подходят для профилактики и лечения заболеваний, вызванных активацией или активированным α_2C -адренорецептором, и заболеваний, вторичных по отношению к повреждению, связанному с α_2C -адренергическим рецептором.

Заболевания, которые могут быть упомянуты в этом контексте, включают, в частности, затрудненное дыхание, затрудненное дыхание во сне, такое как центральное и обструктивное апноэ сна, смешанное апноэ сна, дыхание Чейна-Стокса, храп (первичный и обструктивный храп), нарушение центральной дыхательной функции, внезапное младенческая смертность, послеоперационная гипоксия и апноэ, мышечные нарушения дыхания, нарушения дыхания после длительной вентиляции легких, нарушения дыхания при адаптации в высокогорье, дисфагия, острые и хронические заболевания легких с

гипоксией и гиперкапнией, нарушения периферического кровообращения (микроангиопатии), такие как диабетическая ретинопатия, диабетическая нефропатия и нарушения заживления ран (диабетические язвы стопы), заболевания периферической и центральной нервной системы, в частности деменция, депрессия, шизофрения, синдром дефицита внимания с гиперактивностью или без нее (ADHS), синдром Туретта, посттравматическое стрессовое расстройство, обсессивно-компульсивное расстройство, блефароспазм или другие фокальные дистонии, психозы, вызванные лекарственными препаратами, височная эпилепсия с психозом, паническое расстройство, расстройства, вызванные изменениями половых гормонов, рассеянный склероз, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона.

Соответственно, целью настоящего изобретения является создание новых веществ, которые действуют как сильнодействующие и селективные антагонисты α_{2C} -адренорецепторов и как таковые подходят для лечения и/или профилактики затруднений дыхания, вызванных сном затруднений дыхания, таких как обструктивное и центральное апноэ сна, храп, дисфагия, нарушений периферической и центральной нервной системы и нарушений периферического кровообращения (микроангиопатии), таких как диабетическая ретинопатия, диабетическая нефропатия и нарушения заживления ран (диабетические язвы стопы).

Настоящее изобретение относится к соединениям общей формулы (I)



в которой

X представляет собой S, N или O;

Y представляет собой N, S или O,

где, если X представляет собой S, тогда Y представляет собой N;

где, если X представляет собой O, тогда Y представляет собой N;

Z представляет собой CR₄, O или NR₄,

где, если X представляет собой N и Y представляет собой N, тогда Z представляет собой O;

где, если X представляет собой S, тогда Z представляет собой CR₄ или NR₄

R₁ представляет собой 5- или 6-ти членный гетероарил, фенил,

где 5-6-ти членный гетероарил может быть замещен 1-2 заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы (C₁-C₄)-алкила, (C₁-C₄)-алкокси, галогена;

где (C₁-C₄)-алкил может быть до тризамещенным галогеном,

где (C₁-C₄)-алкокси может быть до тризамещенным галогеном,

где фенил может быть замещен 1-2 заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы (C₁-C₄)-алкила, (C₃-C₅)-циклоалкила, (C₁-C₄)-алкокси, циано, гидроксигалогена;

где (C₁-C₄)-алкил может быть до тризамещенным галогеном,

R₂ представляет собой водород, (C₁-C₄)-алкил;

где (C₁-C₄)-алкил может быть до тризамещенным галогеном,

или

вместе с атомом углерода, к которому R₂ присоединен, образует (C₃-C₄)-циклоалкильное кольцо,

R₃ представляет собой водород, (C₁-C₄)-алкил,

где (C₁-C₄)-алкил может быть до тризамещенным галогеном,

R₄ in CR₄ представляет собой водород, (C₁-C₄)-алкил, (C₃-C₄)-циклоалкил, фенил, галоген;

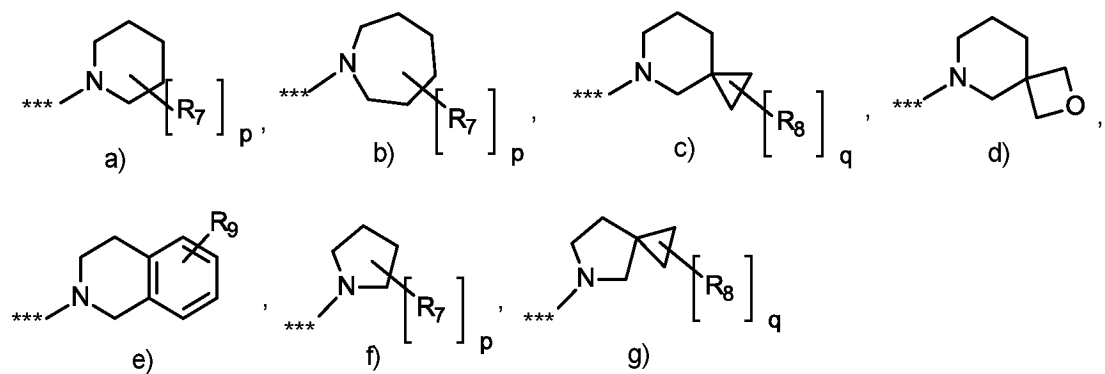
где (C₁-C₄)-алкил может быть до тризамещенным галогеном, и фенил может быть замещен галогеном,

в NR₄ представляет собой водород, (C₁-C₄)-алкил, (C₃-C₄)-циклоалкил, фенил;

где (C₁-C₄)-алкил может быть до тризамещенным галогеном, и фенил может быть замещен галогеном,

R₅ представляет собой водород, (C₁-C₄)-алкил, (C₁-C₄)-алкокси, галоген,

R₆ представляет собой группу формулы a), b), c), d), e), f) или g)



где *** обозначает присоединение к соседнему пиперидиновому кольцу,

где R₇ представляет собой водород, (C₁-C₄)-алкил, (C₃-C₄)-циклоалкил, (C₁-C₄)-алкокси, (C₃-C₄)-циклоалкокси, фенил,

где (C₁-C₄)-алкил может быть замещен (C₃-C₄)-циклоалкилом, (C₁-C₄)-алкокси, (C₃-C₄)-циклоалкокси и до тризамещенным галогеном,

где (C₁-C₄)-алкокси может быть замещен (C₃-C₄)-циклоалкилом и до тризамещенным галогеном,

где (C₃-C₄)-циклоалкил может быть замещен монофторметилом, дифторметилом или трифторметилом и до дизамещенным галогеном,

где (C₁-C₄)-алкокси может быть замещен (C₃-C₄)-циклоалкилом и до тризамещенным галогеном,

где (C₃-C₄)-циклоалкил может быть моно- или дизамещенным галогеном,

где (C₃-C₄)-циклоалкокси может быть до дизамещенным галогеном,

где R₈ представляет собой водород или фтор,

где R₉ представляет собой водород, (C₁-C₄)-алкил, (C₁-C₄)-алкокси, галоген;

где (C₁-C₄)-алкил может быть замещен (C₁-C₄)-алкокси,

n представляет собой 0 или 1,

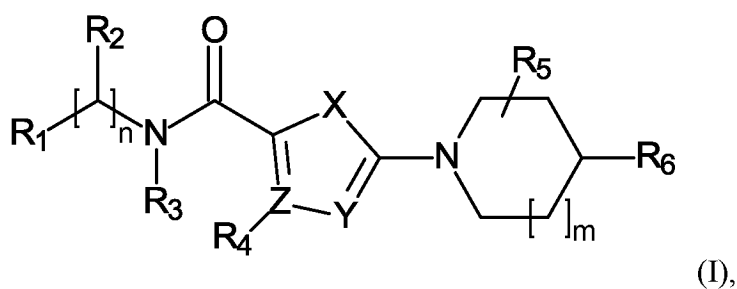
m представляет собой 0, 1 или 2,

p представляет собой 0, 1 или 2 и

q представляет собой 0, 1 или 2,

и их солям, сольватам и сольватам солей.

Настоящее изобретение относится к соединениям общей формулы (I)



(I),

в которой

X представляет собой S, N, O;

Y представляет собой N, S, O,

где, если X представляет собой S, тогда Y представляет собой N;

Z представляет собой C, O, N,

где, если X представляет собой N, и Y представляет собой N, тогда Z представляет собой O;

R₁ представляет собой 5- или 6-ти членный гетероарил, фенил,

где 5-6-ти членный гетероарил может быть замещен 1-2 заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы (C₁-C₄)-алкила, (C₁-C₄)-алкокси, галогена;

где (C₁-C₄)-алкил может быть до тризамещенным галогеном,

где (C₁-C₄)-алкокси может быть до тризамещенным галогеном,

где фенил может быть замещен 1-2 заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы (C₁-C₄)-алкила, (C₃-C₅)-циклоалкила, (C₁-C₄)-алкокси, циано, гидроксигалогена;

где (C₁-C₄)-алкил может быть до тризамещенным галогеном,

R₂ представляет собой водород, (C₁-C₄)-алкил;

где (C₁-C₄)-алкил может быть до тризамещенным галогеном,

или

вместе с атомом углерода, к которому R₂ присоединен, образует (C₃-C₄)-циклоалкильное кольцо,

R₃ представляет собой водород, (C₁-C₄)-алкил,

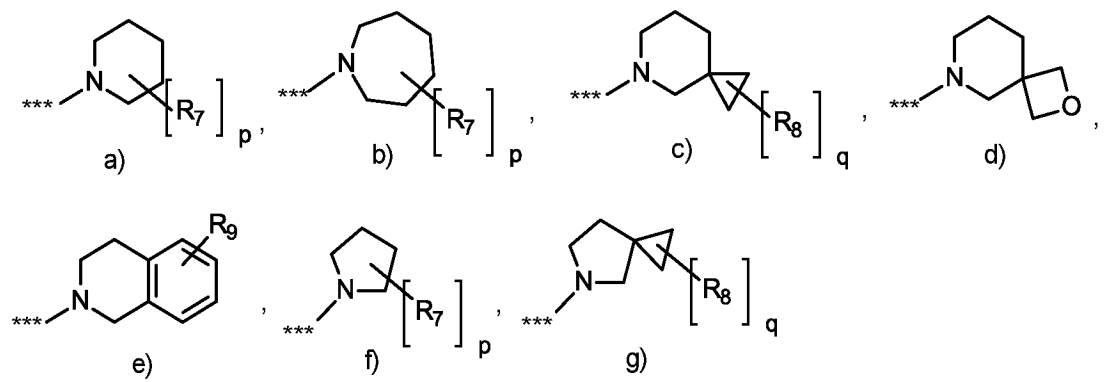
где (C₁-C₄)-алкил может быть до тризамещенным галогеном,

R₄ представляет собой водород, (C₁-C₄)-алкил, (C₃-C₄)-циклоалкил, фенил, галоген;

где (C₁-C₄)-алкил может быть до тризамещенным галогеном, и фенил может быть замещен галогеном,

R₅ представляет собой водород, (C₁-C₄)-алкил, (C₁-C₄)-алкокси, галоген,

R₆ представляет собой группу формулы a), b), c), d), e), f) или g)



где *** обозначает присоединение к соседнему пиперидиновому кольцу,

где R₇ представляет собой водород, (C₁-C₄)-алкил, (C₃-C₄)-циклоалкил, (C₁-C₄)-алкокси, (C₃-C₄)-циклоалкокси, фенил,

где (C₁-C₄)-алкил может быть замещен (C₃-C₄)-циклоалкилом, (C₁-C₄)-алкокси, (C₃-C₄)-циклоалкокси и до тризамещенным галогеном,

где (C₁-C₄)-алкокси может быть замещен (C₃-C₄)-циклоалкилом и до тризамещенным галогеном,

где (C₃-C₄)-циклоалкил может быть замещен монофторметилом, дифторметилом или трифторметилом и до дизамещенным галогеном,

где (C₁-C₄)-алкокси может быть замещен (C₃-C₄)-циклоалкилом и до тризамещенным галогеном,

где (C₃-C₄)-циклоалкил может быть моно- или дизамещенным галогеном,

где (C₃-C₄)-циклоалкокси может быть до дизамещенным галогеном,

где R₈ представляет собой водород или фтор,

где R₉ представляет собой водород, (C₁-C₄)-алкил, (C₁-C₄)-алкокси, галоген;

где (C₁-C₄)-алкил может быть замещен (C₁-C₄)-алкокси,

n представляет собой 0 или 1,

m представляет собой 0, 1 или 2,

p представляет собой 0, 1 или 2 и

q представляет собой 0, 1 или 2,

и их солям, сольватам и сольватам солей.

Соединения согласно настоящему изобретению представляют собой соединения формулы (I) и их соли, сольваты и сольваты солей, соединения, которые охватываются формулой (I) и имеют формулы, указанные ниже, а также их соли, сольваты и сольваты соли и соединения, охватываемые формулой (I) и цитируемые ниже в качестве рабочих примеров, и их соли, сольваты и сольваты солей, если соединения, охватываемые формулой (I) и упомянутые ниже, еще не представляют собой соли, сольваты и сольваты солей

Соединения согласно настоящему изобретению также представляют собой N - оксиды и S -оксиды соединений формулы (I) и их соли, сольваты и сольваты солей.

Предпочтительными солями в контексте настоящего изобретения являются физиологически приемлемые соли соединений согласно настоящему изобретению. Также включены соли, которые сами по себе не подходят для фармацевтических применений, но могут быть использованы, например, для выделения, очистки или хранения соединений согласно настоящему изобретению.

Подходящая фармацевтически приемлемая соль соединений согласно настоящему изобретению может быть, например, кислотно-аддитивной солью соединения согласно настоящему изобретению, несущего достаточно основной атом азота в цепи или в кольце, такая как кислотно-аддитивная соль с неорганической кислотой или "минеральной кислотой", такой как соляная кислота, бромистоводородная кислота,

йодистоводородная кислота, серная кислота, сульфаминовая кислота, бисерная кислота, фосфорная кислота или азотная кислота, например, или с органической кислотой, такой как муравьиная кислота, уксусная кислота, ацетоуксусная кислота, пировиноградная кислота, трифторуксусная кислота, пропионовая кислота, масляная кислота, гексановая кислота, гептановая кислота, ундекановая кислота, лауриновая кислота, бензойная кислота, салициловая кислота, 2-(4-гидроксibenzoил)бензойная кислота, камфорная кислота, коричная кислота, циклопентанпропионовая кислота, диглюконовая кислота, 3-гидрокси-2-нафтойная кислота, никотиновая кислота, памовая кислота, пектиновая кислота, 3-фенилпропионовая кислота, пивалиновая кислота, 2-гидроксиэтансульфоновая кислота, итаконовая кислота, трифторметансульфоновая кислота, додецилсерная кислота, этансульфо кислота, бензолсульфо кислота, пара-толуолсульфо кислота, метансульфо кислота, 2-нафталинсульфо кислота, нафталиндисульфокислота, камфорсульфо кислота, лимонная кислота, винная кислота, стеариновая кислота, молочная кислота, щавелевая кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, яблочная кислота, адипиновая кислота, альгиновая кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота, D-глюконовая кислота, миндальная кислота, аскорбиновая кислота, глюкогоптановая кислота, глицерофосфорная кислота, аспарагиновая кислота, сульфосалициловая кислота или тиоциановая кислота, например.

Кроме того, другой подходящей фармацевтически приемлемой солью достаточно кислого соединения согласно настоящему изобретению является соль щелочного металла, например, соль натрия или калия, соль щелочноземельного металла, например, соль кальция, магния или стронция, или соль алюминия или соль цинка или соль аммония, полученная из аммиака или органического первичного, вторичного или третичного амина, имеющего от 1 до 20 атомов углерода, такого как этиламин, диэтиламин, триэтиламин, этилдиизопропиламин, моноэтаноламин, диэтаноламин, триэтаноламин, дициклогексиламин, диметиламиноэтанол, диэтиламиноэтанол, трис (гидроксиметил)аминометан, прокаин, дибензиламин, *N*-метилморфолин, аргинин, лизин, 1,2-этилендиамин, *N*-метилпиперидин, *N*-метилглюкамин, *N,N*-диметилглюкамин, *N*-этилглюкамин, 1,6-гександиамин, глюкозамин, саркозин, сериол, 2-амино-1,3-пропандиол, 3-амино-1,2-пропандиол, 4-амино-1,2,3-бутантриол или соль с ионом четвертичного аммония, имеющая от 1 до 20 углеродных атомов, как например, тетраметиламмоний, тетраэтиламмоний, тетра(*n*-пропил)аммоний, тетра(*n*-бутил)аммоний, *N*-бензил-*N,N,N*-триметиламмоний, холин или бензалконий

Специалистам в данной области техники также будет понятно, что кислотнo-аддитивные соли заявляемых соединений можно получать реакцией соединений с

соответствующей неорганической или органической кислотой любым из ряда известных способов. Альтернативно, соли щелочных и щелочноземельных металлов кислотных соединений согласно настоящему изобретению получают реакцией соединений согласно настоящему изобретению с соответствующим основанием с помощью множества известных способов.

Настоящее изобретение включает все возможные соли соединений согласно настоящему изобретению в виде отдельных солей или в виде любой смеси указанных солей в любом соотношении.

В настоящем документе, в частности в экспериментальной части, для синтеза промежуточных соединений и примеров по настоящему изобретению, когда соединение упоминается в виде формы соли с соответствующим основанием или кислотой, точный стехиометрический состав указанной формы соли, полученный соответствующим способом получения и/или очистки, в большинстве случаев неизвестен. Если не указано иное, суффиксы к химическим названиям или структурным формулам, относящиеся к солям, такие как «гидрохлорид», «трифторацетат», «натриевая соль» или « xHCl », « xCF_3COOH », « x Na^+ », например, означают форму соли, причем стехиометрия этой соли не указана. Это относится аналогично к случаям, когда промежуточные продукты синтеза или их примеры соединений или солей были получены в виде сольватов, например гидратов, с помощью описанных способов получения и/или очистки.

Сольваты в контексте настоящего изобретения описываются как такие формы соединений согласно настоящему изобретению, которые образуют комплекс в твердом или жидком состоянии путем координации с молекулами растворителя. Гидраты представляют собой особую форму сольватов, в которых координация осуществляется с водой. Сольваты, предпочтительные в контексте настоящего изобретения, представляют собой гидраты.

Соединения согласно настоящему изобретению могут, в зависимости от их структуры, существовать в различных стереоизомерных формах, т.е. в форме конфигурационных изомеров или же, при необходимости, в виде конформационных изомеров (энантиомеров и/или диастереомеров, включая таковые в случае атропоизомеров). Таким образом, настоящее изобретение охватывает энантиомеры и диастереомеры и их соответствующие смеси. Из таких смесей энантиомеров и/или диастереомеров можно выделить стереоизомерно гомогенные компоненты известным способом. Предпочтение отдается использованию для этой цели хроматографических методов, особенно ВЭЖХ хроматографии на ахиральных или хиральных фазах разделения. В случае карбоновых кислот в качестве промежуточных или конечных

продуктов разделение также возможно разделение с помощью диастереомерных солей с использованием хиральных аминовых оснований.

В контексте настоящего изобретения термин «энантиомерно чистый» понимается в том смысле, что рассматриваемое соединение в отношении абсолютной конфигурации хиральных центров присутствует в энантиомерном избытке более 95%, предпочтительно более 98%. Энантиомерный избыток, *ee*, рассчитывается в данном случае путем оценки хроматограммы анализа ВЭЖХ на хиральной фазе с использованием следующей формулы:

$$ee = \left| \frac{\text{Энантиомер 1 (Процент площади)} - \text{Энантиомер 2 (Процент площади)}}{\text{Энантиомер 1 (Процент площади)} + \text{Энантиомер 2 (Процент площади)}} \right| \times 100\%.$$

Если соединения согласно настоящему изобретению могут встречаться в таутомерных формах, настоящее изобретение охватывает все таутомерные формы *s*.

Настоящее изобретение также охватывает все подходящие изотопные варианты соединений согласно настоящему изобретению. Под изотопным вариантом соединения согласно настоящему изобретению в настоящем документе понимается соединение, в котором по меньшей мере один атом в составе соединения согласно изобретению заменен на другой атом с тем же атомным номером, но с атомной массой, отличной от исходной атомной массы, которая обычно или преимущественно встречается в природе («неестественная доля»). Под выражением «неестественная доля» понимают долю такого изотопа выше его собственной частоты. Собственные частоты изотопов, которые следует использовать в этой связи, можно найти в "Isotopic Compositions of the Elements 1997", Pure Appl. Chem., 70(1), 217-235, 1998. Примерами изотопов, которые могут быть включены в соединение согласно изобретению, являются изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора, хлора, брома и йода такие как ^2H (дейтерий), ^3H (тритий), ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{33}S , ^{34}S , ^{35}S , ^{36}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{129}I и ^{131}I . Конкретные изотопные варианты соединения согласно изобретению, особенно те, в которые включены один или несколько радиоактивных изотопов, могут быть полезными, например, для изучения механизма действия или распределения активного ингредиента в организме; из-за сравнительно легкой подготовки и обнаружения для этой цели подходят особенно соединения, меченные изотопами ^3H или ^{14}C . Кроме того, включение изотопов, например дейтерия, может привести к особым терапевтическим преимуществам вследствие большей метаболической стабильности соединения, например, к увеличению периода полувыведения в организме или снижению необходимой активной дозы; такие модификации соединений согласно изобретению, следовательно, могут также представлять собой предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения.

Что касается лечения и/или профилактики указанных в настоящем документе нарушений, изотопный вариант(ы) соединений общей формулы (I) предпочтительно содержат дейтерий («дейтерийсодержащие соединения общей формулы (I)»). Изотопные варианты соединений общей формулы (I), в которые включены один или несколько радиоактивных изотопов, таких как ^3H или ^{14}C , полезны, например, в исследованиях распределения лекарственного средства и/или субстрата в тканях. Эти изотопы особенно предпочтительны из-за их легкого включения и обнаружения. Возможно включение испускающих позитроны изотопов, таких как ^{18}F или ^{11}C , в соединение общей формулы (I). Эти изотопные варианты соединений общей формулы (I) подходят для использования в применении визуализации *in vivo*. Содержащие дейтерий и ^{13}C -содержащие соединения общей формулы (I) можно использовать в рамках доклинических или клинических исследований в масс-спектрометрическом анализе (H. J. Leis *et al.*, *Curr. Org. Chem.*, **1998**, 2, 131). Изотопные варианты соединений согласно изобретению могут быть получены широко используемыми способами, известными специалистам в данной области техники, например, способами, описанными ниже, и процедурами, описанными в рабочих примерах, с использованием соответствующих изотопных модификаций соответствующих реагентов и/или исходных соединений.

Изотопные варианты соединений общей формулы (I), как правило, могут быть получены способами, известными специалистам в данной области техники, как описано в схемах и/или примерах, описанных в настоящем документе, путем замены реагента изотопным вариантом реагента, предпочтительно дейтерийсодержащим реагентом. В соответствии с желаемыми центрами дейтерирования в некоторых случаях можно включать дейтерий из D_2O либо непосредственно в соединения, либо в реагенты, которые можно использовать для синтеза таких соединений (Esaki *et al.*, *Tetrahedron*, **2006**, 62, 10954; Esaki *et al.*, *Chem. Eur. J.*, **2007**, 13, 4052). Также был описан метод фотохимического дейтерирования и тритиирования (Y. Y. Loh *et al.*, *Science* 10.1126/science.aar9674 (2017). Другим полезным реагентом для включения дейтерия в молекулы является газообразный дейтерий. Быстрым способом включения дейтерия является каталитический дейтерирование олефиновых связей (H. J. Leis *et al.*, *Curr. Org. Chem.*, **1998**, 2, 131; J. R. Morandi *et al.*, *J. Org. Chem.*, **1969**, 34 (6), 1889) и ацетиленовых связей (N. H. Khan, *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, 74 (12), 3018; S. Chandrasekhar *et al.*, *Tetrahedron*, **2011**, 52, 3865). Для прямого обмена водорода на дейтерий в углеводородах, содержащих функциональные группы, также возможно использовать металлические катализаторы (т.е. Pd, Pt и Rh) в присутствии газообразного дейтерия (JG Atkinson *et al.*, патент США 3966781). Различные дейтерированные реагенты и устройства для синтеза

коммерчески доступны от таких компаний, как например, C/D/N Isotopes, Quebec, Canada; Cambridge Isotope Laboratories Inc., Andover, MA, USA; и CombiPhos Catalysts, Inc., Princeton, NJ, USA. Дополнительную информацию, относящуюся к известному уровню техники в отношении обмена дейтерия-водорода, можно найти, например, в Hanzlik *et al.*, *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 3992-3997; R. P. Hanzlik *et al.*, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **1989**, *160*, 844; P. J. Reider *et al.*, *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 3326-3334; M. Jarman *et al.*, *Carcinogenesis*, **1993**, *16*(4), 683-688; J. Atzrodt *et al.*, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 7744; K. Matoishi *et al.*, **2000**, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1519-1520; K. Kassahun *et al.*, WO 2012/112363.

Термин "дейтерийсодержащее соединение общей формулы (I)" определяется как соединение общей формулы (I), в котором один или несколько атомов водорода заменены одним или несколькими атомами дейтерия и в котором частота дейтерия в каждом дейтерированном положении в соединении общей формулы (I) выше собственной частоты дейтерия, которая составляет около 0,015%. Более конкретно, в дейтерийсодержащем соединении общей формулы (I) частота присутствия дейтерия в каждом дейтерированном положении в соединении общей формулы (I) более 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70% или 80%, предпочтительно более 90%, 95%, 96% или 97%, еще более предпочтительно более 98% или 99%, в этом положении или этих положениях. Будет очевидно, что частота дейтерия в каждом дейтерированном положении не зависит от частоты дейтерия в других дейтерированных положениях.

Селективное включение одного или нескольких атомов дейтерия в соединение общей формулы (I) может изменить физико-химические свойства (например, кислотность [A. Streitwieser *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, *85*, 2759; C. L. Perrin *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 4490], основность [C. L. Perrin, *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, *125*, 15008; C. L. Perrin in *Advances in Physical Organic Chemistry*, *44*, 144; C. L. Perrin *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, *127*, 9641], липофильность [B. Testa *et al.*, *Int. J. Pharm.*, 1984, *19*(3), 271]) и/или метаболический профиль молекулы, и вызывать изменения отношения исходного соединения к метаболитам или количества образовавшихся метаболитов. Такие изменения могут привести к определенным терапевтическим преимуществам и, следовательно, предпочтительнее при определенных обстоятельствах. Сообщалось о снижении скорости метаболизма и метаболических переключений, когда соотношение метаболитов изменяется (D. J. Kushner *et al.*, *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 1999, *77*, 79; A. E. Mutlib *et al.*, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 2000, *169*, 102). Эти изменения воздействия исходного соединения и метаболитов могут иметь важные последствия в отношении фармакодинамики, переносимости и эффективности дейтерийсодержащего соединения

общей формулы (I). В некоторых случаях замещение дейтерием уменьшает или устраняет образование нежелательного или токсического метаболита и усиливает образование желаемого метаболита (например, Nevirapine: A. M. Sharma et al., Chem. Res. Toxicol., 2013, 26, 410; Uetrecht et al., Chemical Research in Toxicology, 2008, 21, 9, 1862; Efavirenz: A. E. Mutlib et al., Toxicol. Appl. Pharmacol., 2000, 169, 102). В других случаях основным эффектом дейтерирования является снижение скорости системного клиренса. В результате биологический период полураспада соединения увеличивается. Потенциальные клинические преимущества будут включать в себя способность поддерживать одинаковое системное воздействие со сниженными пиковыми уровнями и повышенными минимальными уровнями. Это может привести к уменьшению побочных эффектов и повышению эффективности в зависимости от фармакокинетических/фармакодинамических отношений конкретного соединения. Indiplon (A. J. Morales et al., Abstract 285, The 15th North American Meeting of the International Society of Xenobiotics, San Diego, CA, October 12-16, 2008), ML-337 (C. J. Wenthur et al., J. Med. Chem., 2013, 56, 5208), и Odanacatib (K. Kassahun et al., WO2012/112363) являются примерами этого эффекта дейтерия. Сообщалось и о других случаях, когда снижение скорости метаболизма приводило к увеличению экспозиции лекарственного средства без изменения скорости системного клиренса (например, Rofecoxib: F. Schneider et al., Arzneim. Forsch. Drug. Res., 2006, 56, 295; Telaprevir: F. Maltais et al., J. Med. Chem., 2009, 52, 7993). Дейтерированные лекарственные средства, демонстрирующие этот эффект, могут иметь меньшие требования к дозировке (например, меньшее количество доз или меньшая доза для достижения желаемого эффекта) и/или могут давать меньшую нагрузку метаболитов.

Соединение общей формулы (I) может иметь несколько потенциальных мест атаки для метаболизма. Для оптимизации вышеописанных воздействий на физико-химические свойства и метаболический профиль могут быть выбраны дейтерийсодержащие соединения общей формулы (I), имеющие определенную схему одного или нескольких обменов дейтерий-водород. В частности, атом(ы) дейтерия дейтерийсодержащего соединения(й) общей формулы (I) присоединен/присоединены к атому углерода и/или находится/расположены в тех положениях соединения общей формулы (I), которые являются местами атаки метаболизирующих ферментов, таких как, например, цитохром P₄₅₀.

Настоящее изобретение дополнительно также охватывает пролекарства соединений согласно настоящему изобретению. Термин «пролекарства» относится в настоящем документе к соединениям, которые сами по себе могут быть биологически активными или

неактивными, но превращаются, находясь в организме, например, метаболическим или гидролитическим путем, в соединения согласно настоящему изобретению.

В контексте настоящего изобретения, если не указано иное, заместители определяются следующим образом:

Алкил в контексте изобретения представляет собой алкильный радикал с прямой или разветвленной цепью, имеющий конкретное указанное число атомов углерода. Примеры включают: метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, 1-метилпропил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, 1-этилпропил, 1-метилбутил, 2-метилбутил, 3-метилбутил, н-гексил, 1-метилпентил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 4-метилпентил, 3,3-диметилбутил, 1-этилбутил, 2-этилбутил, 1,4-диметилпентил, 4,4-диметилпентил и 1,4,4 – триметилпентил.

Алкокси в контексте изобретения представляет собой алкоксирадикал с прямой или разветвленной цепью, содержащий от 1 до 4 атомов углерода. Примеры включают: метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, 1-метилпропокси, н-бутокси, изобутокси и трет-бутокси.

Циклоалкокси в контексте изобретения представляет собой циклический алкоксирадикал, содержащий от 3 до 4 атомов углерода. Примеры включают: циклопропокси или циклобутокси.

Циклоалкил или карбоцикл в контексте изобретения представляет собой моно-, поли- или спироциклический, предпочтительно моно- или бициклический, насыщенный карбоцикл, имеющий в общей сложности от 3 до 8 атомов в кольце. Моноциклический насыщенный карбоцикл называют синонимом циклоалкила. Примеры включают: циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклопентенил, циклогексенил, циклогексаденил, циклогептенил, циклогептаденил, спиро[2.3]гексил, спиро[2.4]гептил, спиро[2.5]октил, бицикло[1.1.1]пентил, бицикло [2.2.1]гептил, бицикло[4.1.0]гептил, бицикло[2.2.2]октил, трицикло[3.3.1.1^{3,7}]децил. Предпочтителен моноциклический циклоалкил, содержащий от 3 до 5 атомов углерода. Примеры включают: циклопропил, циклобутил или циклопентил.

5- или 6-ти членный гетероарил в контексте изобретения представляет собой моноциклический ароматический гетероцикл (гетероароматический), который имеет всего 5 или 6 атомов в кольце, содержит до трех одинаковых или разных гетероатомов в кольце из ряда N, O и/или S и присоединен через кольцевой атом углерода или необязательно через кольцевой атом азота. Примеры включают: фурил, пирролил, тиенил, пиразолил, имидазолил, тиазолил, оксазолил, изоксазолил, изотиазолил, триазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, тетразолил, пиридил, пиримидинил, пиридазинил или пиазинил.

В целом, если не указано иное, гетероарильные группы включают все возможные изомерные формы, например, таутомеры и позиционные изомеры по отношению к точке присоединения к остальной части молекулы. Таким образом, термин пиридил включает, в качестве неограничивающих примеров, 2-пиридил, 3-пиридил и 4-пиридил, или термин тиенил включает 2-тиенил и 3-тиенил.

Галоген в контексте изобретения включает фтор, хлор, бром и йод. Предпочтение отдается хлору или фтору.

Когда радикалы в соединениях согласно настоящему изобретению замещены, радикалы могут быть моно- или полизамещенными, если не указано иное. В контексте настоящего изобретения все радикалы, встречающиеся более одного раза, определяются независимо друг от друга. Когда радикалы в соединениях согласно изобретению замещены, радикалы могут быть моно- или полизамещенными, если не указано иное. Предпочтительно замещение одним заместителем или двумя одинаковыми или разными заместителями.

В контексте настоящего изобретения термин «лечение» или «лечение» включает ингибирование, замедление, сдерживание, облегчение, ослабление, ограничение, уменьшение, подавление, отталкивание или излечение заболевания, состояния, расстройства, травмы или проблема со здоровьем или развитие, течение или прогрессирование таких состояний и/или симптомов таких состояний. Термин «терапия» понимается в настоящем документе как синоним термина «лечение».

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

Лечение или предупреждение заболевания, состояния, нарушения, травмы или проблемы со здоровьем может быть частичным или полным.

Предпочтение в контексте настоящего изобретения отдается соединениям формулы (I), в которых

X представляет собой S или N;

Y представляет собой N, S или O,

где, если X представляет собой S, тогда Y представляет собой N;

Z представляет собой CR₄, N или O,

где, если X представляет собой N и Y представляет собой N, тогда Z представляет собой O;

где, если X представляет собой S, тогда Z представляет собой N или CR₄

R₁ представляет собой пиридинил, пиразолил, тиазолил, тиенил, фенил,

где пиридинил может быть замещен 1-2 заместителями, независимо друг от друга
выбранными из группы (C₁-C₂)-алкила, фтора, хлора, трифторметила, трифторметокси,

где пиразолил может быть замещен 1-2 заместителями, независимо друг от друга
выбранными из группы (C₁-C₂)-алкила, фтора, хлора, трифторметила,

где тиазолил может быть замещен 1-2 заместителями, независимо друг от друга
выбранными из группы фтора, хлора,

где тиенил может быть замещен 1-2 заместителями, независимо друг от друга
выбранными из группы фтора, хлора,

где фенил может быть замещен 1-2 заместителями, независимо друг от друга
выбранными из группы (C₁-C₂)-алкила, (C₃-C₄)-циклоалкила, метокси, циано, гидрокси,
фтора, хлора, трифторметила;

R₂ представляет собой водород, (C₁-C₂)-алкил,

или

вместе с атомом углерода, к которому R₂ присоединен, образует циклопропильное
кольцо,

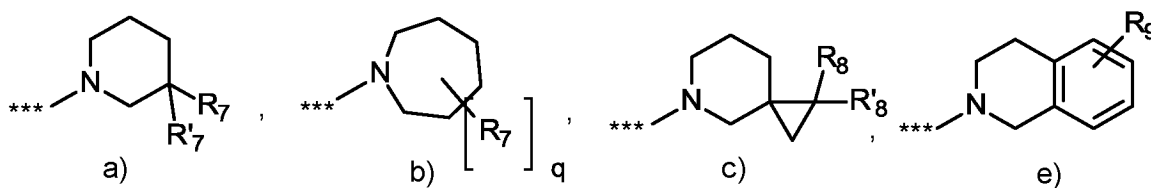
R₃ представляет собой водород, (C₁-C₂)-алкил;

R₄ представляет собой водород, (C₁-C₂)-алкил, (C₃-C₄)-циклоалкил,
трифторметил, бром, хлор, фенил;

где фенил может быть замещен галогеном,

R₅ представляет собой водород, (C₁-C₂)-алкил, метокси, фтор;

R₆ представляет собой группу формулы а), b), c) или e),



где *** обозначает присоединение к соседнему пиперидиновому кольцу,

где R₇ или R'₇ независимо друг от друга представляют собой водород, (C₁-C₄)-
алкил, (C₃-C₄)-циклоалкил, (C₁-C₂)-алкокси, (C₃-C₄)-циклоалкокси, монофторметил,
дифторметил, трифторметил, дифторметокси, фенил,

где (C₁-C₄)-алкил может быть замещен метокси, н-бутокси, циклопропилом,
циклобутокси и до дизамещенным фтором,

где метокси может быть замещен циклопропилом, циклобутилом, трифторметилом,

где циклопропил может быть замещен монофторметилом, дифторметилом, трифторметилом,

где циклобутил может быть до дизамещенным фтором,

где н-бутокси может быть до дизамещенным фтором,

где (C₁-C₂)-алкокси может быть замещен циклопропилом, циклобутилом, циклобутоксидом, трифторметил и

где циклопропил и циклобутил может быть до дизамещенным фтором,

где (C₃-C₄)-циклоалкокси может быть до дизамещенным фтором,

где R₈ или R'₈ независимо друг от друга представляют собой водород или фтор,

где R₉ представляет собой водород, (C₁-C₄)-алкил, (C₁-C₂)-алкокси, метоксиэтил, фтор, хлор;

n представляет собой 0 или 1 и

m представляет собой 1 или 2,

q представляет собой 0 или 2,

и их солям, сольватам и сольватам солей.

Предпочтение в контексте настоящего изобретения отдается соединениям формулы (I), в которых

X представляет собой S, N;

Y представляет собой N, S, O,

где, если X представляет собой S, тогда Y представляет собой N;

Z представляет собой C, O,

где, если X представляет собой N, и Y представляет собой N, тогда Z представляет собой O;

R₁ представляет собой пиридинил, пирозолил, тиазолил, тиенил, фенил,

где пиридинил может быть замещен 1-2 заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы (C₁-C₂)-алкила, фтора, хлора, трифторметила, трифторметокси,

где пирозолил может быть замещен 1-2 заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы (C₁-C₂)-алкила, фтора, хлора, трифторметила,

где тиазолил может быть замещен 1-2 заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы фтора, хлора,

где тиенил может быть замещен 1-2 заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы фтора, хлора,

где фенил может быть замещен 1-2 заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы (C₁-C₂)-алкила, (C₃-C₄)-циклоалкила, метокси, циано, гидроксид, фтора, хлора, трифторметила;

R_2 представляет собой водород, (C_1-C_2) -алкил,
или
вместе с атомом углерода, к которому R_2 присоединен, образует циклопропильное кольцо,

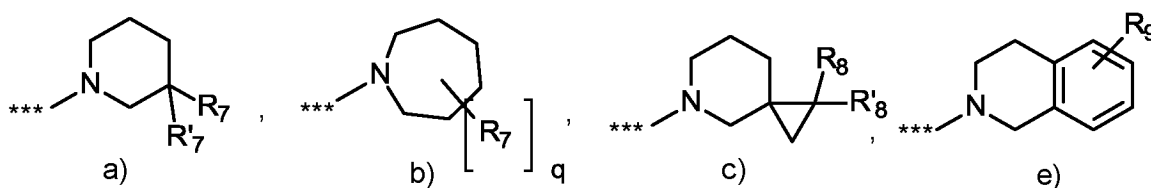
R_3 представляет собой водород, (C_1-C_2) -алкил;

R_4 представляет собой водород, (C_1-C_2) -алкил, (C_3-C_4) -циклоалкил, трифторметил, бром, хлор, фенил;

где фенил может быть замещен галогеном,

R_5 представляет собой водород, (C_1-C_2) -алкил, метокси, фтор;

R_6 представляет собой группу формулы а), b), c) или e),



где *** обозначает присоединение к соседнему пиперидиновому кольцу,

где R_7 или R'_7 независимо друг от друга представляют собой водород, (C_1-C_4) -алкил, (C_3-C_4) -циклоалкил, (C_1-C_2) -алкокси, (C_3-C_4) -циклоалкокси, монофторметил, дифторметил, трифторметил, дифторметокси, фенил,

где (C_1-C_4) -алкил может быть замещен метокси, н-бутокси, циклопропилом, циклобутокси и до дизамещенным фтором,

где метокси может быть замещен циклопропилом, циклобутилом, трифторметилом,

где циклопропил может быть замещен монофторметилом, дифторметилом, трифторметилом,

где циклобутил может быть до дизамещенным фтором,

где н-бутокси может быть до дизамещенным фтором,

где (C_1-C_2) -алкокси может быть замещен циклопропилом, циклобутилом, циклобутокси, трифторметилом и

где циклопропил и циклобутил может быть до дизамещенным фтором,

где (C_3-C_4) -циклоалкокси может быть до дизамещенным фтором,

где R_8 или R'_8 независимо друг от друга представляют собой водород или фтор,

где R_9 представляет собой водород, (C_1-C_4) -алкил, (C_1-C_2) -алкокси, метоксиэтил, фтор, хлор;

n представляет собой 0 или 1 и

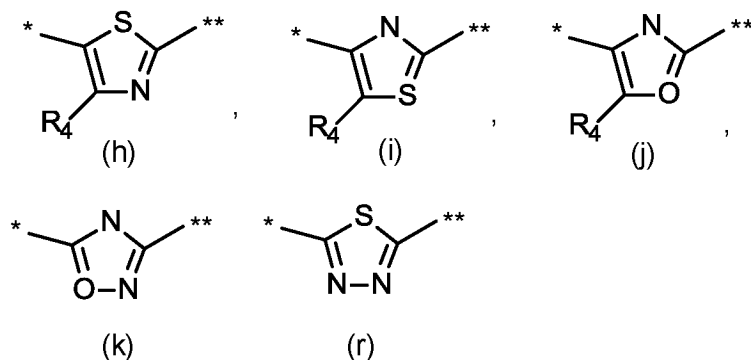
m представляет собой 1 или 2,

q представляет собой 0 или 2,

и их солям, сольватам и сольватам солей.

Предпочтение в контексте настоящего изобретения отдается соединениям формулы (I), в которых

X, Y и Z выбраны таким образом, что ароматическое 5-ти членное кольцо имеет структурную формулу h), i), j), k) или (r),



где * обозначает присоединение к карбонильной группе, и ** обозначает присоединение к атому азота соседнего пиперидинового кольца, и

R₁ представляет собой пиридилил, пиразолил, тиазолил, тиенил, фенил,

где пиридилил может быть замещен 1-2 заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы (C₁-C₂)-алкила, фтора, хлора, трифторметила, трифторметокси,

где пиразолил может быть замещен 1-2 заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы (C₁-C₂)-алкила, фтора, хлора, трифторметила,

где тиазолил может быть замещен хлором,

где тиенил может быть замещен фтором,

где фенил может быть замещен 1-2 заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы (C₁-C₂)-алкила, (C₃-C₄)-циклоалкил, метокси, циано, гидроксид, фтора, хлора, трифторметила;

R₂ представляет собой водород, метил,

или

вместе с атомом углерода, к которому R₂ присоединен, образует циклопропильное кольцо,

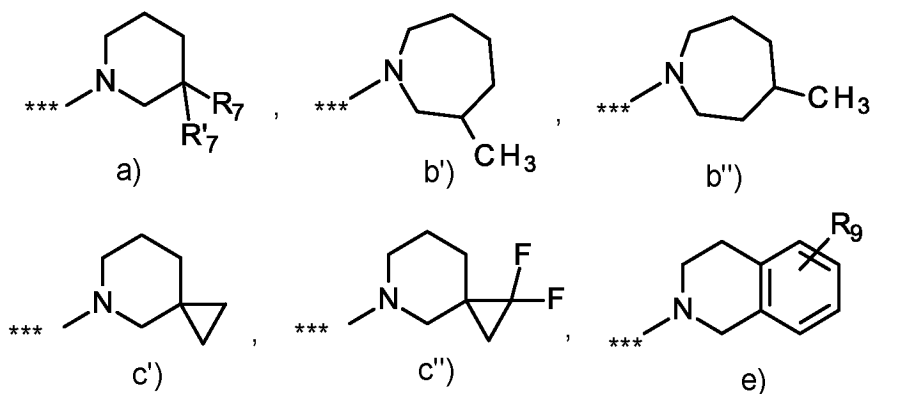
R₃ представляет собой водород, (C₁-C₂)-алкил;

R₄ представляет собой водород, метил, этил, циклопропил, трифторметил, бром, хлор, фенил;

где фенил может быть замещен хлором,

R₅ представляет собой водород, фтор;

R₆ представляет собой группу формулы a), b'), b''), c'), c'') или e),



где *** обозначает присоединение к соседнему пиперидиновому кольцу,

где R_7 или R'_7 независимо друг от друга представляют собой водород, (C_1-C_4) -алкил, (C_3-C_4) -циклоалкил, (C_1-C_2) -алкокси, (C_3-C_4) -циклоалкокси, монофторметил, дифторметил, трифторметил, дифторметокси, фенил,

где (C_1-C_4) -алкил может быть замещен метокси, н-бутокси, циклопропилом, циклобутокси и до дизамещенным фтором,

где метокси может быть замещен циклопропилом, циклобутилом, трифторметилом,

где циклопропил может быть замещен монофторметилом, дифторметилом, трифторметилом,

где циклобутил может быть до дизамещенным фтором,

где н-бутокси может быть до дизамещенным фтором,

где (C_1-C_2) -алкокси может быть замещен циклопропилом, циклобутилом, циклобутокси, трифторметилом и

где циклопропил и циклобутил может быть до дизамещенным фтором,

где (C_3-C_4) -циклоалкокси может быть до дизамещенным фтором,

где R_9 представляет собой водород, метил, трет-бутил, метокси, метоксиметил, фтор, хлор;

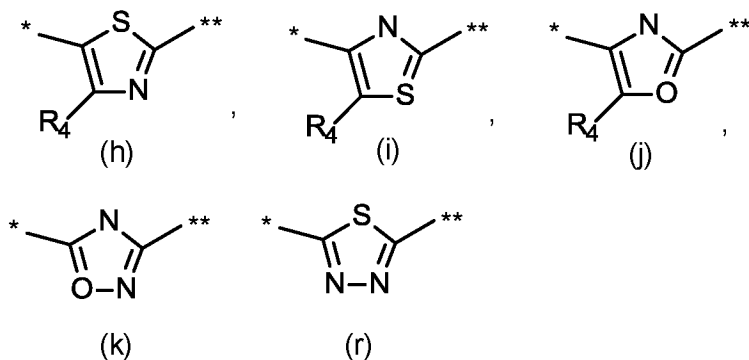
n представляет собой 0 или 1 и

m представляет собой 1 или 2,

и их солям, сольватам и сольватам солей.

Предпочтение в контексте настоящего изобретения отдается соединениям формулы (I), в которых

X, Y и Z представляют собой группу формулы h), i), j), k) или (r),



где * обозначает присоединение к карбонильной группе, и ** обозначает присоединение к атому азота соседнего пиперидинового кольца, и

R₁ представляет собой пиридилил, пиразолил, тиазолил, тиенил, фенил,

где пиридилил может быть замещен 1-2 заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы (C₁-C₂)-алкила, фтора, хлора, трифторметила, трифторметокси,

где пиразолил может быть замещен 1-2 заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы (C₁-C₂)-алкила, фтора, хлора, трифторметила,

где тиазолил может быть замещен хлором,

где тиенил может быть замещен фтором,

где фенил может быть замещен 1-2 заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы (C₁-C₂)-алкила, (C₃-C₄)-циклоалкила, метокси, циано, гидроксид, фтора, хлора, трифторметила;

R₂ представляет собой водород, метил,

или

вместе с атомом углерода, к которому R₂ присоединен, образует циклопропильное кольцо,

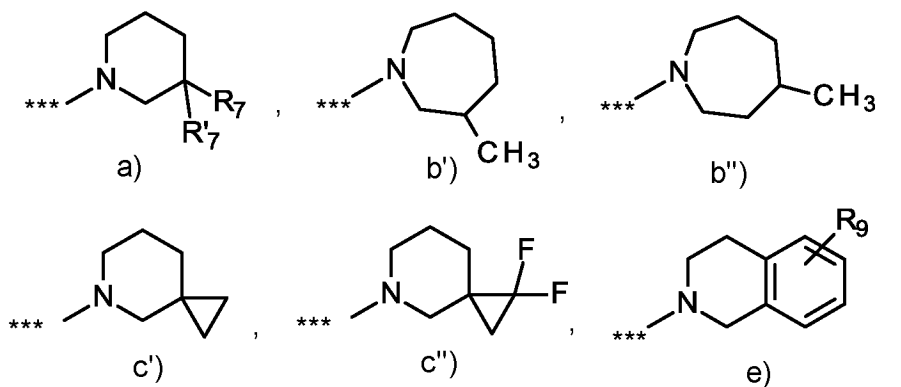
R₃ представляет собой водород, (C₁-C₂)-алкил;

R₄ представляет собой водород, метил, этил, циклопропил, трифторметил, бром, хлор, фенил;

где фенил может быть замещен хлором,

R₅ представляет собой водород, фтор;

R₆ представляет собой группу формулы a), b'), b''), c'), c'') или e),



где *** обозначает присоединение к соседнему пиперидиновому кольцу,

где R_7 или R'_7 независимо друг от друга представляют собой водород, (C_1-C_4) -алкил, (C_3-C_4) -циклоалкил, (C_1-C_2) -алкокси, (C_3-C_4) -циклоалкокси, монофторметил, дифторметил, трифторметил, дифторметокси, фенил,

где (C_1-C_4) -алкил может быть замещен метокси, н-бутокси, циклопропилом, циклобутокси и до дизамещенным фтором,

где метокси может быть замещен циклопропилом, циклобутилом, трифторметилом,

где циклопропил может быть замещен монофторметилом, дифторметилом, трифторметилом,

где циклобутил может быть до дизамещенным фтором,

где н-бутокси может быть до дизамещенным фтором,

где (C_1-C_2) -алкокси может быть замещен циклопропилом, циклобутилом, циклобутокси, трифторметилом и

где циклопропил и циклобутил может быть до дизамещенным фтором,

где (C_3-C_4) -циклоалкокси может быть до дизамещенным фтором,

где R_9 представляет собой водород, метил, трет-бутил, метокси, метоксиметил, фтор, хлор;

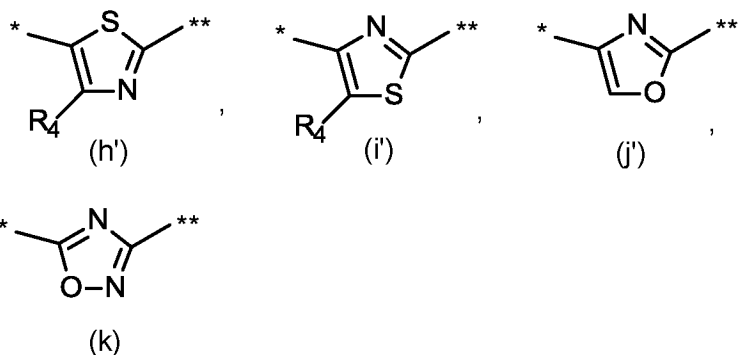
n представляет собой 0 или 1 и

m представляет собой 1 или 2,

и их солям, сольватам и сольватам солей.

Предпочтение в контексте настоящего изобретения отдается соединениям формулы (I), в которых

X , Y и Z выбраны таким образом, что ароматическое 5-ти членное кольцо имеет структурную формулу h'), i'), j') или k),



R₁ представляет собой пиридинил, 2-этилпиридинил, 4,6-диметилпиридинил, 3,5-дифторпиридинил, 3-фторпиридинил, 4-трифторметилпиридинил, 6-трифторметилпиридинил, 5-хлор-3-фторпиридинил, 3-хлор-5-фторпиридинил, 3-метилпиридинил, 4-метилпиридинил, 6-метилпиридинил, 3-хлорпиридинил, 5-хлорпиридинил, 6-трифторметоксипиридинил, фенил, 2-метилфенил, 3-метилфенил, 4-метилфенил, 3-метоксифенил, 4-трифторметилфенил, 2-хлорфенил, 3-хлорфенил, 4-хлорфенил, 2-фторфенил, 3-фторфенил, 4-фторфенил, 3-гидроксифенил, 2,5-дифторфенил, 5-хлор-2-гидроксифенил, 5-фтор-2-метоксифенил, 5-хлор-2-фторфенил, 2-хлор-5-фторфенил, 2-хлор-4-фторфенил, 3-циано-4-фторфенил, 2-циклопропилфенил, 4-хлор-1-метил-1Н-пиразолил, 5-хлор-1,3-тиазолил, 5-фтор-2-тиенил;

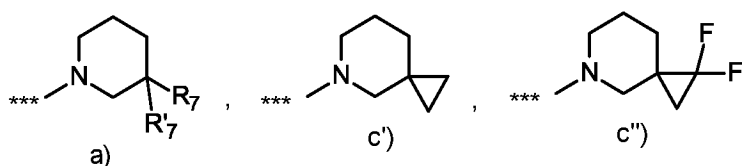
R₂ представляет собой водород или метил;

R₃ представляет собой водород, метил;

R₄ представляет собой водород, этил, трифторметил;

R₅ представляет собой водород, фтор;

R₆ представляет собой группу формулы а), с') или с'')



;

где *** обозначает присоединение к соседнему пиперидиновому кольцу,

где R₇ и R'₇ независимо друг от друга представляют собой водород, метил, этил, н-пропил, изопропил, трет-бутил, 2-фторэтил, циклопропил, циклобутил, циклопропилметил, метокси, этокси, метоксиметил, монофторметил, дифторметил, трифторметил, дифторметокси, 3,3-дифторциклобутилметокси, циклобутилметокси, циклопропилметокси, циклопропилметоксиметил, циклобутилоксиметил, 3-фторбутилоксиметил, 3,3-дифторциклобутилметоксиметил, 2,2,2-трифторэтокс, 2,2,2-трифторэтоксиметил, 2,2-дифторциклопропилметокси, циклобутилокси, 3,3-

дифторциклобутилокси, фторметилциклопропилметокси,
дифторметилциклопропилметокси, трифторметилциклопропилметокси, фтор;

n представляет собой 0 или 1 и
m представляет собой 1,
и их солям, сольватам и сольватам солей.

Предпочтение в контексте настоящего изобретения отдается соединениям формулы (I), в которых

X, Y и Z представляет собой 1,3-тиазолил, 1,3-оксазолил, 1,2,4-оксадиазолил;

R₁ представляет собой пиридинил, 2-этилпиридинил, 4,6-диметилпиридинил, 3,5-дифторпиридинил, 3-фторпиридинил, 4-трифторметилпиридинил, 6-трифторметилпиридинил, 5-хлор-3-фторпиридинил, 3-хлор-5-фторпиридинил, 3-метилпиридинил, 4-метилпиридинил, 6-метилпиридинил, 3-хлорпиридинил, 5-хлорпиридинил, 6-трифторметоксипиридинил, фенил, 2-метилфенил, 3-метилфенил, 4-метилфенил, 3-метоксифенил, 4-трифторметилфенил, 2-хлорфенил, 3-хлорфенил, 4-хлорфенил, 2-фторфенил, 3-фторфенил, 4-фторфенил, 3-гидроксифенил, 2,5-дифторфенил, 5-хлор-2-гидроксифенил, 5-фтор-2-метоксифенил, 5-хлор-2-фторфенил, 2-хлор-5-фторфенил, 2-хлор-4-фторфенил, 3-циано-4-фторфенил, 2-циклопропилфенил, 4-хлор-1-метил-1H-пиразолил, 5-хлор-1,3-тиазолил, 5-фтор-2-тиенил;

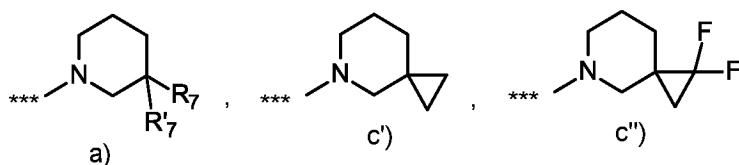
R₂ представляет собой водород или метил;

R₃ представляет собой водород, метил;

R₄ представляет собой водород или метил, этил, трифторметил;

R₅ представляет собой водород, фтор;

R₆ представляет собой группу формулы а), с') или с'')



;

где *** обозначает присоединение к соседнему пиперидиновому кольцу,

где R₇ и R'₇ независимо друг от друга представляют собой водород, метил, этил, н-пропил, изопропил, трет-бутил, 2-фторэтил, циклопропил, циклобутил, циклопропилметил, метокси, этокси, метоксиметил, монофторметил, дифторметил, трифторметил, дифторметокси, 3,3-дифторциклобутилметокси, циклобутилметокси, циклопропилметокси, циклопропилметоксиметил, циклобутилоксиметил, 3-фторбутилоксиметил, 3,3-дифторциклобутилметоксиметил, 2,2,2-трифторэтокси, 2,2,2-

трифторэтоксиметил, 2,2-дифторциклопропилметокси, циклобутилокси, 3,3-дифторциклобутилокси, фторметилциклопропилметокси, дифторметилциклопропилметокси, трифторметилциклопропилметокси, фтор;

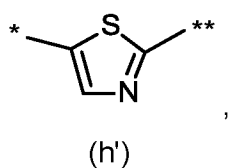
n представляет собой 0 или 1 и

m представляет собой 1,

и их солям, сольватам и сольватам солей.

Предпочтение в контексте настоящего изобретения отдается соединениям формулы (I), в которых

X, Y и Z выбраны таким образом, что ароматическое 5-ти членное кольцо имеет структурную формулу h')



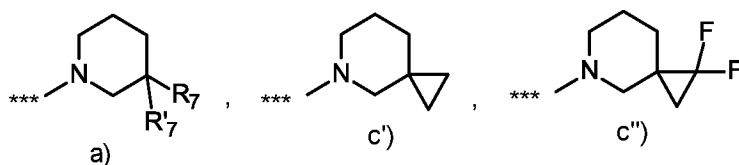
R₁ представляет собой пиридинил, 2-этилпиридинил, 4,6-диметилпиридинил, 3,5-дифторпиридинил, 3-фторпиридинил, 4-трифторметилпиридинил, 6-трифторметилпиридинил, 5-хлор-3-фторпиридинил, 3-хлор-5-фторпиридинил, 3-метилпиридинил, 4-метилпиридинил, 6-метилпиридинил, 3-хлорпиридинил, 5-хлорпиридинил, 6-трифторметоксипиридинил, фенил, 2-метилфенил, 3-метилфенил, 4-метилфенил, 3-метоксифенил, 4-трифторметилфенил, 2-хлорфенил, 3-хлорфенил, 4-хлорфенил, 2-фторфенил, 3-фторфенил, 4-фторфенил, 3-гидроксифенил, 2,5-дифторфенил, 5-хлор-2-гидроксифенил, 5-фтор-2-метоксифенил, 5-хлор-2-фторфенил, 2-хлор-5-фторфенил, 2-хлор-4-фторфенил, 3-циано-4-фторфенил, 2-циклопропилфенил, 4-хлор-1-метил-1Н-пиразолил, 5-хлор-1,3-тиазолил, 5-фтор-2-тиенил;

R₂ представляет собой водород или метил;

R₃ представляет собой водород;

R₅ представляет собой водород, фтор;

R₆ представляет собой группу формулы a), c') или c'')



;

где *** обозначает присоединение к соседнему пиперидиновому кольцу,

где R_7 и R'_7 независимо друг от друга представляют собой водород, метил, этил, н-пропил, изопропил, трет-бутил, 2-фторэтил, циклопропил, циклобутил, циклопропилметил, метокси, этокси, метоксиметил, монофторметил, дифторметил, трифторметил, дифторметокси, 3,3-дифторциклобутилметокси, циклобутилметокси, циклопропилметокси, циклопропилметоксиметил, циклобутилоксиметил, 3-фторбутилоксиметил, 3,3-дифторциклобутилметоксиметил, 2,2,2-трифторэтокси, 2,2,2-трифторэтоксиметил, 2,2-дифторциклопропилметокси, циклобутилокси, 3,3-дифторциклобутилокси, фторметилциклопропилметокси, дифторметилциклопропилметокси, трифторметилциклопропилметокси, фтор;

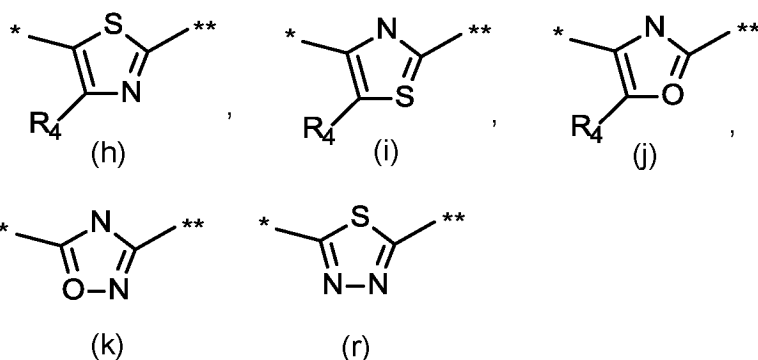
n представляет собой 0 или 1 и

m представляет собой 1,

и их солям, сольватам и сольватам солей.

В конкретном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), в которых

X, Y и Z выбраны таким образом, что ароматическое 5-ти членное кольцо имеет структурную формулу h), i), j), k) или (r);



где * обозначает присоединение к карбонильной группе, и ** обозначает присоединение к атому азота соседнего пиперидинового кольца и

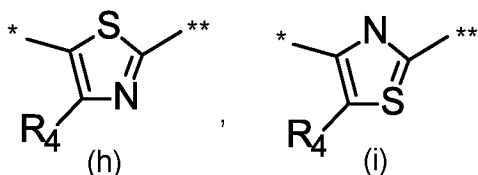
R_4 представляет собой водород, метил, этил, циклопропил, трифторметил, бром, хлор, фенил;

где фенил может быть замещен хлором,

и их солям, сольватам и сольватам солей.

В особенно предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), в которых

X, Y и Z представляют собой группу формулы (h) или (i);



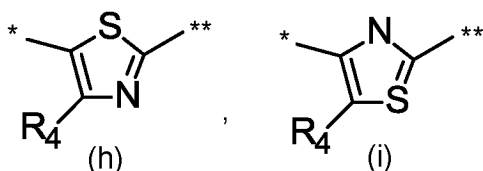
где * обозначает присоединение к карбонильной группе, и ** обозначает присоединение к атому азота соседнего пиперидинового кольца и

R_4 представляет собой водород, метил, этил, циклопропил, трифторметил, бром, хлор, фенил;

где фенил может быть замещен хлором,
и их солям, сольватам и сольватам солей.

В особенно предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), в которых

X, Y и Z выбраны таким образом, что ароматическое 5-ти членное кольцо имеет структурную формулу (h) или i);



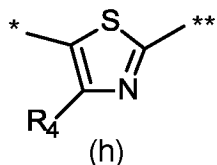
где * обозначает присоединение к карбонильной группе, и ** обозначает присоединение к атому азота соседнего пиперидинового кольца и

R_4 представляет собой водород, метил, этил, циклопропил, трифторметил, бром, хлор, фенил;

где фенил может быть замещен хлором,
и их солям, сольватам и сольватам солей.

В очень предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), в которых

X, Y и Z представляет собой группу формулы (h);

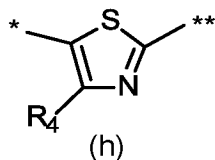


где * обозначает присоединение к карбонильной группе, и ** обозначает присоединение к атому азота соседнего пиперидинового кольца, и

R_4 представляет собой водород, метил, этил, трифторметил,
и их солям, сольватам и сольватам солей.

В очень предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), в которых

X, Y и Z выбраны таким образом, что ароматическое 5-ти членное кольцо имеет структурную формулу h);

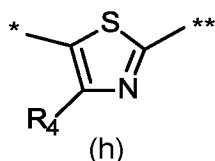


где * обозначает присоединение к карбонильной группе, и ** обозначает присоединение к атому азота соседнего пиперидинового кольца, и

R₄ представляет собой водород, метил, этил, трифторметил, и их солям, сольватам и сольватам солей.

В очень предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), в которых

X, Y и Z выбраны таким образом, что ароматическое 5-ти членное кольцо имеет структурную формулу h);



где * обозначает присоединение к карбонильной группе, и ** обозначает присоединение к атому азота соседнего пиперидинового кольца, и

R₄ представляет собой водород, и их солям, сольватам и сольватам солей.

В конкретном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), в которых

R₁ представляет собой пиридинил, пиразолил, тиазолил, тиенил, фенил;

где пиридинил может быть замещен 1-2 заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы (C₁-C₂)-алкила, фтора, хлора, трифторметила, трифторметокси,

где пиразолил может быть замещен 1-2 заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы метила, хлора,

где тиазолил может быть замещен хлором,

где тиенил может быть замещен фтором,

где фенил может быть замещен 1-2 заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы (C₁-C₂)-алкила, (C₃-C₄)-циклоалкила, метокси, циано, гидроксид, фтора, хлора, трифторметила;

и их солям, сольватам и сольватам солей.

В особенно предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), в которых

R_1 представляет собой пиридирил, фенил,

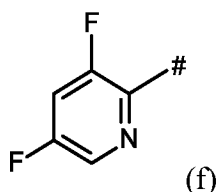
где пиридирил может быть замещен 1-2 заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы метила, этила, фтора, хлора, трифторметила, трифторметокси,

где фенил может быть замещен 1-2 заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы метила, циклопропила, метокси, циано, гидроксид, фтора, хлора, трифторметила;

и их солям, сольватам и сольватам солей.

В особенно конкретном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), в которых

R_1 представляет собой группу формулы (f);



где # обозначает присоединение к соседней группе $-[CHR_2]_nNR_3CO-$,

и их солям, сольватам и сольватам солей.

В конкретном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), в которых

R_2 представляет собой водород, (C_1-C_4) -алкил;

где (C_1-C_4) -алкил может быть до тризамещенным галогеном,

или вместе с атомом углерода, к которому R_2 присоединен, образует (C_3-C_4) -циклоалкильное кольцо,

и их солям, сольватам и сольватам солей.

В особенно предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), в которых

R_2 представляет собой водород, метил или вместе с атомом углерода, к которому R_2 присоединен, образует циклопропильное кольцо;

и их солям, сольватам и сольватам солей.

В особенно конкретном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), в которых

R_2 представляет собой водород;

и их солям, сольватам и сольватам солей.

В конкретном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), в которых

R_3 представляет собой водород, (C_1-C_4) -алкил, где (C_1-C_4) -алкил может быть до тризамещенным галогеном, и их солям, сольватам и сольватам солей.

В особенно предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), в которых

R_3 представляет собой водород, метил, и их соли, сольваты и сольваты солей. и их солям, сольватам и сольватам солей.

В особенно конкретном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), в которых

R_3 представляет собой водород; и их солям, сольватам и сольватам солей.

В конкретном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), в которых

R_4 представляет собой водород, метил, этил, циклопропил, трифторметил, бром, хлор, фенил; где фенил может быть замещен хлором, и их солям, сольватам и сольватам солей.

В особенно предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), в которых

R_4 представляет собой водород, метил, этил, трифторметил, и их солям, сольватам и сольватам солей.

В особенно конкретном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), в которых

R_4 представляет собой водород, и их солям, сольватам и сольватам солей.

В конкретном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), в которых

R_5 представляет собой водород, (C_1-C_4) -алкил, (C_1-C_4) -алкокси, галоген, и их солям, сольватам и сольватам солей.

В особенно предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), в которых

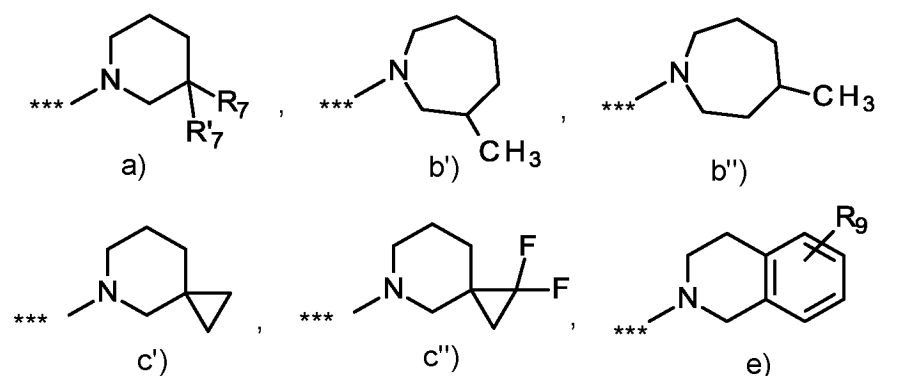
R₅ представляет собой водород, фтор, и их солям, сольватам и сольватам солей.

В особенно предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), в которых

R₅ представляет собой водород, и их солям, сольватам и сольватам солей.

В конкретном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), в которых

R₆ представляет собой группу формулы a), b'), b'') или c'), c'') или e),



где *** обозначает присоединение к соседнему пиперидиновому кольцу и

R₇ представляет собой водород или метил,

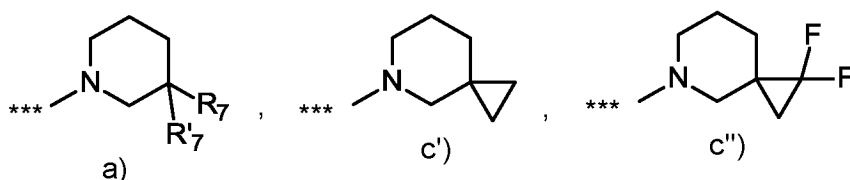
R₇ представляет собой водород, метил, этил, н-пропил, изопропил, трет-бутил, 2-фторэтил, циклопропил, циклобутил, циклопропилметил, метокси, этокси, метоксиметил, монофторметил, дифторметил, трифторметил, диформетокси, 3,3-дифторциклобутилметокси, циклобутилметокси, циклопропилметокси, циклопропилметоксиметил, циклобутилоксиметил, 3-фторбутилоксиметил, 3,3-дифторциклобутилметоксиметил, 2,2,2-трифторэтокси, 2,2,2-трифторэтоксиметил, 2,2-дифторциклопропилметокси, циклобутилокси, 3,3-дифторциклобутилокси, фторметилциклопропилметокси, диформетилциклопропилметокси, трифторметилциклопропилметокси, фтор,

R₉ представляет собой водород, метил, трет-бутил, метокси, метоксиметил, фтор, хлор;

и их солям, сольватам и сольватам солей.

В особенно предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), в которых

R₆ представляет собой группу формулы a), c') или c''),



где *** обозначает присоединение к соседнему пиперидиновому кольцу, и

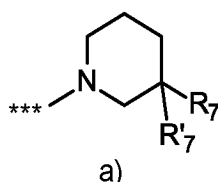
R_7 представляет собой водород,

R'_7 представляет собой водород, метил, этил, н-пропил, изопропил, трет-бутил, 2-фторэтил, циклопропил, циклобутил, циклопропилметил, метокси, этокси, метоксиметил, монофторметил, дифторметил, трифторметил, дифформетокси, 3,3-дифторциклобутилметокси, циклобутилметокси, циклопропилметокси, циклопропилметоксиметил, циклобутилоксиметил, 3-фторбутилоксиметил, 3,3-дифторциклобутилметоксиметил, 2,2,2-трифторэтокси, 2,2,2-трифторэтоксиметил, 2,2-дифторциклопропилметокси, циклобутилокси, 3,3-дифторциклобутилокси, фформетилциклопропилметокси, дифформетилциклопропилметокси, трифформетилциклопропилметокси, фтор,

и их солям, сольватам и сольватам солей.

В особенно предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), в которых

R_6 представляет собой группу формулы а),



где *** обозначает присоединение к соседнему пиперидиновому кольцу, и

R_7 представляет собой водород,

R'_7 представляет собой метил, этил, изопропил, пропил, этокси, метоксиметил, монофформетил, дифформетил, трифформетил, 3,3-дифторциклобутилметокси, 2,2,2-трифторэтоксиметил, циклопропилметил, 1-фформетилциклопропилметоксиметил, 1-дифформетилциклопропилметоксиметил, 1-трифформетилциклопропилметоксиметил, циклобутилметокси, циклопропилметокси, циклобутилоксиметил, циклопропилметоксиметил, 3,3-дифторциклобутилметоксиметил, 3-фторбутилоксиметил, 2,2-дифторциклопропилметокси, циклобутилокси, 3,3-дифторциклобутилокси, 2-фторэтил, циклопропил, циклобутил, 2-метоксиэтил, трет-бутил,

и их солям, сольватам и сольватам солей.

В конкретном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), в которых

n представляет собой 0 или 1,
и их солям, сольватам и сольватам солей.

В особенно предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), в которых

n представляет собой 1,
и их солям, сольватам и сольватам солей.

В конкретном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), в которых

m представляет собой 1 или 2,
и их солям, сольватам и сольватам солей.

В особенно предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), в которых

m представляет собой 1,
и их солям, сольватам и сольватам солей.

В конкретном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), в которых

p представляет собой 0, 1 или 2,
и их солям, сольватам и сольватам солей.

В особенно предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), в которых

p представляет собой 1.

В конкретном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), в которых

q представляет собой 0 или 2,
и их солям, сольватам и сольватам солей.

В особенно предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), в которых

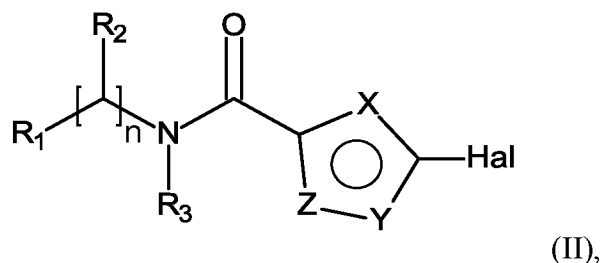
q представляет собой 2,
и их солям, сольватам и сольватам солей.

Отдельные определения радикалов, указанные в соответствующих комбинациях или предпочтительных комбинациях радикалов, независимо от соответствующих комбинаций указанных радикалов также при необходимости заменяются определениями радикалов других комбинаций.

Особое предпочтение отдается комбинациям двух или более вышеупомянутых предпочтительных диапазонов.

Кроме того, настоящее изобретение относится к способу получения соединений формулы (I) или их солей, их сольватов или сольватов их солей, где

[A] соединения формулы (II)

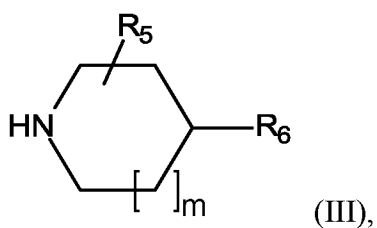


в которой

X, Y, Z, R₁, R₂, R₃ и R₄ и n имеют значения, указанные выше,

Hal представляет собой уходящую группу, предпочтительно хлор, бром, йод или метилсульфонил,

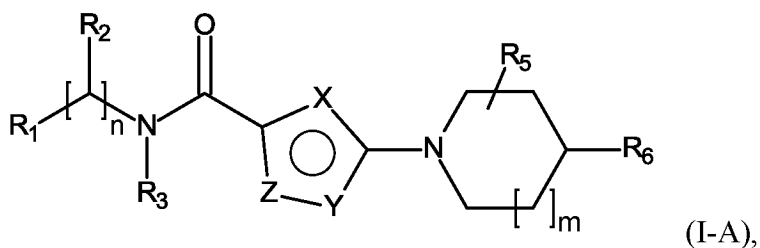
вводят в реакцию в присутствии основания с соединениями формулы (III)



в которой

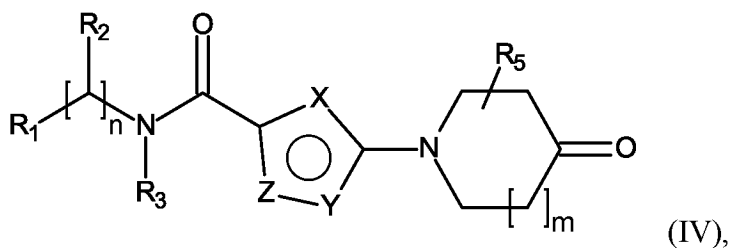
R₅ и R₆ и m имеют значения, указанные выше,

с получением соединений формулы (I-A)



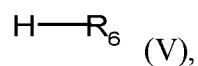
или

[B] соединения формулы (IV)



в которой

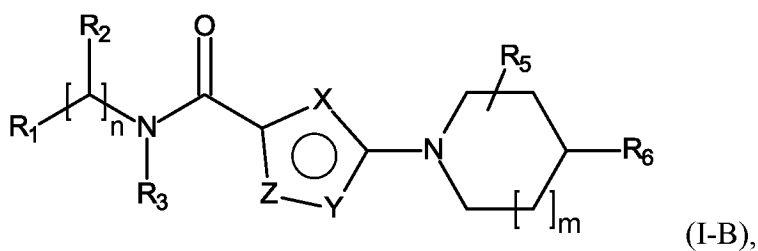
X, Y, Z, R₁, R₂, R₃, R₄ и R₅ и n и m имеют значения, указанные выше, вводят в реакцию с соединениями формулы (V)



в которой

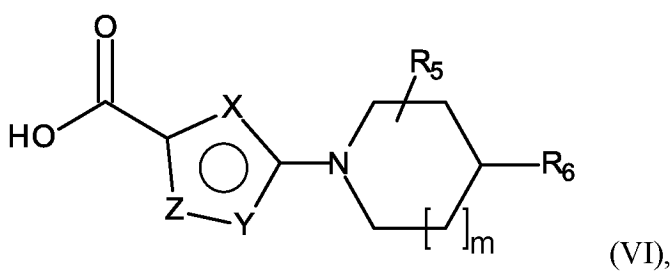
R₆ имеет значение, указанное выше,

в присутствии восстанавливающего агента и необязательно кислоты, предпочтительно боргидридов щелочных металлов и уксусной кислоты, с получением соединений формулы (I-B)



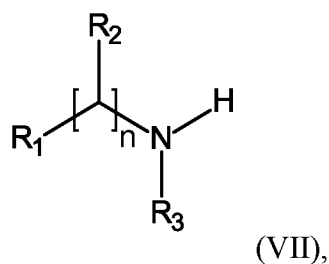
или

[C] соединения формулы (VI)



в которой

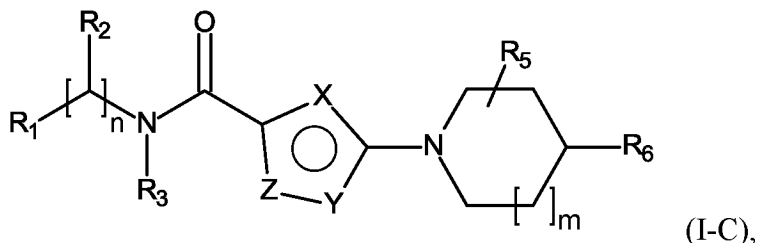
X, Y, Z, R₄, R₅ и R₆ и n и m имеют значения, указанные выше, вводят в реакцию с соединениями формулы (VII)



в которой

R_1 , R_2 и R_3 и n имеют значения, указанные выше,

в присутствии конденсирующего или активирующего агента, предпочтительно соединения фосфора, с получением соединений формулы (I-C)



и соединения формул (I-A), (I-B), (I-C), полученные таким образом, необязательно разделяют на энантимеры и/или диастереомеры и/или необязательно превращают с подходящими (i) растворителями и/или (ii) кислотами в их сольваты, соли и/или сольваты солей.

Реакция соединения (II) с соединением (III) на стадии способа [A] с получением соединения (IA) представляет собой замещение группы Hal в соединении (II) атомом азота пиперидинового кольца соединения (III), где реакцию, в зависимости от реакционной способности в каждом конкретном случае, можно проводить, например, при нагревании в растворителе или диспергаторе.

щелочных металлов, такие как карбонат натрия, карбонат калия или карбонат цезия, основание третичного амина, такое как триэтиламин, *N,N*-диизопропилэтиламин, *N*-метилморфолин (NMM), *N*-метилпиперидин (NMP), пиридин, 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU), 1,10-о-фенантролин или 4-*N,N*-диметиламинопиридин (DMAP). Используемым основанием предпочтительно является карбонат натрия, карбонат калия или карбонат цезия. Добавление катализатора алкилирования, например, бромида лития, йодида натрия, йодида калия, бромида тетра - *n* -бутиламмония, йодида меди(I) или хлорида бензилтриэтиламмония, может быть выгодным.

Т Основание предпочтительно используют в эквимольном количестве или в избытке, обычно в 1-5 раз, предпочтительно в 5 раз, по отношению к молярному количеству.

Кроме того, реакция может также протекать с палладиевым катализом с использованием $Pd_2(dba)_3$, карбоната цезия в качестве вспомогательного основания и следующих лигандов: 1,1'-[1,1'-бинафталин]-2,2'-диилбис[1,1-дифенилфосфин] или 1,1'-(9,9-диметил-9H-ксантен-4,5-диил)бис[1,1-дифенилфосфин] (см. WO 2008052934 или WO 2015017305).

Подходящими инертными растворителями для стадии процесса [A] являются, например, простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, метил - *трет* -бутиловый эфир, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан или бис(2-метоксиэтил) эфир, углеводороды, такие как бензол, толуол, ксилол, пентан, гексан, гептан, циклогексан или фракции минерального масла, или диполярные апротонные растворители, такие как ацетон, метилэтилкетон, ацетонитрил, *N,N*-диметилформамид (DMF), *N,N*- диметилацетамид (DMA), диметилсульфоксид (DMSO), *N,N'*-диметилпропиленмочевина (DMPU) или *N*- метилпирролидинон (NMP). Также можно использовать смеси таких растворителей. Предпочтение отдается использованию ацетонитрила или диметилформамида.

Реакцию (II) + (III) $\rightarrow$ (IA) обычно проводят в диапазоне температур от 0°C до +150°C, предпочтительно от +20°C до +100°C.

Реакция соединения (IV) с (V) с получением соединения (IB) на стадии способа [B] представляет собой восстановительное аминирование. Подходящие восстанавливающие агенты для восстановительного аминирования боргидриды щелочных металлов, обычные для таких целей, такие как боргидрид натрия, цианоборгидрид натрия или триацетоксиборгидрид натрия; предпочтение отдается использованию триацетоксиборгидрида натрия. Добавление кислоты, такой как, в частности, уксусная кислота, и/или дегидратирующего агента, например, молекулярного сита, или триметилортоформиата, или триэтилортоформиата, может быть выгодным в этих реакциях.

Подходящими растворителями для этих реакций являются, в частности, спирты, такие как метанол, этанол, *n* -пропанол или изопропанол, простые эфиры, такие как диизопропиловый эфир, метил - *трет* -бутиловый эфир, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан или 1,2-диметоксиэтан, полярные апротонные растворители, такие как ацетонитрил или *N,N* - диметилформамид (DMF) или смеси таких растворителей; предпочтение отдается использованию тетрагидрофурана. Реакции обычно осуществляются в диапазоне температур от 0°C до +50°C.

Защитная группа PG, используемая в соединении (XI) или (XI'), может представлять собой стандартную аминозащитную группу, например, *трет*-бутоксикарбонил (Boc), бензилоксикарбонил (Z) или (9*H*-флуорен-9-илметокси)карбонил (Fmoc); предпочтение отдается использованию *трет*-бутоксикарбонила (Boc). Удаление защитной группы на стадии процесса осуществляют известными способами. Так, *трет* -бутоксикарбонильная группа обычно отщепляется обработкой сильной кислотой, такой как хлористый водород, бромистый водород или трифторуксусная кислота, в инертном

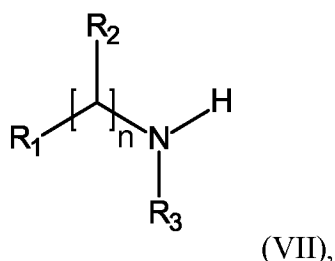
растворителе, таком как диэтиловый эфир, 1,4-диоксан, дихлорметан или уксусная кислота. В случае бензилоксикарбонила в качестве защитной группы его предпочтительно удаляют гидрогенолизом в присутствии подходящего палладиевого катализатора, такого как палладий на активированном угле. (9H-флуорен-9-илметокси)карбонильную группу обычно отщепляют с помощью основания вторичного амина, такого как диэтиламин или пиперидин [см., например, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, New York, 1999; P.J. Kocienski, *Protecting Groups*, 3rd edition, Thieme, 2005].

Стадия способа [B] (VI) + (VII) →(IC) [образование амида] осуществляется известными способами с помощью конденсирующего или активирующего агента. Подходящими такими агентами являются, например, карбодиимиды, такие как N,N'-диэтил-, N,N'-дипропил-, N,N'-диизопропил-, N,N'-дициклогексилкарбодиимид (DCC) или N-(3-гидрохлорид диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида (EDC), производные фосгена, такие как N,N'-карбонилдиимидазол (CDI) или изобутилхлорформат, соединения 1,2-оксазолия, такие как 2-этил-5-фенил-1,2-оксазолий 3-сульфат или 2-трет-бутил-5-метилизоксазолия перхлорат, ациламинсоединения, такие как 2-этокси-1-этоксикарбонил-1,2-дигидрохиолин, α - хлоренамины, такие как 1-хлор-N,N,2-триметилпроп-1-ен-1-амин, производные 1,3,5-триазина, такие как хлорид 4-(4,6-диметокси-1,3,5-триазин-2-ил)-4-метилморфолина, соединения фосфора, такие как n - пропанфосфоновый ангидрид (PPA, T3P®), диэтилцианофосфонат, дифенилфосфорилазид (DPPA), бис(2-оксо-3-оксазолидинил)фосфорилхлорид, бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфония гексафторфосфат или бензотриазол-1-илокситрис(пирролидино)гексафторфосфат фосфония (PyBOP) или соединения урония, такие как O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония тетрафторборат (TBTU), O-(1H-1-хлорбензотриазол-1-ил)-1, 1,3,3-тетраметилурония тетрафторборат (TCTU), O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат (HBTU), O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат (HATU) или 2-(2-оксо-1-(2H)-пиридил)-1,1,3,3-тетраметилурония тетрафторборат (TPTU), необязательно в комбинации с дополнительные вспомогательные вещества, такие как 1-гидроксибензотриазол (HOBT) или N-гидроксисукцинимид (HOSu), и подходящими основаниями являются карбонаты щелочных металлов, например карбонат натрия или карбонат калия, или основания третичного амина, такие как триэтиламин, N-метилморфолин (NMM), N-метилпиперидин (NMP), DIPEA, пиридин или 4-N,N-диметиламинопиридин (DMAP). Конденсирующий агент или активирующий агент, используемый предпочтительно, представляет собой O-(7-азабензотриазол-1-ил) -

N,N,N',N' - тетраметилюрния гексафторфосфат (HATU) в сочетании с N,N - диизопропилэтиламином в качестве основания.

Подходящими инертными растворителями для этих амидообразующих реакций являются, например, простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, метил - *трет* -бутиловый эфир, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан или бис(2-метоксиэтил)эфир. , углеводороды, такие как бензол, толуол, ксилол, пентан, гексан или циклогексан, галогенуглеводороды, такие как дихлорметан, трихлорметан, четыреххлористый углерод, 1,2-дихлорэтан, трихлорэтилен или хлорбензол, или полярные апротонные растворители, такие как ацетон, метилэтилкетон, этилацетат, ацетонитрил, бутиронитрил, пиридин, диметилсульфоксид (DMSO), N,N - диметилформамид (DMF), N,N' - диметилпропиленмочевину (DMPU) или N - метилпирролидинон (NMP); также можно использовать смеси таких растворителей. Предпочтительно используют дихлорметан, 1,2-дихлорэтан, тетрагидрофуран, N,N -диметилформамид или смеси этих растворителей. Реакции обычно проводят в диапазоне температур от -20°C до $+60^{\circ}\text{C}$, предпочтительно от 0°C до $+40^{\circ}\text{C}$.

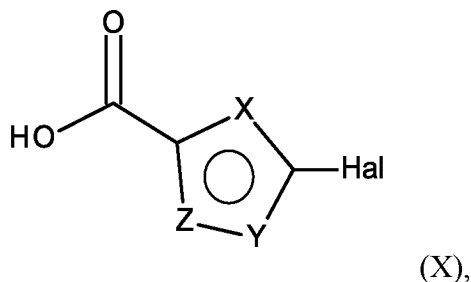
Со своей стороны, соединения формулы (II) могут быть получены способами, известными из литературы [образование амида], путем взаимодействия амина (VII) с



в которой

R_1 , R_2 и R_3 и n имеют значения, указанные выше,

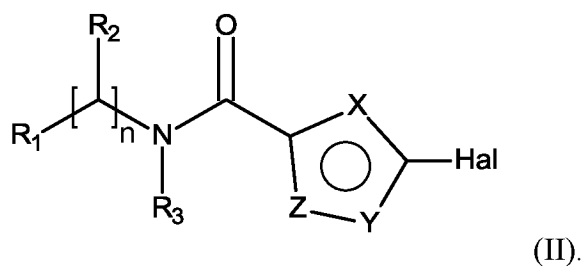
под действием конденсирующего или активирующего агента с соединением формулы (X)



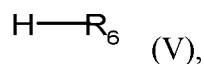
в которой

X , Y , Z , R_4 и Hal имеют значения, указанные выше,

с получением соединения формулы (II)



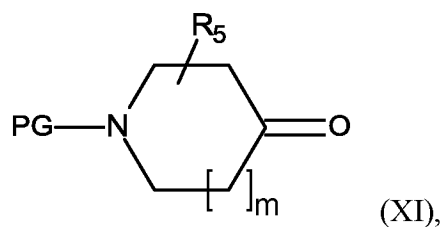
Соединения формулы (III) могут быть получены способами, известными из литературы [восстановительное аминирование], путем взаимодействия амина (V)



в которой

R_6 имеет значение, указанное выше,

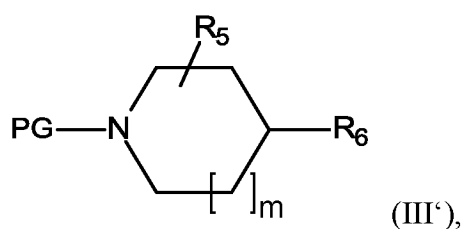
с защищенным производным пиперидина формулы (XI)



в которой

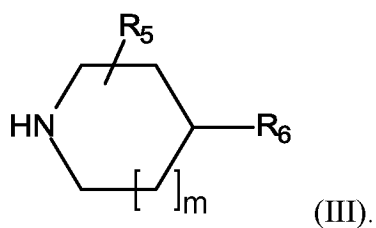
R_5 и m имеют значения, указанные выше и

PG представляет собой подходящую аминозащитную группу, предпочтительно *трет*-бутоксикарбонил, бензилоксикарбонил или (9H-флуорен-9-илметокси)карбонил, с получением соединений формулы (III')

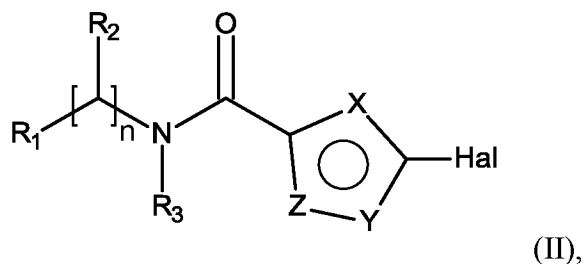


в которой PG и R_5 и R_6 и m имеют значения, указанные выше,

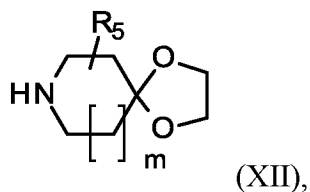
с последующим удалением защитной группы PG с получением соединений формулы (III)



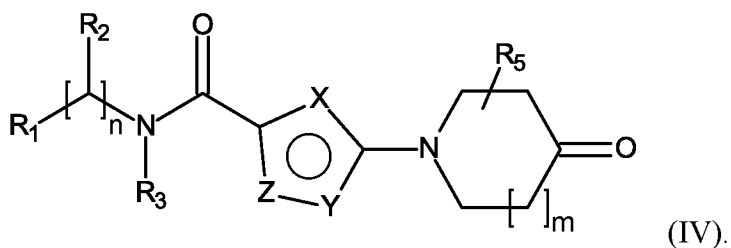
Соединения формулы (IV) могут быть получены известным из литературы способом [алкилирование] путем взаимодействия соединений формулы (II)



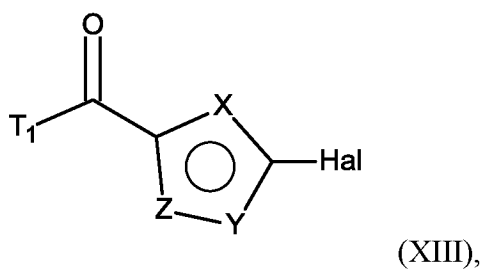
в которой X, Y, Z, R₁, R₂, R₃ и R₄ и Hal и n имеют значения, указанные выше, в присутствии основания с соединениями формулы (XII)



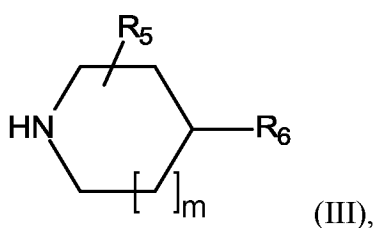
в которой R₅ и m имеют значения, указанные выше, с последующим расщеплением в кислых условиях с получением соединения (IV)



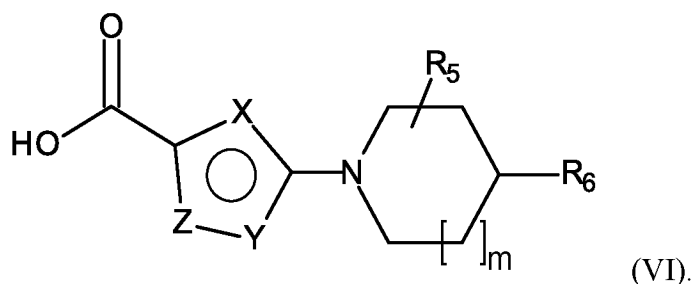
Со своей стороны, соединения формулы (VI) могут быть получены известным из литературы способом [алкилирование] путем взаимодействия соединений формулы (XIII)



в которой X, Y, Z, R₄ и Hal имеют значения, указанные выше, и T₁ представляет собой -O-(C₁-C₄)-алкил, в присутствии основания с соединениями формулы (III)



в которой R_5 , R_6 и m имеют значения, указанные выше,
и гидролиз в условиях, известных из литературы, с получением соединений формулы (VI)



Гидролиз сложноэфирной группы T_1 проводят обычными методами, обрабатывая сложные эфиры в инертных растворителях кислотами или основаниями, причем в последнем варианте первоначально образовавшиеся соли превращают в свободные карбоновые кислоты путем обработки кислотой. В случае *трет*-бутиловых эфиров гидролиз эфира предпочтительно проводят кислотами.

Подходящими инертными растворителями для этих реакций являются вода или органические растворители, обычные для расщепления сложных эфиров. Они предпочтительно включают спирты, такие как метанол, этанол, *n*-пропанол, изопропанол, *n*-бутанол или *трет*-бутанол, простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан или 1,2-диметоксиэтан, или другие растворители, такие как дихлорметан, ацетон, метилэтилкетон, *N,N*-диметилформамид или диметилсульфоксид. В равной степени можно использовать смеси этих растворителей. В случае гидролиза основного эфира предпочтение отдается использованию смесей воды с диоксаном, тетрагидрофураном, метанолом, этанолом и/или диметилформамидом. В случае реакции с трифторуксусной кислотой предпочтительно используют дихлорметан, а в случае реакции с хлористым водородом предпочтительно используют тетрагидрофуран, диэтиловый эфир, диоксан или воду.

Подходящими основаниями являются обычные неорганические основания. В частности, они включают гидроксиды щелочных или щелочноземельных металлов, например, гидроксид лития, гидроксид натрия, гидроксид калия или гидроксид бария, или карбонаты щелочных или щелочноземельных металлов, такие как карбонат натрия, карбонат калия или карбонат кальция. Предпочтение отдается гидроксиду лития, гидроксиду натрия или гидроксиду калия.

Подходящими кислотами для гидролиза сложных эфиров обычно являются серная кислота, хлористый водород, соляная кислота, бромистый водород/бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, уксусная кислота, трифторуксусная кислота,

толуолсульфокислота, метансульфокислота или трифторметансульфокислота или их смеси, необязательно с добавлением воды. Предпочтение отдается хлороводороду или трифторуксусной кислоте в случае *трет*-бутиловых эфиров и соляной кислоте в случае метиловых.

Гидролиз сложного эфира обычно проводят в диапазоне температур от -20°C до $+120^{\circ}\text{C}$, предпочтительно от 0°C до $+80^{\circ}\text{C}$.

Получение соединений согласно настоящему изобретению может быть проиллюстрировано в качестве примера следующей схемой реакции:

Схема 1

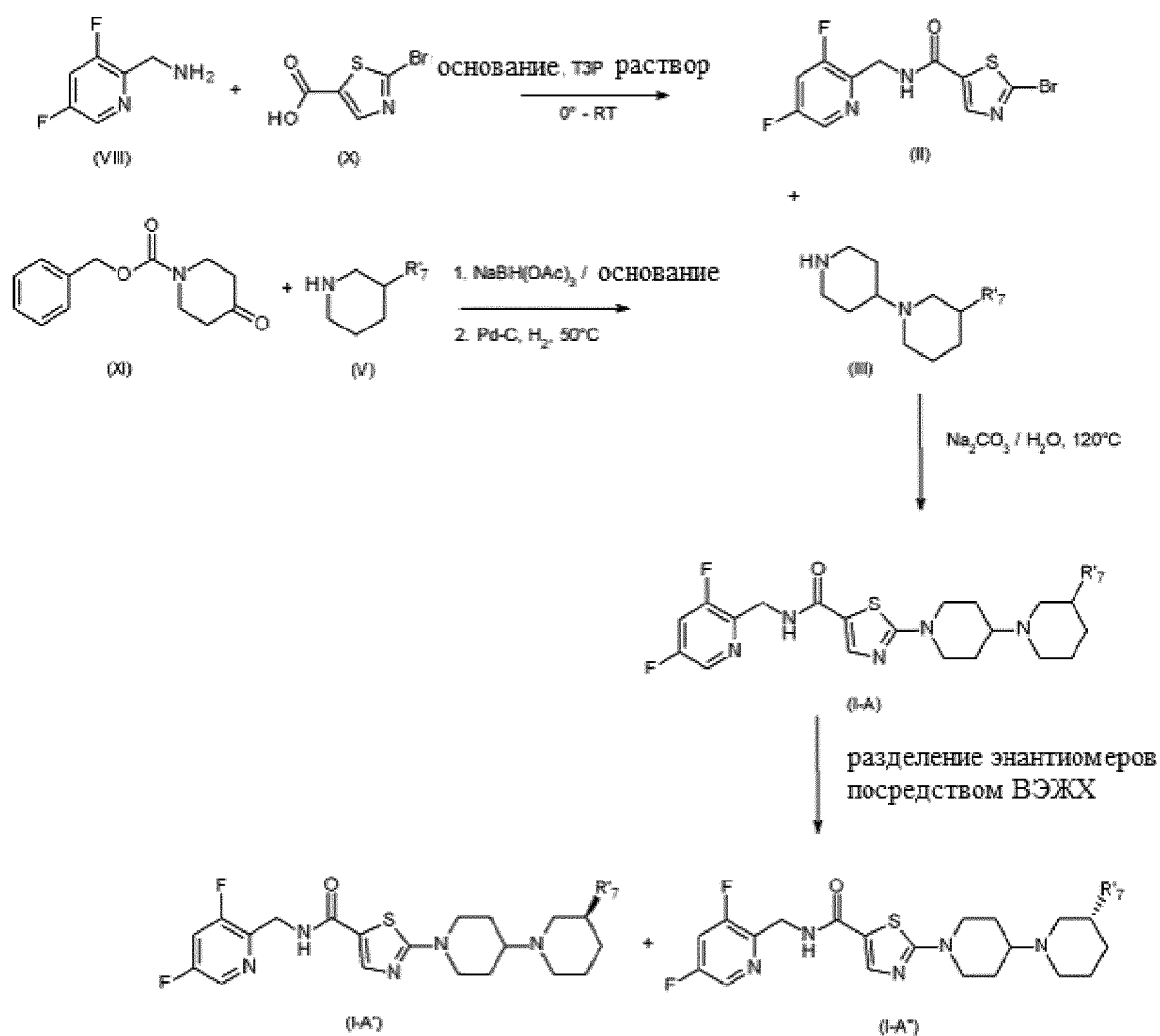


Схема 2

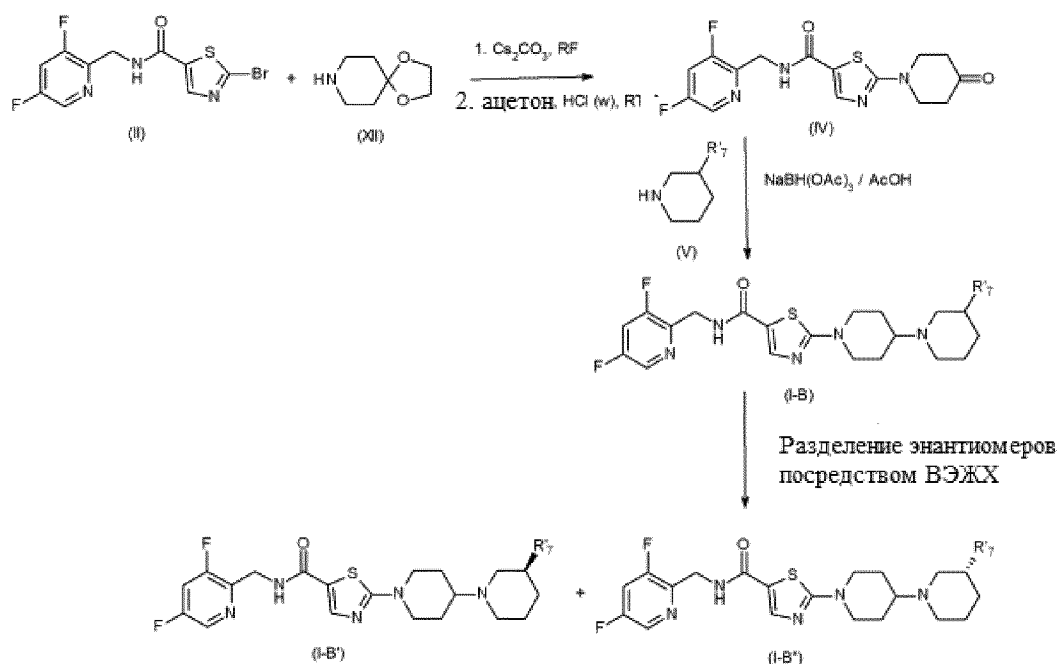
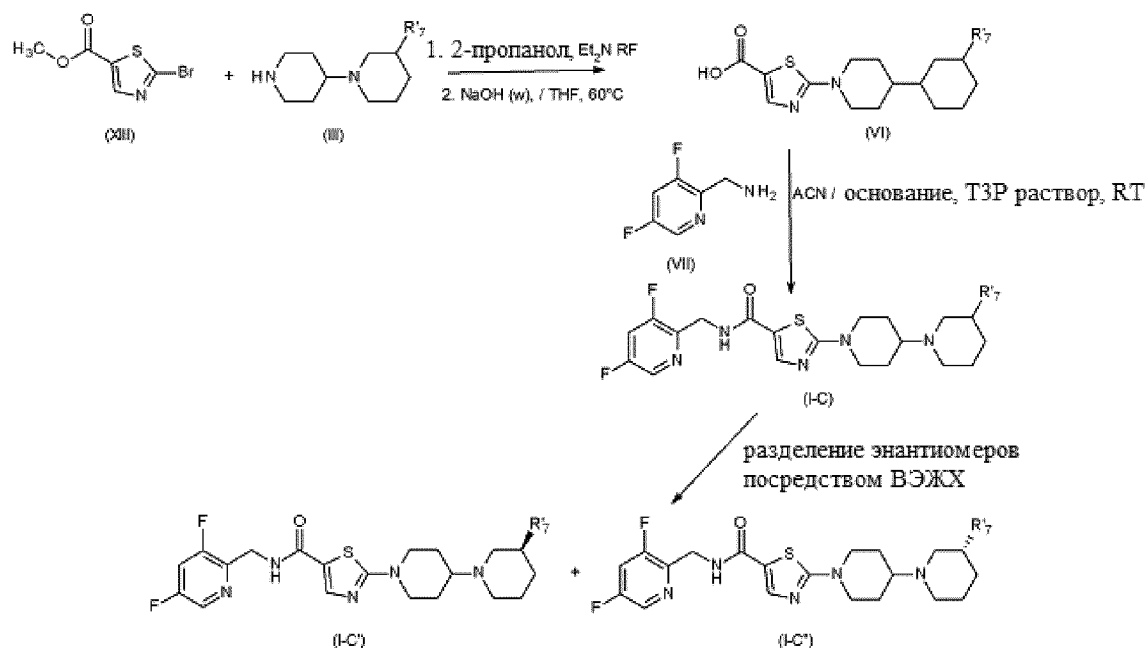


Схема 3



Соединения согласно настоящему изобретению обладают ценными фармакологическими свойствами и могут применяться для профилактики и лечения заболеваний у человека и животных.

Соединения согласно настоящему изобретению являются сильнодействующими и селективными антагонистами α_{2C} -адренорецептора и поэтому подходят для лечения и/или профилактики нарушений и патологических процессов, в частности вызванных активацией или активированным α_{2C} -адренорецептором, и заболеваний, вторичных по отношению к повреждению, связанному с α_2 -адренергическим рецептором.

Соединения согласно настоящему изобретению применяют в способе лечения и/или профилактики затрудненного дыхания, дисфагии, нарушений периферических и сердечных сосудов и заболеваний периферической и центральной нервной системы.

Соединения согласно настоящему изобретению также применяют в способе лечения и/или профилактики затруднений дыхания, включая затруднения дыхания во сне, такие как центральное и обструктивное апноэ сна, храп (первичный и обструктивный храп), дисфагия, периферические и сердечные сосудистые нарушения, в том числе диабетические микроангиопатии, и нарушения периферической и центральной нервной системы, включая нейродегенеративные и нейровоспалительные нарушения.

В контексте настоящего изобретения они включают, в частности, нарушения, такие как затрудненное дыхание и затрудненное дыхание, вызванное сном, такие как, *среди прочего*, обструктивное апноэ сна (у взрослых и детей), первичный храп, обструктивный храп (синдром резистентности верхних дыхательных путей, тяжелый храп, синдром гипопноэ), центральное апноэ сна, дыхание Чейна-Стокса, первичное апноэ сна в младенчестве, очевидное угрожающее жизни событие, центральное апноэ сна в результате применения медикаментов или других веществ, ожирение, синдром гиповентиляции, нарушение центрального дыхания, внезапная смерть младенцев, синдром первичной альвеолярной гиповентиляции, послеоперационная гипоксия и апноэ, мышечные нарушения дыхания, нарушения дыхания после длительной вентиляции легких, нарушения дыхания при адаптации в условиях высокогорья, острые и хронические заболевания легких с гипоксией и гиперкапнией, связанная со сном необструктивная альвеолярная гиповентиляция и врожденный синдром центральной альвеолярной гиповентиляции и дисфагия.

Соединения согласно настоящему изобретению предпочтительно применяют в способе лечения и/или профилактики затруднений дыхания, включая затруднения дыхания во сне, такие как, *среди прочего*, обструктивное апноэ сна (у взрослых и детей), первичный храп, обструктивный храп (синдром резистентности верхних дыхательных путей, тяжелый храп, синдром гипопноэ), центральное апноэ сна, дыхание Чейна-Стокса, первичное апноэ сна в младенчестве, очевидное угрожающее жизни событие, центральное апноэ сна в результате применения медикаментов или других веществ, синдром ожирения, гиповентиляция, нарушение центрального дыхания, внезапная смерть младенцев, синдром первичной альвеолярной гиповентиляции, послеоперационная гипоксия и апноэ, мышечные нарушения дыхания, нарушения дыхания после длительной вентиляции легких, нарушения дыхания при адаптации в условиях высокогорья, острые и хронические заболевания легких с гипоксией и гиперкапнией, связанная со сном

необструктивная альвеолярная гиповентиляция и врожденный синдром центральной альвеолярной гиповентиляции и дисфагия.

В контексте настоящего изобретения заболевания периферических и сердечных сосудов включают диабетические микроангиопатии, диабетические язвы на конечностях, в частности, для стимуляции заживления ран диабетических язв стопы, диабетическую сердечную недостаточность, диабетические коронарные микрососудистые заболевания сердца, тромбоэмболические нарушения и ишемию, периферические нарушения кровообращения, феномен Рейно, системную склеродермию, CREST-синдром, нарушения микроциркуляции и перемежающуюся хромоту.

Также предпочтительно соединения согласно настоящему изобретению применяют в способе лечения и/или профилактики заболеваний периферических и сердечных сосудов, включая диабетические микроангиопатии, диабетические язвы на конечностях, в частности, для стимуляции заживления ран диабетических язв стопы, диабетическую сердечную недостаточность, диабетические коронарные микрососудистые заболевания сердца, тромбоэмболические нарушения и ишемию, периферические нарушения кровообращения, феномен Рейно, системную склеродермию, CREST-синдром, нарушения микроциркуляции и перемежающуюся хромоту.

Кроме того, соединения согласно настоящему изобретению могут быть использованы в способе лечения и/или профилактики нарушений периферической и центральной нервной системы, таких как слабоумие, депрессия, шизофрения, синдром дефицита внимания с гиперактивностью или без нее (ADHS), синдром Туретта, посттравматическое стрессовое расстройство, обсессивно-компульсивное расстройство, блефароспазм или другие фокальные дистонии, медикаментозный психоз, височная эпилепсия с психозом, паническое расстройство, расстройства, вызванные изменениями половых гормонов, рассеянный склероз, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и болезнь Хантингтона, болезнь Пика, болезнь Вильсона, прогрессирующий надъядерный парез, кортико-базальная дегенерация, таупатия, лобно-височная деменция и паркинсонизм, связанный с хромосомой 17, мультисистемная атрофия, спиноцеребеллярные атаксии, спинобульбарная мышечная атрофия типа Кеннеди, атаксия Фридрейха, дентаторубро-паллидолуизова атрофия, боковой амиотрофический склероз, первичный латеральный склероз, спинальная мышечная атрофия, болезнь Крейтцфельда-Якоба и варианты болезни Крейтцфельда-Якоба, инфантильная нейроаксональная дистрофия, нейродегенерация с накоплением железа в головном мозге, лобно-височная долевая дегенерация с убиквитиновой протеасомной системой и семейная энцефалопатия с включениями нейросерпинов.

Соединения согласно настоящему изобретению предпочтительно применяют в способе лечения и/или профилактики нарушений периферической и центральной нервной системы, включая деменцию, депрессию, шизофрению, синдром дефицита внимания с гиперактивностью или без нее (ADHS), синдром Туретта, посттравматическое стрессовое расстройство, обсессивно-компульсивное расстройство, блефароспазм или другие фокальные дистонии, медикаментозный психоз, височную эпилепсию с психозом, паническое расстройство, расстройства, вызванные изменениями половых гормонов, рассеянный склероз, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона.

Соединения согласно настоящему изобретению также применяют в способе лечения и/или профилактики заболеваний периферической и центральной нервной системы, таких как деменция, депрессия, шизофрения, синдром дефицита внимания с гиперактивностью или без нее (ADHS), синдром Туретта, посттравматическое стрессовое расстройство, обсессивно-компульсивное расстройство, блефароспазм или другие фокальные дистонии, медикаментозный психоз, височная эпилепсия с психозом, паническое расстройство, расстройства, вызванные изменениями половых гормонов, рассеянный склероз, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и болезнь Хантингтона, болезнь Пика, болезнь Вильсона, прогрессирующий надъядерный парез, кортико-базальная дегенерация, таупатия, лобно-височная деменция и паркинсонизм, связанный с хромосомой 17, мультисистемная атрофия, спиноцеребеллярные атаксии, спинобульбарная мышечная атрофия типа Кеннеди, атаксия Фридрейха, дентаторубрально-паллидолуизова атрофия, боковой амиотрофический склероз, первичный боковой склероз, спинальная мышечная атрофия, болезнь Крейтцфельдта-Якоба и варианты болезни Крейтцфельдта-Якоба, инфантильная нейроаксональная дистрофия, нейродегенерация с накоплением железа в головном мозге, лобно-височная долевая дегенерация с убиквитиновой протеасомной системой и семейная энцефалопатия с включениями нейросерпинов.

Кроме того, соединения согласно настоящему изобретению также подходят для лечения и/или профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, таких как, например, аритмии, предсердные и желудочковые аритмии и нарушения проводимости, такие как, например, атриовентрикулярные блокады I-III степени, наджелудочковая тахикардия, предсердная мерцательная аритмия, трепетание предсердий, фибрилляция желудочков, трепетание желудочков, желудочковая тахикардия, пируэтная тахикардия, предсердная и желудочковая экстрасистолы, AV-узловые экстрасистолы, синдром слабости синусового узла, обмороки, AV-узловая реентри-тахикардия, высокое кровяное давление (гипертония), сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, стабильная и

нестабильная стенокардия, почечная гипертензия, заболевания периферических и коронарных сосудов, синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта, острый коронарный синдром (ACS), аутоиммунные заболевания сердца (перикардит, эндокардит, вальволит, аортит, кардиомиопатии), боксерская кардиомиопатия, аневризмы, шок, такой как кардиогенный шок, септический шок и анафилактический шок, кроме того, для лечения и/или профилактики тромбоэмболических нарушений и ишемий, таких как ишемия миокарда, инфаркт миокарда, инсульт, гипертрофия сердца, транзиторные и ишемические приступы, преэклампсия, воспалительные сердечно-сосудистые заболевания, спазмы коронарных артерий и периферических артерий, образование отеков, такие как, например, отек легких, отек головного мозга, отек почек или отек, вызванный сердечной недостаточностью, нарушения периферического кровообращения, реперфузионные повреждения, артериальные и венозные тромбозы, микроальбуминурия, недостаточность миокарда, дисфункция эндотелия, микро- и макрососудистые повреждения (васкулиты), а также для предотвращения рестенозов, например, после терапии тромболизиса, чрескожной транслюминальной ангиопластики (РТА), чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики (РТСА), трансплантации сердца, операций шунтирования, легочная артериальная гипертензия (РАН) и другие формы легочной гипертензии (РН).

В контексте настоящего изобретения термин «сердечная недостаточность» охватывает как острую, так и хроническую формы сердечной недостаточности, а также специфические или родственные им типы заболеваний, такие как острая декомпенсированная сердечная недостаточность, правожелудочковая недостаточность, левожелудочковая недостаточность, глобальная недостаточность, ишемическая кардиомиопатия, дилатативная кардиомиопатия, гипертрофическая кардиомиопатия, идиопатическая кардиомиопатия, врожденные пороки сердца, пороки клапанов сердца, сердечная недостаточность, связанная с пороками клапанов сердца, стеноз митрального клапана, недостаточность митрального клапана, стеноз аортального клапана, недостаточность аортального клапана, стеноз трикуспидального клапана, недостаточность трикуспидального клапана, стеноз клапана легочной артерии, недостаточность клапана легочной артерии, комбинированные пороки клапанов сердца, воспаление миокарда (миокардит), хронический миокардит, острый миокардит, вирусный миокардит, диабетическая сердечная недостаточность, алкогольная кардиомиопатия, сердечные нарушения накопления и диастолическая и систолическая сердечная недостаточность.

Соединения согласно настоящему изобретению также могут быть использованы для лечения и/или профилактики астматических заболеваний различной степени тяжести с прерывистыми или постоянными характеристиками (рефракционная астма, бронхиальная

астма, аллергическая астма, внутренняя астма, внешняя астма, медикаментозная или пылевая астма), различных форм бронхита (хронический бронхит, инфекционный бронхит, эозинофильный бронхит), бронхоэктатической болезни, пневмонии, фермерского легкого и родственных заболеваний, кашля и простуды (хронический воспалительный кашель, ятрогенный кашель), воспаления слизистой оболочки носа (в том числе медикаментозного ринит, вазомоторный ринит и сезонный аллергический ринит, например сенная лихорадка) и полипов.

Кроме того, соединения согласно настоящему изобретению подходят для лечения и/или профилактики почечных заболеваний, в частности почечной недостаточности и повреждения почек. В контексте настоящего изобретения термины «почечная недостаточность» и «повреждение почек» охватывают как их острые, так и хронические проявления, а также лежащие в основе или связанные с ними почечные расстройства, такие как почечная гипоперфузия, интрадиализная гипотензия, обструктивная уропатия, гломерулопатии, гломерулонефрит, острый гломерулонефрит, гломерулосклероз, тубулоинтерстициальные заболевания, нефропатические заболевания, такие как первичные и врожденные заболевания почек, нефрит, иммунологические заболевания почек, такие как отторжение почечного трансплантата и нарушения почек, вызванные иммунными комплексами, нефропатия, вызванная токсическими веществами, нефропатия, вызванная контрастными веществами, диабетическая и недиабетическая нефропатия, пиелонефрит, почечные кисты, нефросклероз, гипертонический нефросклероз и нефротический синдром, которые могут быть диагностически охарактеризованы, например, аномально сниженным выделением креатинина и/или воды, аномально повышенными концентрациями мочевины, азота, калия и/или креатинина в крови, измененная активность почечных ферментов, например глутамилсинтетазы, измененная осмолярность мочи или объем мочи, повышенная микроальбуминурия, макроальбуминурия, поражение клубочков и артериол, дилатация канальцев, гиперфосфатемия и/или потребность в диализе. Настоящее изобретение также охватывает применение соединений согласно настоящему изобретению для лечения и/или предотвращения последствий почечной недостаточности, например, гипертензии, отека легких, сердечной недостаточности, уремии, анемии, нарушений электролитного баланса (например, гиперкалиемии, гипонатриемии) и нарушений в костном и углеводном обмене.

Кроме того, соединения согласно настоящему изобретению подходят для лечения и/или профилактики заболеваний мочеполовой системы, например, синдрома доброкачественной простаты (BPS), доброкачественной гиперплазии предстательной железы (BPH), доброкачественной гиперплазии предстательной железы (BPE),

обструкции выходного отверстия мочевого пузыря (BOO), синдрома нижних мочевыводящих путей (LUTS), нейрогенного гиперактивного мочевого пузыря (OAB), недержания мочи, например, смешанного недержания мочи, ургентного недержания мочи, стрессового недержания мочи или недержания мочи из-за переполнения (MUI, UII, SUI, OUI), тазовой боли, а также эректильной дисфункции и женской сексуальной дисфункции.

Соединения согласно настоящему изобретению также подходят для лечения и/или профилактики воспалительных заболеваний и аутоиммунных заболеваний, таких как, например, ревматоидные заболевания, воспалительные заболевания глаз, сепсис (CCBO), хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), острый респираторный дистресс-синдром. (ARDS), острое повреждение легких (ALI), дефицит альфа-1-антитрипсина (AATD), эмфизема легких (например, эмфизема легких, вызванная сигаретным дымом), кистозный фиброз (CF), полиорганная недостаточность (MODS, MOF), воспалительные заболевания почек, хронические воспаления кишечника (ВЗК, болезнь Крона, язвенный колит), панкреатит, перитонит, цистит, уретрит, простатит, эпидимитит, оофорит, сальпингит, вульвовагинит, а также для лечения и/или профилактики фиброзных поражений внутренних органов, таких как, например, легкие, сердце, почки, костный мозг и особенно печень, а также дерматологические фиброзы и фиброзные заболевания глаз. В контексте настоящего изобретения термин «фиброзные нарушения» включает, в частности, нарушения, такие как фиброз печени, цирроз печени, легочный фиброз, эндомикардиальный фиброз, нефропатия, гломерулонефрит, интерстициальный почечный фиброз, фиброзное поражение, возникающее в результате диабета, фиброзное поражение костного мозга, перитонеальный фиброз и подобные фиброзные расстройства, склеродермия, морфея, келоиды, гипертрофические рубцы, невусы, диабетическая ретинопатия, пролиферативная витрореtinопатия и заболевания соединительной ткани (например, саркоидоз). Соединения согласно настоящему изобретению можно также использовать для стимуляции заживления ран, для борьбы с послеоперационным рубцеванием, например, после операций по поводу глаукомы, и в косметических целях для стареющей или ороговевшей кожи.

Кроме того, соединения согласно настоящему изобретению подходят для лечения и/или профилактики неопластических заболеваний, таких как, например, рак кожи, рак молочной железы, рак легких, рак толстой кишки и рак предстательной железы.

Кроме того, соединения согласно настоящему изобретению можно применять для лечения и/или профилактики атеросклероза, нарушений липидного обмена и дислипидемий (гиполипотеинемии, гипертриглицеридемии, гиперлипидемии, комбинированных гиперлипидемий, гиперхолестеринемии, абетапопротеинемии,

ситостеролемии), ксантоматоза, болезни Танжера, ожирения, нарушения обмена веществ (метаболический синдром, гипергликемия, инсулинозависимый диабет, инсулиннезависимый диабет, диабет беременных, гиперинсулинемия, резистентность к инсулину, непереносимость глюкозы и последствия диабета, такие как ретинопатия, нефропатия и нейропатия), анемий, таких как гемолитическая анемия гемоглобинопатии, такие как серповидно-клеточная анемия и талассемия, мегалобластные анемии, железодефицитные анемии, анемии вследствие острой кровопотери, анемии смещения и апластические анемии, заболеваний желудочно-кишечного тракта и органов брюшной полости (глоссит, гингивит, пародонтит, эзофагит, эозинофильная гастроэзофагеальная анемия, энтерит, мастоцитоз, болезнь Крона, колит, проктит, зуд заднего прохода, диарея, глютеновая болезнь, гепатит, фиброз печени, цирроз печени, панкреатит и холецистит), поражений центральной нервной системы и нейродегенеративных расстройств (инсульт, эпилепсия, депрессии), иммунных нарушений, заболеваний щитовидной железы (гипертиреоз), кожных заболеваний (псориаз, акне, экзема, нейродермит, различные формы дерматитов, а также кератиты, буллезы, васкулиты, флегмоны, панникулиты, красная волчанка, эритема, лимфомы, рак кожи, свит синдром, синдром Вебера-Крисчена, образование рубцов, образование бородавок, обморожение), воспалительных заболеваний глаз (сакоидоз, блефарит, конъюнктивит, ирит, увеит, хориоидит, офтальмит), вирусных заболеваний (вызванных гриппом, адено- и коронавирусами, такими как , например, HPV, HCMV, HIV, SARS), заболеваний костей скелета и суставов, а также скелетных мышц, воспалительных изменений артерий (множественное различные формы артериита, такие как, например, эндартериит, мезартериит, периартериит, панартериит, ревматический артериит, деформирующий артериит, височный артериит, краниальный артериит, гигантоцеллюлярный артериит и гранулематозный артериит, а также синдром Хортона, синдром Чарга-Стросса и артериит Такаясу), синдрома Макла-Уэльса, болезни Кикучи, полихондрита, дерматосклероза, а также других заболеваний, имеющих воспалительный или иммунологический компонент, таких как, например, катаракта, кахексия, остеопороз, подагра, недержание мочи, лепра, синдром Сезари и паранеопластический синдром, для реакций отторжения после трансплантации органов и для заживления ран и ангиогенеза, в частности, в случае хронических ран.

В силу своего профиля свойств соединения согласно настоящему изобретению особенно подходят для лечения и/или профилактики затруднений дыхания, включая затруднения дыхания во сне, такие как центральное и обструктивное апноэ сна, храп (первичный и обструктивный храп), дисфагию, заболевания периферических и сердечных сосудов, включая диабетическую микроангиопатию и нарушения периферического

кровообращения и центральной нервной системы, включая нейродегенеративные и нейровоспалительные нарушения.

Вышеупомянутые хорошо охарактеризованные заболевания у людей также могут возникать с сопоставимой этиологией у других млекопитающих, и их также можно лечить с помощью соединений согласно настоящему изобретению.

В контексте настоящего изобретения термин «лечение» или «лечить» включает ингибирование, замедление, сдерживание, облегчение, ослабление, ограничение, уменьшение, подавление, отталкивание или излечение заболевания, состояния, нарушения, травмы или проблем со здоровьем или развитием, течения или прогрессирования таких состояний и/или симптомов таких состояний. Термин «терапия» понимается в настоящем документе как синоним термина «лечение».

Термины «профилактика», «профилактика» и «предупреждение» используются как синонимы в контексте настоящего изобретения и относятся к предотвращению или уменьшению риска заражения, переживания, страдания или наличия заболевания, состояния, нарушения, травма или проблем со здоровьем, или развития или прогрессирования таких состояний и/или симптомов таких состояний.

Лечение или предупреждение заболевания, состояния, нарушения, травмы или проблемы со здоровьем может быть частичным или полным.

Таким образом, настоящее изобретение дополнительно относится к применению соединений согласно настоящему изобретению для лечения и/или профилактики нарушений, особенно вышеупомянутых нарушений.

Настоящее изобретение дополнительно относится к применению соединений согласно настоящему изобретению для получения лекарственного средства для лечения и/или профилактики нарушений, особенно вышеупомянутых нарушений.

Настоящее изобретение дополнительно относится к лекарственному средству, содержащему по меньшей мере одно из соединений согласно настоящему изобретению, для лечения и/или профилактики нарушений, особенно вышеупомянутых нарушений.

Настоящее изобретение дополнительно относится к применению соединений согласно настоящему изобретению в способе лечения и/или профилактики заболеваний, особенно вышеупомянутых нарушений.

Настоящее изобретение дополнительно обеспечивает способ лечения и/или профилактики нарушений, особенно вышеупомянутых нарушений, с использованием эффективного количества по меньшей мере одного из соединений согласно настоящему изобретению.

Соединения согласно настоящему изобретению можно использовать отдельно или, при необходимости, в комбинации с одним или несколькими другими фармакологически активными веществами при условии, что эта комбинация не приводит к нежелательным и неприемлемым побочным эффектам. Таким образом, настоящее изобретение дополнительно относится к лекарственным средствам, содержащим по меньшей мере одно из соединений согласно настоящему изобретению и один или несколько дополнительных активных ингредиентов, особенно для лечения и/или профилактики вышеупомянутых нарушений. Предпочтительные примеры активных ингредиентов для комбинации, подходящих для этой цели, включают:

- Блокаторы каналов TASK1 и TASK3, такие как, в качестве примера и предпочтительно, раскрытые в WO 2017/097792 A1, WO 2017/097671 A1, WO 2018/015196 A1, WO 2018/228907 A1, WO 2018/228909 A1;
- антагонисты рецептора P2X3, такие как, в качестве примера и предпочтительно, гефапиксанти;
- респираторные стимуляторы, такие как, например и предпочтительно, теофиллин, доксапрам, никетамид, кофеин;
- психостимуляторы, такие как, например, предпочтительно модафинил, армодафинил;
- амфетамины и производные амфетамина, такие как, в качестве примера и предпочтительно, амфетамин, метафетамин, метилфенидат;
- ингибиторы обратного захвата серотонина, такие как, например и предпочтительно, флуоксетин, пароксетин, циталопрам, эсциталопрам, сертралин, флувоксамин, тразодон;
- предшественники серотонина, такие как, в качестве примера и предпочтительно, L-триптофан;
- селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, такие как, в качестве примера и предпочтительно, венлафаксин, дулоксетин;
- норадренергические и специфические серотонинергические антидепрессанты, такие как, в качестве примера и предпочтительно, миртазапин;
- селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина, такие как, в качестве примера и предпочтительно, атомоксетин и ребоксетин;
- антагонисты мускариновых рецепторов, такие как, например, предпочтительно оксибутирин;

- трициклические антидепрессанты, такие как, например, предпочтительно амитриптилин, протриптилин, доксепин, тримипрамин, имипрамин, кломипрамин, дезипрамин;
- агонисты GABA, такие как, например, предпочтительно баклофен;
- альфа-симпатомиметики, такие как, в качестве примера и предпочтительно, ксилометазолин, оксиметазолин, фенилэфрин, нафазолин, тетризолин, трамазолин;
- глюкокортикоиды, такие как, например и предпочтительно, флутиказон, будесонид, беклометазон, мометазон, тиксокортол пивалат, триамцинолона ацетонид;
- агонисты и антагонисты каннабиноидных рецепторов;
- ингибиторы карбоангидразы, такие как, например, предпочтительно ацетазоламид, метазоламид и диклофенамид;
- антагонисты опиоидных и бензодиазепиновых рецепторов, такие как, например, предпочтительно флумазенил, налоксон, налтрексон;
- ингибиторы холинэстеразы, такие как, например и предпочтительно, неостигмин, пиридостигмин, физостигмин донепезил, галантамин, ривастигмин;
- антагонисты N-метил-D-аспартата и глутамата, в качестве примера и предпочтительно амантадин, мемантин, сабелузол;
- агонисты никотиновых рецепторов;
- антагонисты лейкотриеновых рецепторов, такие как, в качестве примера и предпочтительно, монтелукаст, трипелукаст;
- антагонисты дофаминовых рецепторов, такие как, например и предпочтительно, дромперидон, метоклопрамид, бензамид, бутирофенон, фенотиазин;
- средства, подавляющие аппетит, такие как, в качестве примера и предпочтительно, сибутрамин, топирамат, ингибиторы липазы, антагонисты каннабиноидных рецепторов, фентермин;
- ингибиторы протонной помпы, такие как, например, предпочтительно пантопразол, омепразол, эзомепразол, лансопразол, рабепразол;
- гипотензивные активные соединения, например и предпочтительно из группы антагонистов кальция, антагонистов ангиотензина АП, ингибиторов АПФ, ингибиторов вазопептидазы, антагонистов эндотелина, ингибиторов ренина, блокаторов альфа-рецепторов, блокаторов бета-рецепторов, антагонистов минералокортикоидных рецепторов, а также диуретики;
- активные соединения, которые изменяют метаболизм липидов, в качестве примера и предпочтительно из группы агонистов рецепторов щитовидной железы,

ингибиторов синтеза холестерина, таких как, в качестве примера и предпочтительно, ингибиторы HMG-КоА-редуктазы или ингибиторы синтеза сквалена, ингибиторы АСАТ ингибиторы СЕТР, ингибиторы МТР, агонисты PPAR-альфа, PPAR-гамма и/или PPAR-дельта, ингибиторы абсорбции холестерина, ингибиторы липазы, полимерные адсорбенты желчных кислот, ингибиторы реабсорбции желчных кислот и антагонисты липопротеина(а);

- азоорганические нитраты и доноры NO, например нитропруссид натрия, нитроглицерин, изосорбида моонитрат, изосорбида динитрат, молсидомин или SIN-1, ингаляционный NO;
- соединения, которые ингибируют расщепление циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) и/или циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), например, ингибиторы фосфодиэстераз (ФДЭ) 1, 2, 3, 4 и/или 5, особенно ингибиторы ФДЭ 5, такие как силденафил, варденафил, тадалафил, уденафил, дасантафил, аванафил, мироденафил или лоденафил;
- NO- и гем-независимые активаторы растворимой гуанилатциклазы (sGC), такие как, в частности, соединения, описанные в WO 01/19355, WO 01/19776, WO 01/19778, WO 01/19780, WO 02/070462 и WO 02/070510;
- NO-независимые, но гем-зависимые стимуляторы растворимой гуанилатциклазы (sGC), такие как, в частности, риоцигуат и соединения, описанные в WO 00/06568, WO 00/06569, WO 02/42301, WO 03/095451, WO 2011/ 147809, WO 2012/004258, WO 2012/028647 и WO 2012/059549;
- соединения, влияющие на энергетический метаболизм сердца, например, предпочтительно этомоксир, дихлорацетат, ранолазин или триметазидин;
- антитромботические средства, например и предпочтительно из группы ингибиторов агрегации тромбоцитов, антикоагулянтов и профибринолитических веществ;
- противообструктивные средства, используемые, например, для лечения хронической обструктивной болезни легких (COPD) или бронхиальной астмы, в качестве примера и предпочтительно из группы ингаляционно или системно вводимых агонистов бета-адренергических рецепторов (бета-миметики) и ингаляционно вводимых антимускаринергических веществ;
- противовоспалительные, иммуномодулирующие, иммуносупрессивные и/или цитотоксические средства, например и предпочтительно из группы системно или ингаляционно вводимых кортикостероидов, а также диметилфумарат, финголимод, глатирамера ацетат, бета-интерфероны, натализумаб, терифлуномид, митоксантрон,

иммуноглобулины, ацетилцистеин, монтелукаст, трипелукаст, азатиоприн, циклофосамид, гидроксикарбамид, азитромицин, IFN- γ , пирфенидон или этанерцепт;

- соединения, которые ингибируют каскад передачи сигнала, в качестве примера и предпочтительно из группы ингибиторов киназы, в частности из группы ингибиторов тирозинкиназы и/или серин/треонинкиназы, в качестве примера и предпочтительно нинтеданиб, дазатиниб, нилотиниб, бозутиниб, регорафениб, сорафениб, сунитиниб, цедираниб, акситиниб, телатиниб, иматиниб, бриваниб, пазопаниб, ваталаниб, гефитиниб, эрлотиниб, лапатиниб, канертиниб, лестауртиниб, пелитиниб, семаксаниб или тандутиниб;

- аналоги простаглицина и агонисты рецептора IP, в качестве примера и предпочтительно илопрост, берапрост, трепростинил, эпопростенол или селексипаг;

- антагонисты эндотелиновых рецепторов, в качестве примера и предпочтительно босентан, дарусентан, амбризентан или ситакссентан;

- соединения, которые ингибируют эластазу нейтрофилов человека (HNE), например, предпочтительно сивелестат или DX-890 (релтран);

- соединения, которые ингибируют деградацию и изменение внеклеточного матрикса, например, предпочтительно ингибиторы матриксных металлопротеаз (MMP), особенно ингибиторы стромелизина, коллагеназ, желатиназ и агреканиз (в данном контексте, в частности, MMP-1, MMP-3, MMP-8, MMP-9, MMP-10, MMP-11 и MMP-13) и металлоэластазы (ММП-12);

- соединения, которые блокируют связывание серотонина с его рецепторами, в качестве примера и предпочтительно антагонисты рецептора 5-HT_{2B}, такие как PRX-08066;

- антагонисты факторов роста, цитокинов и хемокинов, в качестве примера и предпочтительно антагонисты TGF- β , CTGF, IL-1, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-13 и интегринов;

- соединения, ингибирующие киназу Rho, в качестве примера и предпочтительно фасудил, Y-27632, SLx-2119, BF-66851, BF-66852, BF-66853, KI-23095 или BA-1049; и/или

- антифибротические агенты, например и предпочтительно пирфенидон, антагонисты рецептора 1 лизофосфатидной кислоты (LPA-1), ингибиторы CTGF, антагонисты IL-4, антагонисты IL-13, антагонисты TGF;

В особенно предпочтительных вариантах осуществления изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с одним или несколькими

дополнительными активными соединениями, выбранными из группы, состоящей из стимуляторов дыхания, психостимуляторов, ингибиторов обратного захвата серотонина, норадренергических, серотонинергических и трициклических антидепрессантов, антагонистов $P2X_3$, стимуляторов sGC, антагонистов минералокортикоидных рецепторов, противовоспалительных препаратов, иммуномодуляторов, иммунодепрессантов и цитотоксических лекарственных средств.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с агонистом бета-адренергического рецептора, в качестве примера и предпочтительно альбутеролом, изопротеренолом, метапротеренолом, тербуталином, фенотеролом, формотеролом, репротеролом, сальбутамолом или салметеролом.

В предпочтительном воплощении изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с антимускаринергическим веществом, в качестве примера и предпочтительно ипратропия бромида, тиотропия бромида или окситропия бромида.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с кортикостероидом, в качестве примера и предпочтительно преднизолоном, преднизолоном, метилпреднизолоном, триамцинолоном, дексаметазоном, беклометазоном, бетаметазоном, флунизолоидом, будесонидом или флутиказоном.

Под антитромботическими агентами предпочтительно понимают соединения из группы ингибиторов агрегации тромбоцитов, антикоагулянтов и профибринолитических веществ.

В предпочтительном варианте осуществления соединения согласно изобретению вводят в комбинации с ингибитором агрегации тромбоцитов, в качестве примера и предпочтительно с аспирином, клопидогрелем, тиклопидином или дипиридамолом.

В предпочтительном воплощении изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с ингибитором тромбина, в качестве примера и предпочтительно ксимелагатрана, мелагатрана, дабигатрана, бивалирудина или клексана.

В предпочтительном воплощении изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с антагонистом GP_{IIb}/III_a , в качестве примера и предпочтительно тирофибана или абциксимаба.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с ингибитором фактора Ха, в качестве примера и предпочтительно ривароксабаном, апиксабаном, фидексабаном, разаксабаном,

фондапаринуксом, идрапаринуксом, DU-176b, PMD-3112, YM-150, KFA-1982, EMD-503982, MCM-17, MLN-1021, DX 9065a, DPC 906, JTV 803, SSR-126512 или SSR-128428.

В предпочтительном воплощении изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с гепарином или с низкомолекулярным (LMW) производным гепарина.

В предпочтительном воплощении изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с антагонистом витамина К, например, предпочтительно кумарином.

Под гипотензивными средствами предпочтительно понимают соединения из группы антагонистов кальция, антагонистов ангиотензина АП, ингибиторов АПФ, антагонистов эндотелина, ингибиторов ренина, блокаторов альфа-рецепторов, блокаторов бета-рецепторов, антагонистов минералокортикоидных рецепторов и диуретиков.

В предпочтительном воплощении изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с антагонистом кальция, в качестве примера и предпочтительно нифедипином, амлодипином, верапамилом или дилтиаземом.

В предпочтительном воплощении изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с блокатором рецептора альфа-1, в качестве примера и предпочтительно празозином.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с блокатором бета-рецепторов, в качестве примера и предпочтительно пропранолол, атенолол, тимолол, пиндолол, альпrenoлол, окспренолол, пенбутолол, бупранолол, метипранолол, надолол, мепиндолол, каразало, сотало, метопролол, бетаксолол, целипролол, бисопролол, картеолол, эсмолол, лабетало, карведилол, адапролол, ландиолол, небиволол, эпанолол или буциндолол.

В предпочтительном воплощении изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с антагонистом ангиотензина АП, в качестве примера и предпочтительно лозартаном, кандесартаном, валсартаном, телмисартаном или эмбурсатаном.

В предпочтительном воплощении изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с ингибитором АСЕ, например, предпочтительно эналаприлом, каптоприлом, лизиноприлом, рамиприлом, делаприлом, фозиноприлом, хиноприлом, периндоприлом или трандоприлом.

В предпочтительном воплощении изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с антагонистом эндотелина, в качестве примера и предпочтительно бозентаном, дарузентаном, амбризентаном или ситакссентаном.

В предпочтительном воплощении изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с ингибитором ренина, в качестве примера и предпочтительно алискиреном, SPP-600 или SPP-800.

В предпочтительном воплощении изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с антагонистом минералокортикоидного рецептора, в качестве примера и предпочтительно спиронолактоном, эплереноном или финереноном.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с диуретиком, например, предпочтительно фуросемидом, буметанидом, торасемидом, бендрофлуметиазидом, хлоротиазидом, гидрохлоротиазидом, гидрофлуметиазидом, метиклотиазидом, политиазидом, трихлорметиазидом, хлорталидоном, индапамид, метолазон, квинетазон, ацетазоламид, дихлорфенамид, метазоламид, глицерин, изосорбид, маннит, амилорид или триамтерен.

Под модификаторами метаболизма липидов предпочтительно понимают соединения из группы ингибиторов CETP, агонистов рецепторов щитовидной железы, ингибиторов синтеза холестерина, таких как ингибиторы HMG-КоА-редуктазы или ингибиторы синтеза сквалена, ингибиторы ACAT, ингибиторы MTP, PPAR-альфа, PPAR-гамма. и/или агонисты PPAR-дельта, ингибиторы абсорбции холестерина, полимерные адсорберы желчных кислот, ингибиторы реабсорбции желчных кислот, ингибиторы липазы и антагонисты липопротеина (а).

В предпочтительном воплощении изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с ингибитором CETP, например, предпочтительно торцетрапиб (CP-529 414), JJT-705 или вакцину CETP (Avant).

В предпочтительном варианте осуществления изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с агонистом рецептора щитовидной железы, в качестве примера и предпочтительно D-тироксином, 3,5,3'-трийодтиронином (T3), CGS 23425 или акситиромом. (CGS 26214).

В предпочтительном варианте осуществления изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с ингибитором HMG-КоА-редуктазы из класса статинов, в качестве примера и предпочтительно ловастатина, симвастатина, правастатина, флувастатина, аторвастатина, розувастатина или питавастатина.

В предпочтительном воплощении изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с ингибитором синтеза сквалена, в качестве примера и предпочтительно BMS-188494 или TAK-475.

В предпочтительном воплощении изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с ингибитором АСАТ, в качестве примера и предпочтительно авасимибом, мелинамидом, пактимибом, эфлуцимибом или SMP-797.

В предпочтительном воплощении изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с ингибитором МТР, например, предпочтительно имплитапидом, BMS-201038, R-103757 или JTT-130.

В предпочтительном воплощении изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с агонистом PPAR-гамма, например, предпочтительно пиоглитазоном или розиглитазоном.

В предпочтительном воплощении изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с агонистом PPAR-дельта, в качестве примера и предпочтительно GW 501516 или BAY 68-5042.

В предпочтительном воплощении изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с ингибитором абсорбции холестерина, например, предпочтительно эзетимибом, тиквезидом или памакезидом.

В предпочтительном воплощении изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с ингибитором липазы, например, предпочтительно с орлистатом.

В предпочтительном воплощении изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с полимерным адсорбером желчных кислот, в качестве примера и предпочтительно холестирамином, колестиполом, колесольвамом, холестагелем или колестимидом.

В предпочтительном воплощении изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с ингибитором реабсорбции желчных кислот, в качестве примера и предпочтительно с ингибиторами ASBT (= IBAT), например, AZD-7806, S-8921, АК- 105, БАРИ-1741, SC-435 или SC-635.

В предпочтительном воплощении изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с антагонистом липопротеина (а), в качестве примера и предпочтительно гемкабеном кальция (CI-1027) или никотиновой кислотой.

Особое предпочтение отдается комбинациям соединений согласно настоящему изобретению с одним или несколькими дополнительными активными соединениями, выбранными из группы респираторных стимуляторов, психостимуляторов, ингибиторов обратного захвата серотонина, норадренергических, серотонинергических и трициклических антидепрессантов, стимуляторов sGC, антагонистов

минералокортикоидных рецепторов, противовоспалительных средств, иммуномодуляторы, иммунодепрессанты и цитостатики.

Если требуется, соединения изобретения можно использовать в сочетании с одним или несколькими другими медицинскими средствами при условии, что такое сочетание не приводит к нежелательным и неприемлемым побочным эффектам. Предпочтительные примеры медицинских средств, подходящих для этой цели, включают:

- устройства для вентиляции с положительным давлением в дыхательных путях, такие как, в качестве примера и предпочтительно, устройства CPAP (постоянное положительное давление в дыхательных путях), устройства BiPAP (двухуровневое положительное давление в дыхательных путях) и устройства PPRV (перемежающаяся вентиляция с положительным давлением)
- нейростимуляторы подъязычного нерва
- внутриротовые средства, такие как, в качестве примера и предпочтительно, протрузионные брекететы
- носовые одноразовые клапаны
- носовые стенты

Настоящее изобретение дополнительно относится к лекарственным средствам, которые содержат по меньшей мере одно соединение согласно настоящему изобретению, обычно вместе с одним или несколькими инертными, нетоксичными, фармацевтически подходящими эксципиентами, и для их применения в вышеупомянутых целях.

Соединения изобретения могут действовать системно и/или локально. Для этой цели их можно вводить подходящим образом, например, перорально, парентерально, легочно, назально, фарингеально, подъязычно, язычно, трансбуккально, ректально, дермально, чрескожно, конъюнктивально или ушно, или в виде имплантата или стента.

Соединения согласно настоящему изобретению можно вводить в формах введения, подходящих для этих путей введения.

Подходящими формами для перорального введения являются те, которые работают в соответствии с предшествующим уровнем техники и высвобождают соединения согласно настоящему изобретению быстро и/или модифицированным образом, и которые содержат соединения согласно настоящему изобретению в кристаллической, и/или аморфизованной, и/или растворенной форме, например, таблетки (непокрытые или покрытые оболочкой таблетки, например, с устойчивым к желудочному соку или замедленным растворением или нерастворимым покрытием, которое регулирует высвобождение соединения согласно настоящему изобретению), таблетки или

пленки/сплюснутые таблетки, которые быстро распадаются в ротовой полости, пленки/лиофилизаты, капсулы (например, твердые или мягкие желатиновые капсулы), таблетки с сахарным покрытием, гранулы, лепешки, порошки, эмульсии, суспензии, аэрозоли или растворы.

Парентеральное введение может миновать стадию абсорбции (например, осуществляться внутривенно, внутриартериально, интракардиально, интраспинально или внутривисцерально) или включать абсорбцию (например, осуществляться ингаляционно, внутримышечно, подкожно, внутрикожно, чрескожно или внутрибрюшинно). Формы введения, подходящие для парентерального введения, включают среди прочего препараты для инъекций и инфузий в форме растворов, суспензий, эмульсий, лиофилизатов или стерильных порошков.

Для других путей введения подходящими примерами являются лекарственные формы для ингаляций (включая порошковые ингаляторы, небулайзеры, дозированные аэрозоли), назальные капли, растворы или спреи, спреи для горла, таблетки, пленки/сплюснутые таблетки или капсулы для лингвального, подъязычного или трансбuccального введения, суппозитории, ушные или глазные препараты, вагинальные капсулы, водные суспензии (лосьоны, смеси для встряхивания), липофильные суспензии, мази, кремы, трансдермальные терапевтические системы (например, пластыри), молоко, пасты, пены, порошки для разбрызгивания, имплантаты или стенты.

Предпочтительны пероральное, парентеральное и местное введение, в частности пероральное, внутривенное, интраназальное и фарингеальное введение.

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть преобразованы в указанные формы введения. Этого можно достичь известным способом путем смешивания с инертными, нетоксичными, фармацевтически подходящими эксципиентами. Эти эксципиенты включают *среди прочего* носители (например, микрокристаллическую целлюлозу, лактозу, маннит), растворители (например, жидкие полиэтиленгликоли), эмульгаторы и диспергирующие или смачивающие агенты (например, додецилсульфат натрия, полиоксисорбитанолеат), связующие вещества (например, поливинилпирролидон), синтетические и природные полимеры (например, альбумин), стабилизаторы (например, антиоксиданты, например аскорбиновая кислота), красители (например, неорганические пигменты, например оксиды железа) и корректоры вкуса и/или запаха.

В общем, было обнаружено, что в случае парентерального введения предпочтительно вводить количества около от 0,001 до 1 мг/кг, предпочтительно около от 0,01 до 0,5 мг/кг массы тела для достижения эффективных результатов. В случае

перорального введения дозировка составляет около от 0,01 до 100 мг/кг, предпочтительно около от 0,01 до 20 мг/кг и наиболее предпочтительно от 0,1 до 10 мг/кг массы тела. В случае внутривенного введения количество обычно составляет около от 0,1 до 50 мг на ингаляцию.

Тем не менее, в некоторых случаях может быть необходимо отклоняться от указанных количеств, особенно в зависимости от массы тела, пути введения, индивидуальной реакции на активный ингредиент, характера препарата и времени или интервала, в течение которого происходит введение. Таким образом, в некоторых случаях может быть достаточно меньше вышеупомянутой минимальной суммы, в то время как в других случаях должен быть превышен упомянутый верхний предел. В случае введения больших количеств может быть целесообразно разделить их на несколько индивидуальных доз в течение дня.

Следующие рабочие примеры иллюстрируют настоящее изобретение. Изобретение не ограничивается примерами.

А. Примеры

Аббревиатуры и сокращения:

абс.	Абсолютный
Ac	Ацетил
вод.	водный, водный раствор
Boc	<i>трет</i> -бутоксикарбонил
br.	широкий (в сигнале ЯМР)
Пр.	пример
Bu	Бутил
с	концентрация
кат.	каталитический
CI	химическая ионизация (в MS)
d	дублет (в ЯМР)
д	день (дни)
DCI	прямая химическая ионизация (в MS)
dd	дублет дублетов (в ЯМР)
diamix	смесь диастереомеров
DMF	<i>N,N</i> - диметилформамид
DMSO	диметилсульфоксид
dq	дублет квартетов (в ЯМР)
dt	дублет триплета (в ЯМР)
o. t.	от теоретического выхода (по химическому выходу)
EI	ионизация электронным ударом (в MS)
экв.	эквивалент(ы)
ESI	ионизация электрораспылением (в MS)
Et	Этил
ч	час (час)
HATU	<i>O</i> -(7-азабензотриазол-1-ил)- <i>N,N,N',N'</i> -тетраметилурония гексафторфосфат
HOBT	1-гидрокси-1 <i>H</i> -бензотриазола гидрат
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография высокого давления
iPr	изопропил
конц.	концентрированный (в случае раствора)

LC	жидкостная хроматография
LC-MS	масс-спектрометрия в сочетании с жидкостной хроматографией
lit.	литература (ссылка)
m	мультиплет (в ЯМР)
Me	Метил
мин	минута (минуты)
MS	масс-спектрометрии
ЯМР	спектрометрия ядерного магнитного резонанса
Ph	Фенил
Pr	пропил
q	квартет (в ЯМР)
колич.	количественный (по химическому выходу)
RP	обращенная фаза (в ВЭЖХ)
RT	комнатная температура
R _t	время удерживания (в ВЭЖХ, LC-MS)
s	синглет (в ЯМР)
t	триплет (в ЯМР)
tBu	<i>трет-бутил</i>
TFA	трифторуксусная кислота
THF	тетрагидрофуран
UV	ультрафиолетовая спектрометрия
v/v	отношение объема к объему (раствора)
tog.	вместе

LC-MS, GC-MS и ВЭЖХ способы

Способ 1 (LC-MS):

MS тип устройства: Thermo Scientific FT-MS; тип устройства UHPLC+: Thermo Scientific UltiMate 3000; колонка: Waters, HSST3, 2.1 x 75 мм, C18 1.8 мкм; подвижная фракция А: 1 л воды + 0.01% муравьиная кислота; подвижная фракция В: 1 л ацетонитрила + 0.01% муравьиная кислота; градиент: 0.0 мин 10% В → 2.5 мин 95% В → 3.5 мин 95% В; печь: 50°C; скорость потока: 0.90 мл/мин; УФ обнаружение: 210 нм/оптимальный путь интеграции 210-300 нм.

Способ 2 (LC-MS):

MS тип устройства: Waters TOF устройство; UPLC тип устройства: Waters Acquity I-CLASS; колонка: Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 мкм 50 x 1 мм; подвижная фракция А: 1 л воды + 0.100 мл 99% концентрированная муравьиная кислота; подвижная фракция В: 1 л ацетонитрила + 0.100 мл 99% концентрированная муравьиная кислота; градиент: 0.0 мин 90% А → 1.2 мин 5% А → 2.0 мин 5% А; печь: 50°C; скорость потока: 0.40 мл/мин; УФ обнаружение: 210 нм.

Способ 3 (GC-MS):

Устройство: Thermo Scientific DSQII, Thermo Scientific Trace GC Ultra; колонка: Restek RTX-35MS, 15 m x 200 мкм x 0.33 мкм; постоянная скорость потока с гелием: 1.20 мл/мин; печь: 60°C; вход: 220°C; градиент: 60°C, 30°C/мин → 300°C (поддержание в течение 3.33 мин).

Способ 4 (LC-MS):

Устройство: Waters ACQUITY SQD UPLC System; колонка: Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 мкм 50 x 1 мм; подвижная фракция А: 1 л воды + 0.25 мл 99% концентрированная муравьиная кислота, подвижная фракция В: 1 л ацетонитрила + 0.25 мл 99% концентрированная муравьиная кислота; градиент: 0.0 мин 90% А → 1.2 мин 5% А → 2.0 мин 5% А; печь: 50°C; скорость потока: 0.40 мл/мин; УФ обнаружение: 210 нм.

Способ 5 (LC-MS):

Устройство: Waters Single Quad MS System; устройство Waters UPLC Acquity; колонка: Waters BEH C18 1.7 μ 50 x 2.1 мм; подвижная фракция А: 1 л воды + 1.0 мл (25% концентрированная аммиака)/л, подвижная фракция В: 1 л ацетонитрила; градиент: 0.0 мин 92% А → 0.1 мин 92% А → 1.8 мин 5% А → 3.5 мин 5% А; печь: 50°C; скорость потока: 0.45 мл/мин; УФ обнаружение: 210 нм.

Способ 6 (LC-MS):

MS устройство: Waters SQD2 HPLC устройство: Waters UPLC; колонка: Zorbax SB-Aq (Agilent), 50 мм x 2.1 мм, 1.8 мкм; подвижная фракция А: вода + 0.025% муравьиная кислота, подвижная фракция В: ацетонитрил (ULC) + 0.025% муравьиная кислота; градиент: 0.0 мин 98%А - 0.9 мин 25%А – 1.0 мин 5%А - 1.4 мин 5%А – 1.41 мин 98%А – 1.5 мин 98%А; печь: 40°C; скорость потока: 0.600 мл/мин; УФ обнаружение: DAD; 210 нм.

Способ 7 (препаративная ВЭЖХ):

Устройство: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5мкм 100x30 мм.

Подвижная фракция А: вода, подвижная фракция В: ацетонитрил, подвижная фракция С: 2% аммиак в воде, подвижная фракция D: ацетонитрил/вода (80 об.%/20 об.%)

общая скорость потока: 80 мл/мин, комнатная температура, длина волны 200-400 нм, Впрыск в колонку (полный впрыск).

Профиль градиента: подвижная фракция А 0 - 2 мин 47 мл, подвижная фракция В 0 - 2 мин 23 мл, подвижная фракция А 2 - 10 мин от 47 мл до 23 мл и подвижная фракция В от 23 мл до 47 мл, 10 - 12 мин 0 мл подвижная фракция А и 70 мл подвижная фракция В. Постоянная скорость потока подвижной фракции С и подвижной фракции D 5 мл/мин в каждом случае за все время прохода.

Способ 8 (препаративная ВЭЖХ):

Устройство: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5мкм 100x30 мм.

Подвижная фракция А: вода, подвижная фракция В: ацетонитрил, подвижная фракция С: 2% аммиак в воде, подвижная фракция D: ацетонитрил/вода (80 об.%/20 об.%) общая скорость потока: 80 мл/мин, комнатная температура, длина волны 200-400 нм, Впрыск в колонку (полный впрыск).

Профиль градиента: подвижная фракция А 0 - 2 мин 63 мл, подвижная фракция В 0 - 2 мин 7 мл, подвижная фракция А 2 - 10 мин от 63 мл до 39 мл и подвижная фракция В от 7 мл до 31 мл, 10 - 12 мин 0 мл подвижная фракция А и 70 мл подвижная фракция В. Постоянная скорость потока подвижной фракции С и подвижной фракции D 5 мл/мин в каждом случае за все время прохода.

Способ 9 (препаративная ВЭЖХ):

Устройство: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5мкм 100x30 мм.

Подвижная фракция А: вода, подвижная фракция В: ацетонитрил, подвижная фракция С: 2% аммиак в воде, подвижная фракция D: ацетонитрил/вода (80 об.%/20 об.%) общая скорость потока: 80 мл/мин, комнатная температура, длина волны 200-400 нм, Впрыск в колонку (полный впрыск).

Профиль градиента: подвижная фракция А 0 - 2 мин 55 мл, подвижная фракция В 0 - 2 мин 15 мл, подвижная фракция А 2 - 10 мин от 55 мл до 31 мл и подвижная фракция В от 15 мл до 39 мл, 10 - 12 мин 0 мл подвижная фракция А и 70 мл подвижная фракция В. Постоянная скорость потока подвижной фракции С и подвижной фракции D 5 мл/мин в каждом случае за все время прохода.

Способ 10 (препаративная ВЭЖХ):

Устройство: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5мкм 100x30 мм.

Подвижная фракция А: вода, подвижная фракция В: ацетонитрил, подвижная фракция С: 2% аммиак в воде, подвижная фракция D: ацетонитрил/вода (80 об.%/20 об.%) общая скорость потока: 80 мл/мин, комнатная температура, длина волны 200-400 нм, Впрыск в колонку (полный впрыск).

Профиль градиента: подвижная фракция А 0 - 2 мин 39 мл, подвижная фракция В 0 - 2 мин 31 мл, подвижная фракция А 2 - 10 мин от 39 мл до 15 мл и подвижная фракция В от 31 мл до 55 мл, 10 - 12 мин 0 мл подвижная фракция А и 70 мл подвижная фракция В. Постоянная скорость потока подвижной фракции С и подвижной фракции D 5 мл/мин в каждом случае за все время прохода.

Способ 11 (препаративная ВЭЖХ):

Устройство: Abimed Gilson 305; колонка: Reprosil C18 10 мкм, 250 мм x 30 мм; подвижная фракция А: вода, подвижная фракция В: ацетонитрил; градиент: 0-3 мин 10% В, 3-27 мин 10% В → 95% В, 27-34.5 мин 95% В, 34.5-35.5 мин 95% В → 10% В, 35.5-36.5 мин 10% В; скорость потока: 50 мл/мин; комнатная температура; УФ обнаружение: 210 нм.

Способ 12 (LC-MS):

Устройство: Waters ACQUITY SQD UPLC System; колонка: Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 мкм 50 x 1 мм; подвижная фракция А: 1 л воды + 0.25 мл 99% концентрированная муравьиная кислота, подвижная фракция В: 1 л ацетонитрила + 0.25 мл 99% концентрированная муравьиная кислота; градиент: 0.0 мин 95% А → 6.0 мин 5% А → 7.5 мин 5% А; печь: 50°C; скорость потока: 0.35 мл/мин; УФ обнаружение: 210 нм.

Более подробная информация:

Приведенные ниже описания паттернов связи сигналов ^1H ЯМР основаны на внешнем виде рассматриваемых сигналов и не обязательно соответствуют строгой, физически правильной интерпретации. Как правило, указанный химический сдвиг относится к центру рассматриваемого сигнала; в случае широких мультиплетов обычно указывается интервал.

Все цифры в спектрах ЯМР ^1H указывают химические сдвиги $\delta[\text{ppm}] = \text{в ppm}$.

Множественность сигналов протонов в спектрах ^1H ЯМР, которые приведены в следующих параграфах, указывают форму сигнала, наблюдаемую в каждом случае, и не учитывают явления сигналов более высокого порядка. В общем, утверждение о химическом сдвиге относится к центру рассматриваемого сигнала. В случае широких мультиплетов дается интервал. Сигналы, скрытые растворителями или водой, либо отнесены условно, либо не указаны. Значительно уширенные сигналы, вызванные, например, быстрым вращением частей молекул или за счет обмена протонами, также отнесены условно (часто их называют широким мультиплетом или широким синглетом) или не указаны.

Данные ¹H-ЯМР выбранных соединений записаны в виде списков сигналов ¹H-ЯМР. Для каждого пика сигнала перечислены δ -значение в ppm с последующей интенсивностью сигнала в круглых скобках. Между парами δ -значений интенсивности различных пиков стоят точка с запятой в качестве разделителей. Поэтому перечень пиков описан общей формой: δ_1 (интенсивность1), δ_2 (интенсивность2), ..., δ_i (интенсивностьi), ..., δ_n (интенсивностьn).

Интенсивность резкого сигнала коррелирует с высотой (в см) сигнала в печатном спектре ЯМР. При сравнении с другими сигналами эти данные могут быть соотнесены с реальными соотношениями интенсивностей сигналов. В случае широких сигналов отображаются более одного пика или центр сигнала вместе с их относительной интенсивностью по сравнению с наиболее интенсивным сигналом, отображаемым в спектре. Перечень пиков ¹H-ЯМР аналогичен классическому показанию ¹H-ЯМР и, таким образом, обычно содержит все пики, перечисленные в классической интерпретации ЯМР. Кроме того, как и в классических распечатках ¹H-ЯМР, в перечнях пиков могут отображаться сигналы растворителя, сигналы, полученные от стереоизомеров конкретного целевого соединения, пики примесей, сателлитные пики ¹³C и/или боковые полосы вращения. Пики стереоизомеров целевых соединений и/или пики примесей обычно имеют в среднем более низкую интенсивность, чем пики целевых соединений (например, с чистотой > 90%). Такие стереоизомеры и/или примеси могут быть типичными для конкретного процесса получения. Поэтому их пики могут помочь идентифицировать воспроизводимость нашего процесса получения с помощью "отпечатков пальцев побочных продуктов". Эксперт, который рассчитывает пики целевых соединений с помощью известных способов (MestreC, ACD-моделирования, но также и с эмпирически оцененных средних значений) может выделить пики целевых соединений при необходимости, используя дополнительные фильтры интенсивности. Такое выделение будет аналогично соответствующему пику классической интерпретации ¹H-ЯМР. Дальнейшие подробности описания ЯМР-данных со списками пиков можно найти в публикации "Citation of ЯМР Peaklist Data within Patent Applications" (cf. <http://www.researchdisclosure.com/searching-дисlosures>, Research Disclosure Database Number 605005, 2014, 01 августа 2014). В ходе сбора пиков, как описано в Research Disclosure Database Number 605005, параметр "MinimumHeight" может быть установлен от 1% до 4%. Однако в зависимости от химической структуры и/или в зависимости от концентрации измеряемого соединения может быть целесообразно установить параметр "MinimumHeight" <1%.

Точки плавления и интервалы плавления, если они указаны, не являются коррективными.

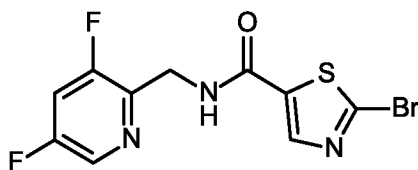
В тех случаях, когда продукты реакции получали растиранием, перемешиванием или перекристаллизацией, часто можно было выделить дополнительные количества продукта из соответствующего маточного раствора с помощью хроматографии. Однако описание этой хроматографии здесь ниже, за исключением случаев, когда большая часть общего выхода может быть выделена только на этой стадии.

Все реагенты или реагенты, получение которых подробно не описано здесь и далее, были приобретены на коммерческой основе из общедоступных источников. Для всех других реагентов или реагентов, получение которых также не описано здесь и которые не были коммерчески доступны или были получены из источников, которые обычно не доступны, дана ссылка на опубликованную литературу, в которой описано их получение.

Исходные вещества и промежуточные соединения:

Пример 1А

2-Бром- *N* -[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид

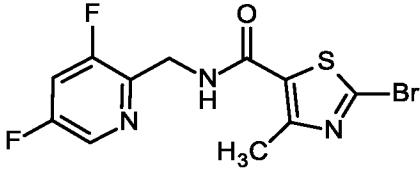
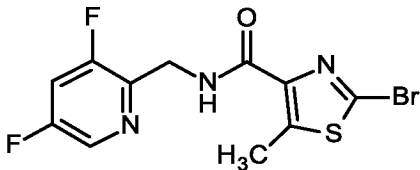
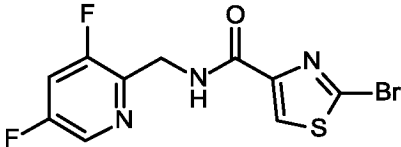


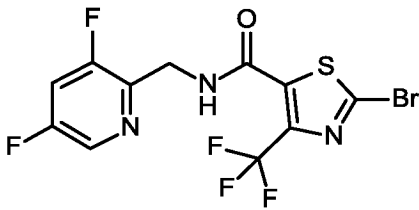
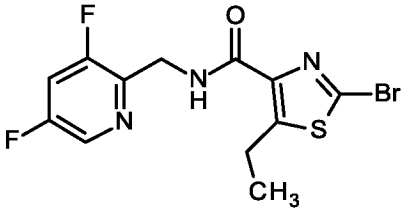
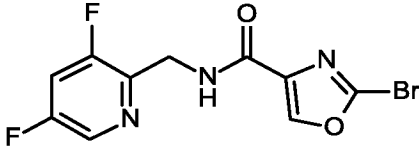
50,24 мл (288,41 ммоль) *N,N*-диизопропилэтиламина добавляли к раствору 20 г (96,14 ммоль) 2-бром-1,3-тиазол-5-карбоновой кислоты и 29,21 г (134,59 ммоль) 1-(3,5-дифторпиридин-2-ил)метанамина дигидрохлорида в 450 мл ацетонитрила, смесь охлаждали до 0°C с помощью бани со льдом и добавляли 74,4 мл (124,98 ммоль) 50%-ного раствора ТЗР (2,4, 6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфоринан(2,4,6-триоксид в этилацетате затем к добавляли реакционному раствору по каплям. По окончании добавления реакционный раствор нагревали до комнатной температуры и перемешивали при этой температуре в течение 4 часов. Затем к раствору добавляли около 250 мл воды. Полученную водную фазу затем экстрагировали 3 раза этилацетатом. Объединенные органические фазы затем фильтровали через гидрофобный фильтр (гофрированный фильтр MN 616 WA 1/4, D = 12,5 см), сушили и концентрировали досуха при пониженном давлении. Полученный остаток растирали с диэтиловым эфиром и затем сушили на воздухе. Получали 27,3 г (81,7 ммоль, 85% теории) целевого продукта в виде твердого вещества светло-бежевого цвета. Извлеченный маточный раствор упаривали досуха при пониженном давлении, а полученный остаток дополнительно очищали колоночной хроматографией на силикагеле (колонка Isolera Biotage SNAP-Ultra 100 г; подвижная фаза: циклогексан/этилацетат 9:1, →градиент за 15 CV (CV = объем колонки) →циклогексан/этилацетат 1:1). Получали еще 2,1 г (6,28 ммоль, 6,5% от теории) целевого соединения в виде белого твердого вещества.

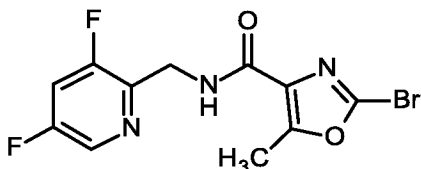
¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 4.59 (d, 2H), 7.90-7.95 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 9.32 (br. t, 1H).

LC-MS (способ 1): R_t = 1.38 мин; m/z = 333/335 (M+H)⁺.

Аналогично примеру 1А, следующие соединения **примеров 2А-8А** получали из исходных веществ, указанных в каждом случае:

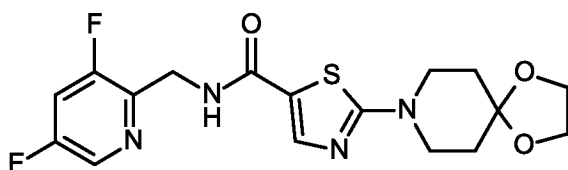
Пример	Название/структура/исходные вещества	Аналитические данные
2А	2-бром-<i>N</i>-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-4-метил-1,3-тиазол-5-карбоксамид  из 2-бром-4-метил-1,3-тиазол-5-карбоновой кислоты и 1-(3,5-дифторпиридин-2-ил)метанамина дигидрохлорида	¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 2.48-2.56 (s, 3H, частично затенен DMSO), 4.56 (d, 2H), 7.91-7.97 (m, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.83 (br. t, 1H). LC-MS (способ 1): R_t = 1.55 мин; m/z = 349/347 (M+H)⁺.
3А	2-бром-<i>N</i>-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-5-метил-1,3-тиазол-4-карбоксамид  из 2-бром-5-метил-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты и 1-(3,5-дифторпиридин-2-ил)метанамина дигидрохлорида	¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 2.48-2.56 (s, 3H, частично затенен DMSO), 4.56 (d, 2H), 7.90-7.97 (m, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.83 (br. t, 1H). LC-MS (способ 1): R_t = 1.51 мин; m/z = 349/347 (M+H)⁺.
4А	2-бром-<i>N</i>-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид  из 2-бром-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты и 1-(3,5-дифторпиридин-2-ил)метанамина дигидрохлорида	¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 4.60 (d, 2H), 7.89-7.96 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.89 (br. t, 1H). LC-MS (способ 1): R_t = 1.56 мин; m/z = 333/335 (M+H)⁺.

Пример	Название/структура/исходные вещества	Аналитические данные
5A	2-бром-<i>N</i>-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-4-(трифторметил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид  из 2-бром-4-(трифторметил)-1,3-тиазол-5-карбоновой кислоты и 1-(3,5-дифторпиридин-2-ил)метанамина дигидрохлорида	LC-MS (способ 1): $R_t = 1.71$ мин; $m/z = 401/403$ (M+H)⁺.
6A	2-бром-<i>N</i>-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-5-этил-1,3-тиазол-4-карбоксамид  из 2-бром-5-этил-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты и 1-(3,5-дифторпиридин-2-ил)метанамина дигидрохлорида	¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 1.20 (t, 3H), 3.23 (q, 2H), 4.58 (d, 2H), 7.89-7.96 (m, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.73 (br. t, 1H). LC-MS (способ 1): $R_t = 2.06$ мин; $m/z = 361/363$ (M+H)⁺.
7A	2-бром-<i>N</i>-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-оксазол-4-карбоксамид  из 2-бром-1,3-оксазол-4-карбоновой кислоты и 1-(3,5-дифторпиридин-2-ил)метанамина дигидрохлорида	¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 4.57 (d, 2H), 7.89-7.95 (m, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.81 (br. t, 1H). LC-MS (способ 1): $R_t = 1.37$ мин; $m/z = 317/319$ (M+H)⁺.

Пример	Название/структура/исходные вещества	Аналитические данные
8А	2-бром-<i>N</i>-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-5-метил-1,3-оксазол-4-карбоксамид  из 2-бром-5-метил-1,3-оксазол-4-карбоновой кислоты и 1-(3,5-дифторпиридин-2-ил)метанамина дигидрохлорида	¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 2.56 (s, 3H), 4.54 (d, 2H), 7.88-7.94 (m, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.85 (br. t, 1H). LC-MS (способ 1): R_t = 1.64 мин; m/z = 331/333 (M+H)⁺.

Пример 9А

N-[(3,5-Дифторпиридин-2-ил)метил]-2-(1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид



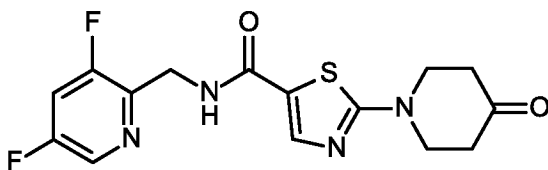
2 г (5.99 ммоль) 2-бром-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксиамида растворяли в 30 мл THF, и 4.88 г (14.96 ммоль) карбоната цезия добавляли. 1.29 г (8.98 ммоль) 1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан затем отмеряли в реакционный раствор, который затем перемешивали при температуре возврата флегмы всю ночь. После охлаждения, реакционную смесь наносили непосредственно на силикагель и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (Isolera Biotage SNAP-Ultra 50 г колонка; подвижная фракция: циклогексан/этилацетат 85:15 → градиент за 15 CV (CV = объемы колонки) → этилацетат). Затем полученные фракции продукта объединяли, концентрировали на роторном испарителе и сушили при пониженном давлении. Получали 1.40 г (3.53 ммоль, 99% от теоретического выхода) целевого соединения в виде твердого вещества светло-бежевого цвета.

¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 1.71 (t, 4H), 3.56 (t, 4H), 3.92 (s, 4H), 4.53 (br. d, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.89-7.94 (m, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.74 (t, 1H).

LC-MS (способ 2): R_t = 0.73 мин; m/z = 397 (M+H)⁺.

Пример 10А

N-[(3,5-Дифторпиридин-2-ил)метил]-2-(4-оксопиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид



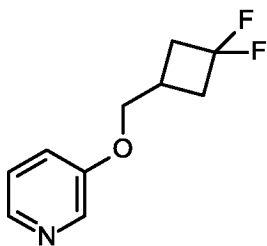
2.3 г (5.80 ммоль) *N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-(1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид растворяли в 15 мл ацетона, и 15 мл полуконцентрированной водной соляной кислоты добавляли. Реакционный раствор затем перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Затем реакционную смесь концентрировали на роторном испарителе и затем растворяли в воде. Затем pH водного раствора доводили до 7, используя насыщенный раствор бикарбоната натрия. Образовавшийся осадок отсасывали, многократно промывали водой и сушили при пониженном давлении. Получали 1.96 г (5.49 ммоль, 95% от теоретического выхода) целевого соединения в виде белого твердого вещества.

¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 2.48-2.56 (t, 4H, частично затенен DMSO), 3.82 (t, 4H), 4.54 (br. d, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.90-7.94 (m, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.78 (t, 1H).

LC-MS (способ 1): R_t = 1.09 мин; m/z = 353 (M+H)⁺.

Пример 11А

3-[(3,3-Дифторциклобутил)метокси]пиридин



2 г (21.03 ммоль) пиридин-3-ола растворяли в 40 мл ТГФ и добавляли 7,17 г (27,34 ммоль) трифенилфосфина. Прозрачный раствор затем охлаждали до 0°C. К полученной суспензии добавляли еще 30 мл ТГФ. К этой суспензии добавляли 5,53 г (27,34 ммоль) диизопропилазодикарбоксилата и смесь перемешивали при этой температуре в течение 5 мин. Затем по каплям добавляли 3,34 г (27,34 ммоль) (дифторциклобутил)метанола, растворенного в 10 мл ТГФ, и после окончания добавления баню со льдом удаляли. Около через час перемешивания при комнатной температуре образовался прозрачный желтый раствор, который перемешивали при этой температуре в течение ночи. Затем добавляли

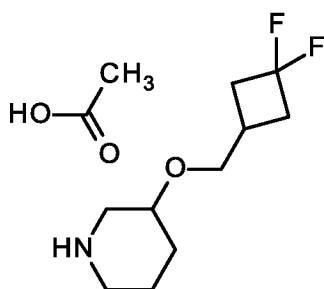
воду и реакционный раствор трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором хлорида натрия, отделяли и фильтровали через гидрофобный фильтр (гофрированный фильтр MN 616 WA 1/4, D = 12,5 см), сушили и концентрировали досуха при пониженном давлении. Полученный остаток перемешивали около со 150 мл циклогексана. Затем выпавший в осадок трифенилфосфиноксид отсасывали и многократно промывали циклогексаном. Полученные фильтраты объединяли и концентрировали досуха при пониженном давлении. Получали 3.69 г (18.52 ммоль, 88% от теоретического выхода) целевого соединения в виде желтого масла. Полученное целевое соединение подвергали дальнейшей реакции без дополнительной очистки.

^1H -ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6 , δ /ppm): 2.42-2.55 (m, 2H, частично затенен DMSO), 2.55-2.64 (m, 1H), 2.68-2.78 (m, 2H). 4.11 (d, 2H), 7.30-7.36 (m, 1H), 7.37-7.43 (m, 1H), 8.18 (dd, 1H), 8.30 (d, 1H).

LC-MS (способ 1): $R_t = 1.12$ мин; $m/z = 200$ ($M+H$) $^+$.

Пример 12А

3-[(3,3-Дифторциклобутил)метокси]пиперидин ацетат (1:1) (рацемат)



2.5 г (12.55 ммоль) 3-[(3,3-дифторциклобутил)метокси]пиперидина растворяли в 20 мл ледяной уксусной кислоты и гидрировали с использованием H-Cube (ThalesNano H-Cube ProTM-1.7).

Условия реакции:

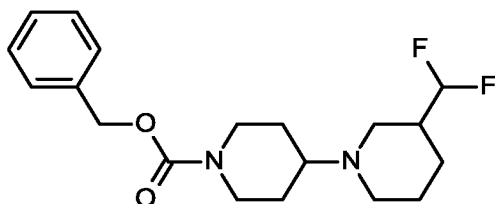
катализатор: Pd/C 10%; растворитель: ледяная уксусная кислота; давление в картридже: 80 бар водорода; скорость потока: 1 мл/мин; температура: 80°C

После завершения реакции реакционную смесь концентрировали досуха. Полученный остаток сушили при пониженном давлении при комнатной температуре в течение ночи. Получали 4,2 г целевого соединения в виде желтого масла. Целевое соединение подвергали дальнейшей реакции без дополнительной очистки.

GC-MS (способ 3): $R_t = 3.87$ мин; $m/z = 205$ ($M-C_2H_4O_2$) $^+$.

Пример 13А

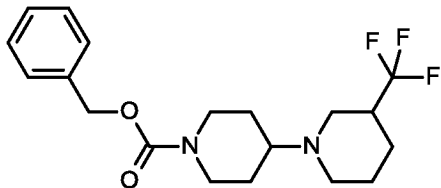
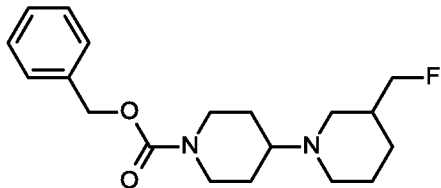
Бензил 3-(диформетил)[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат (рацемат)

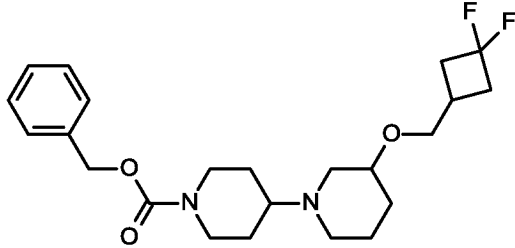
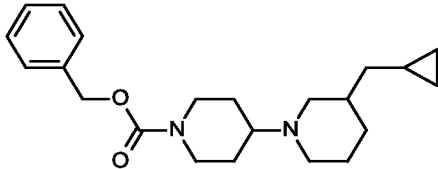


1 г (4.29 ммоль) бензил 4-оксопиперидин-1-карбоксилата, 883 мг (5.14 ммоль) 3-(диформетил)пиперидин гидрохлорида (1:1) и 0.9 мл (5.14 ммоль) *N,N*-диизопропилэтиламина в 15 мл дихлорметана (в реакционный раствор дополнительно добавляли небольшое количество молекулярного сита 4Å) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем добавляли 1,363 г (6,43 ммоль) ацетоксиборгидрида натрия и продолжали перемешивание реакционной смеси при комнатной температуре в течение ночи. Молекулярное сито затем отфильтровывали и промывали дихлорметаном, а полученный фильтрат дважды промывали раствором бикарбоната натрия и один раз насыщенным раствором хлорида натрия. Органическую фазу окончательно отделяют и затем полученный органический раствор фильтруют через гидрофобные фильтры (гофрированный фильтр MN 616 WA 1/4, D = 12,5 см), сушат и концентрируют досуха при пониженном давлении. Получали 1.39 г (3.54 ммоль, чистота 89%, 83% от теоретического выхода) целевого соединения в виде прозрачного бесцветного масла. Целевое соединение подвергали дальнейшей реакции без дополнительной очистки.

LC-MS (способ 1): $R_t = 1.04$ мин; $m/z = 353$ ($M+H$)⁺.

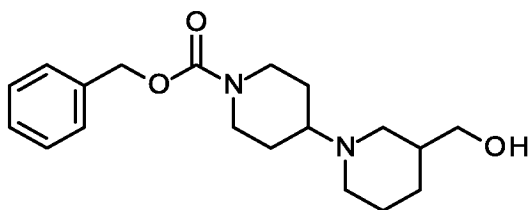
Аналогично примеру 13А, следующие соединения **примеров 14А-17А** получали из исходных веществ, указанных в каждом случае:

Пример	Название/структура/исходные вещества	Аналитические данные
14А	Бензил 3-(трифторметил)[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат (рацемат)  из бензил 4-оксопиперидин-1-карбоксилата и 3-(трифторметил)пиперидина	¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 1.15-1.24 (m, 1H), 1.24-1.38 (m, 2H), 1.38-1.48 (m, 1H), 1.69 (br. d, 3H), 1.84 (br. d, 1H), 2.06-2.17 (m, 2H), 2.31-2.42 (m, 1H), 2.48-2.58 (m, 1H, частично затенен DMSO), 2.68-2.88 (m, 3H), 2.92 (br. d, 1H), 4.16 (br. d, 2H), 5.06 (s, 2H), 7.29-7.41 (m, 5H). LC-MS (способ 4): R_t = 0.62 мин; m/z = 371 (M+H)⁺.
15А	бензил 3-(фторметил)[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат (рацемат)  из бензил 4-оксопиперидин-1-карбоксилата и 3-(фторметил)пиперидин гидрохлорида (1:1)	¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 0.96-1.04 (m, 1H), 1.25-1.35 (m, 2H), 1.37-1.46 (m, 1H), 1.60 (br. d, 2H), 1.68 (br. d, 2H), 1.77-1.89 (m, 1H), 2.00 (t, 1H), 2.13 (t, 1H), 2.39-2.47 (m, 1H), 2.64-2.88 (m, 4H), 4.02 (br. d, 2H), 4.22-4.29 (m, 1H), 4.30-4.37 (m, 1H), 5.05 (s, 2H), 7.29-7.40 (m, 5H). LC-MS (способ 1): R_t = 1.02 мин; m/z = 335(M+H)⁺.

Пример	Название/структура/исходные вещества	Аналитические данные
16А	бензил 3-[(3,3-дифторциклобутил)метокси][1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат (рацемат)  из бензил 4-оксопиперидин-1-карбоксилата и 3-[(3,3-дифторциклобутил)метокси]пиперидин ацетата (1:1) (рацемат)	^1H-ЯМР (600 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ/ppm): 1.00-1.12 (m, 1H), 1.25-1.40 (m, 3H), 1.57-1.73 (m, 3H), 1.85-1.92 (m, 1H), 1.96 (t, 1H), 2.08 (t, 1H), 2.22-2.36 (m, 3H), 2.46 (t, 1H), 2.48-2.66 (m, 3H, частично затенен DMSO), 2.66-2.87 (m, 2H), 2.92 (br. d, 1H), 3.21-3.29 (m, 1H), 3.40-3.50 (m, 2H), 4.03 (br. d, 2H), 5.06 (s, 2H), 7.28-7.40 (m, 5H). LC-MS (способ 4): $R_t = 0.69$ мин; $m/z = 423$ ($\text{M}+\text{H}$)$^+$.
17А	бензил 3-(циклопропилметил)[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат (рацемат)  из бензил 4-оксопиперидин-1-карбоксилата и 3-(циклопропилметил)пиперидина (рацемат)	LC-MS (способ 4): $R_t = 0.68$ мин; $m/z = 357$ ($\text{M}+\text{H}$)$^+$.

Пример 18А

rac-Бензил 3-(гидроксиметил)[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат

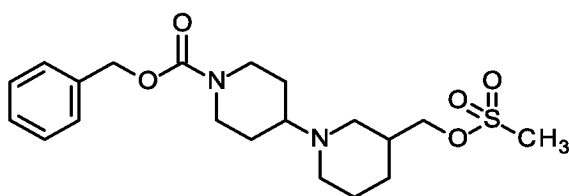


Уксусную кислоту (1.8 мл, 32 ммоль) добавляли к раствору *rac*-бензил 4-оксопиперидин-1-карбоксилата (5.00 г, 21.4 ммоль) и пиперидин-3-илметанола (4.94 г, 42.9 ммоль) а 50 мл дихлорметана, и смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Затем к реакционной смеси добавляли триацетоксиборгидрид натрия (5.45 г, 25.7 ммоль) и продолжали перемешивание при комнатной температуре. Через 2 ч добавляли нас раствор NaHCO_3 и реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу промывали водой и сушили над Na_2SO_4 . Осушитель отсасывали, фильтрат концентрировали и остаток наносили на Isolute®. Затем смесь очищали колоночной хроматографией (Biotage® Isolera One; колонка: Snap Ultra 100 г; градиент DCM/MeOH: 2% MeOH - 20% MeOH; скорость потока 100 мл/мин). Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали, а остаток сушили в высоком вакууме. Получали 4.37 г (чистота 100%, 61% от теоретического выхода) целевого соединения.

LC-MS (способ 1): $R_t = 0.92$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 333$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 19А

rac-Бензил 3-{[(метилсульфонил)окси]метил}[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат

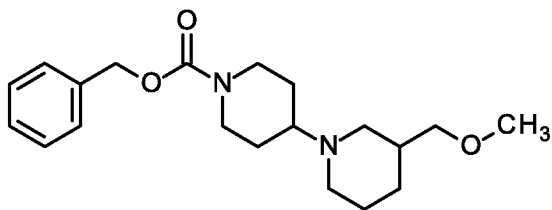


В атмосфере аргона *rac*-бензил 3-(гидроксиметил)[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат (5.42 г, 16.3 ммоль) сначала помещали в 65 мл дихлорметана, затем добавляли триэтиламин (3.0 мл, 21 ммоль) и смесь охлаждали до 0°C. При этой температуре по каплям добавляли метансульфонилхлорид (1.5 мл, 20 ммоль). Затем смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин, после чего баню со льдом убирали и продолжали перемешивание при комнатной температуре. Через 15 мин реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и последовательно промывали 1 н. соляной кислотой, насыщ. раствором NaHCO_3 и насыщ. раствором NaCl . Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток сушили в высоком вакууме и подвергали дальнейшему взаимодействию без дополнительной очистки. Получали 6.16 г (чистота 100%, 92% от теоретического выхода) целевого соединения.

LC-MS (способ 12): $R_t = 1.39$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 411$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 20А

rac-Бензил 3-(метоксиметил)[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат

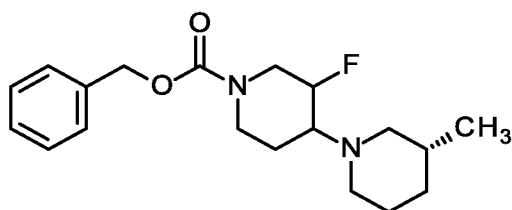


Раствор метоксида натрия (840 мкл, 25% в метаноле, 3.7 ммоль) добавляли к раствору *rac*-бензил 3-[[[(метилсульфонил)окси]метил][1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилата (500 мг, 1.22 ммоль) в 10 мл DMF, и смесь перемешивали при 50°C в течение ночи. Растворитель удаляли на роторном испарителе, остаток растворяли в этилацетате, последовательно промывали водой и насыщ. раствором NaCl. Органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток наносили на Isolute® и смесь очищали колоночной хроматографией (Biotage® Isolera One; колонка: Snap Ultra 25 г; градиент DCM/MeOH: 2% MeOH - 20% MeOH; скорость потока 75 мл/мин). Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали, а остаток сушили в высоком вакууме. Получали 146 мг (чистота 100%, 35% от теоретического выхода) целевого соединения.

LC-MS (способ 4): R_t = 0.59 мин; MS (ESIpos): m/z = 347 [M+H]⁺.

Пример 21А

diamix-Бензил (3*R*)-3'-фтор-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат

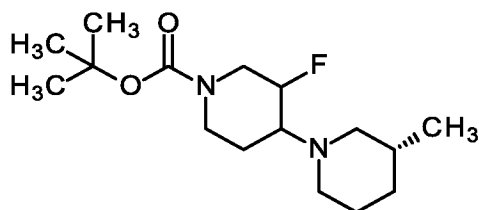


Уксусную кислоту (1.71 мл, 29.85 ммоль) добавляли к раствору *rac*-бензил 3-фтор-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (5 г, 19.9 ммоль) и (3*R*)-3-метилпиперидина (5.4 г, 39.8 ммоль) в 200 мл дихлорметана, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (5,06 г, 23,88 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и последовательно промывали насыщ. раствором NaHCO₃, водой и насыщ. раствором NaCl. Органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали на роторном испарителе. Остаток наносили на Isolute® и очищали колоночной хроматографией (Biotage® Isolera One; колонка: Snap Ultra 100 г; градиент DCM/MeOH: 2% MeOH - 20% MeOH; скорость потока 100 мл/мин). Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали, а остаток сушили в высоком вакуум. Получали 5.13 г (чистота 55%, 42% от теоретического выхода) целевого соединения.

LC-MS (способ 1): $R_t = 1.05$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 335$ $[M+H]^+$.

Пример 22А

diatix-трет-бутил (3*R*)-3'-фтор-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат

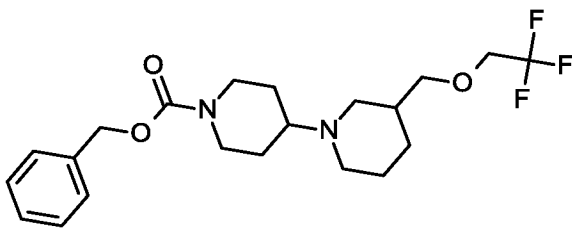


(3*R*)-3-Метилпиперидин гидрохлорид (6.24 г, 46.0 ммоль) загружали в 250 мл 1,2-дихлорэтана. Добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (8,0 мл, 46 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин. *rac*-трет-бутил 3-фтор-4-оксопиперидин-1-карбоксилат (5.00 г, 23.0 ммоль) и уксусную кислоту (2.0 мл, 35 ммоль) добавляли и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (5,85 г, 27,6 ммоль) и затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и последовательно промывали насыщ. раствором NaHCO_3 , водой и насыщ. раствором NaCl . Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (прибор: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100 x 30 мм; подвижная фаза А: вода, подвижная фаза В: ацетонитрил, подвижная фаза С: 2% аммиака в воде, подвижная фаза D: ацетонитрил/вода (80% по объему / 20% по объему), общая скорость потока: 80 мл/мин, комнатная температура, длина волны 200-400 нм, полное введение, профиль градиента: подвижная фаза А от 0 до 2 мин 47 мл, подвижная фаза В от 0 до 2 мин 23 мл, подвижная фаза А от 2 до 10 мин от 47 мл до 23 мл и подвижная фаза В от 23 мл до 47 мл, от 10 до 12 мин 0 мл подвижной фазы А и 70 мл подвижной фазы В. Подвижная фаза С и подвижная фаза D при постоянной скорости потока 5 мл/мин каждая в течение всего времени работы). Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали на роторном испарителе, а остаток сушили в высоком вакууме. Получали 5.30 г (чистота 100%, 77% от теоретического выхода) целевого соединения.

LC-MS (способ 4): $R_t = 0.52$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 301$ $[M+H]^+$.

Пример 23А

rac-Бензил 3-[(2,2,2-трифторэтокси)метил][1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат

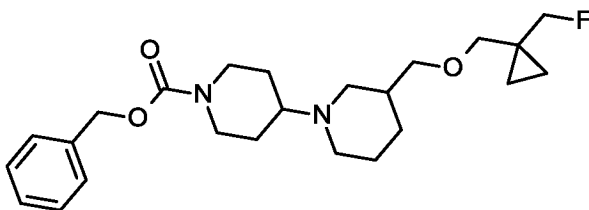


В атмосфере аргона сначала загружали 2,2,2-трифторэтанол (66 мкл, 910 мкмоль) в 5 мл ДМФ и смесь охлаждали на бане со льдом до 0°C. При этой температуре добавляли гидрид натрия (36,5 мг, чистота 60%, 913 мкмоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем добавляли *rac*-бензил-3-[[метилсульфонил]окси]метил[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат (250 мг, 609 мкмоль) и реакционную смесь перемешивали при 60°C. Через 6 часов добавляли воду и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали водой и насыщ. раствором NaCl, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток сушили в высоком вакууме. Получали 218 мг (чистота 81%, 70% от теоретического выхода) целевого соединения.

LC-MS (способ 1): R_t = 1.33 мин; MS (ESIpos): m/z = 415 [M+H]⁺.

Пример 24А

rac-Бензил 3-([1-(фторметил)циклопропил]метокси)метил[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат

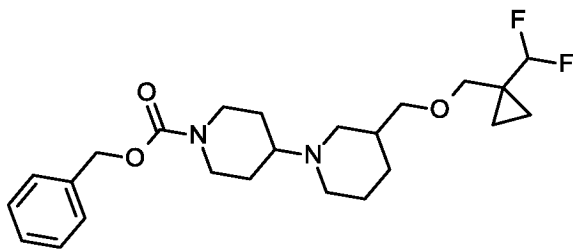


В атмосфере аргона [1-(фторметил)циклопропил]метанол (95.1 мг, 913 мкмоль) сначала загружали в 5 мл DMF, и смесь охлаждали на ледяной бане до 0°C. При этой температуре, гидрид натрия (36.5 мг, чистота 60%, 913 мкмоль) добавляли и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем, *rac*-бензил 3-[[метилсульфонил]окси]метил[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат (250 мг, 609 мкмоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали при 60°C всю ночь. Воду затем добавляли, и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали водой и насыщ. раствором NaCl, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток сушили в высоком вакууме. Получали 204 мг (чистота 40%, 32% от теоретического выхода) целевого соединения.

LC-MS (способ 1): R_t = 1.36 мин; MS (ESIpos): m/z = 419 [M+H]⁺.

Пример 25A

rac-Бензил 3-({[1-(дифторметил)циклопропил]метокси}метил)[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат

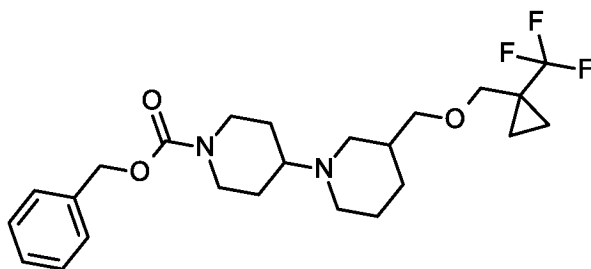


В атмосфере аргона [1-(дифторметил)циклопропил]метанол (112 мг, 913 мкмоль) сначала загружали в 5 мл DMF, и смесь охлаждали на ледяной бане до 0°C. При этой температуре, гидрид натрия (36.5 мг, чистота 60%, 913 мкмоль) добавляли и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем, *rac*-бензил 3-({[(метилсульфонил)окси]метил}[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат (250 мг, 609 мкмоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали при 60°C. Через 6 ч воду добавляли и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали водой и насыщ. раствором NaCl, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток сушили в высоком вакууме. Получали 197 мг (чистота 51%, 37% от теоретического выхода) целевого соединения.

LC-MS (способ 1): R_t = 1.41 мин; MS (ESIpos): m/z = 437 [M+H]⁺.

Пример 26A

rac-Бензил 3-({[1-(трифторметил)циклопропил]метокси}метил)[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат



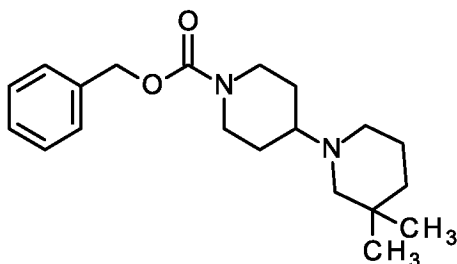
В атмосфере аргона [1-(трифторметил)циклопропил]метанол (128 мг, 913 мкмоль) сначала загружали в 5 мл DMF, и смесь охлаждали на ледяной бане до 0°C. При этой температуре, гидрид натрия (36.5 мг, чистота 60%, 913 мкмоль) добавляли и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем, *rac*-бензил 3-({[(метилсульфонил)окси]метил}[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат (250 мг, 609 мкмоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали при 60°C. Через 6 ч воду добавляли и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали водой и

насыщ. раствором NaCl, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток сушили в высоком вакууме. Получали 212 мг (чистота 58%, 44% от теоретического выхода) целевого соединения.

LC-MS (способ 1): R_t = 1.48 мин; MS (ESIpos): m/z = 455 [M+H]⁺.

Пример 27А

Бензил 3,3-диметил[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат

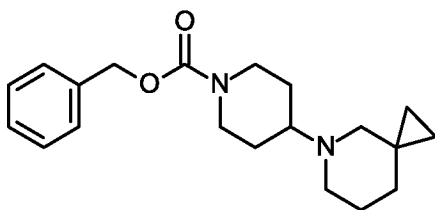


Уксусную кислоту (74 мкл, 1.3 ммоль) добавляли к раствору бензил 4-оксопиперидин-1-карбоксилата (200 мг, чистота 58%, 857 мкмоль) и 3,3-диметилпиперидина (240 мкл, 1.7 ммоль) в 7 мл дихлорметана, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Затем к реакционной смеси добавляли триацетоксиборгидрид натрия (218 мг, 1,03 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Насыщ. раствор NaHCO₃ добавляли и реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу промывали водой и насыщ. раствором NaCl и сушили над Na₂SO₄. Осушитель отфильтровывали, фильтрат концентрировали и остаток сушили в высоком вакууме. Получали 280 мг (чистота 81%, 80% от теоретического выхода) целевого соединения.

LC-MS (способ 1): R_t = 1.18 мин; MS (ESIpos): m/z = 331 [M+H]⁺.

Пример 28А

Бензил 4-(5-азаспиро[2.5]октан-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат



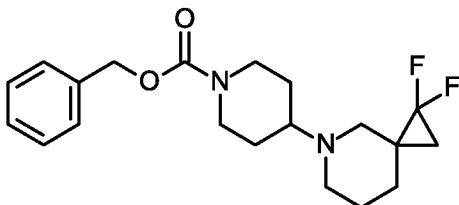
Уксусную кислоту (110 мкл, 1.9 ммоль) добавляли к раствору бензил 4-оксопиперидин-1-карбоксилата (300 мг, 1.29 ммоль) и 5-азаспиро[2.5]октана (286 мг, 2.57 ммоль) в 10 мл дихлорметана, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Затем, триацетоксиборгидрид натрия (327 мг, 1.54 ммоль) добавляли в реакцию и смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Насыщ. Раствор NaHCO₃ добавляли и реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном. Органическую

фазу промывали водой и сушили над Na_2SO_4 . Осушитель отфильтровывали, фильтрат концентрировали и остаток сушили в высоком вакууме. Получали 368 мг (чистота 40%, 35% от теоретического выхода) целевого соединения.

LC-MS (способ 1): $R_t = 1.12$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 329$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 29А

rac-Бензил 4-(1,1-дифтор-5-азаспиро[2.5]октан-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат

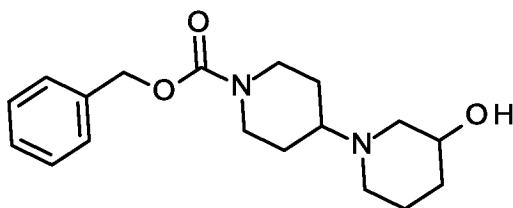


Уксусную кислоту (110 мкл, 1.9 ммоль) добавляли к раствору бензил 4-оксопиперидин-1-карбоксилата (300 мг, 1.29 ммоль) и *rac*-1,1-дифтор-5-азаспиро[2.5]октан гидрохлорида (354 мг, 1.93 ммоль) в 10 мл дихлорметана, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Затем, триацетоксиборгидрид натрия (327 мг, 1.54 ммоль) добавляли в реакцию и смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Насыщ. раствор NaHCO_3 добавляли и реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу промывали водой и сушили над Na_2SO_4 . Осушитель отфильтровывали, фильтрат концентрировали на роторном испарителе и остаток сушили в высоком вакууме. Получали 405 мг (чистота 61%, 53% от теоретического выхода) целевого соединения.

LC-MS (способ 1): $R_t = 1.14$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 365$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 30А

rac-Бензил 3-гидрокси[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат



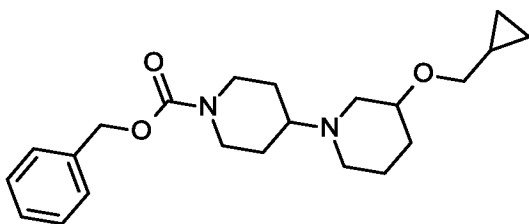
Триэтиламин (1.8 мл, 13 ммоль) и уксусную кислоту (740 мкл, 13 ммоль) добавляли в раствор бензил 4-оксопиперидин-1-карбоксилата (2.00 г, 8.57 ммоль) и пиперидин-3-ола (1.73 г, 17.1 ммоль) в 100 мл дихлорметана, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Затем, триацетоксиборгидрид натрия (2.18 г, 10.3 ммоль) добавляли в реакцию и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. Насыщ. раствор NaHCO_3 добавляли и реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу промывали водой и сушили над Na_2SO_4 . Осушитель отфильтровывали

и фильтрат концентрировали. Остаток наносили на Isolute® и смесь очищали колоночной хроматографией (Biotage® Isolera One; колонка: Snap Ultra 50 г; градиент DCM/MeOH: 2% MeOH - 20% MeOH; скорость потока 100 мл/мин). Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали, а остаток сушили в высоком вакууме. Получали 1.87 г (чистота 100%, 68% от теоретического выхода) целевого соединения.

LC-MS (способ 1): $R_t = 0.88$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 319 [M+H]^+$.

Пример 31А

rac-Бензил 3-(циклопропилметокси)[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат

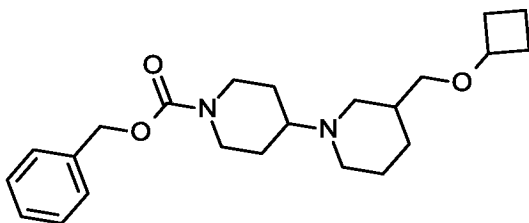


В атмосфере аргона *rac*-бензил 3-гидрокси[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат (250 мг, 785 мкмоль) сначала загружали в 5 мл THF, и смесь охлаждали на ледяной бане до 0°C. При этой температуре, гидрид натрия (47.1 мг, чистота 60%, 1.18 ммоль) добавляли и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем, (бромметил)циклопропан (110 мкл, 1.2 ммоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали при 60°C всю ночь. (Бромметил)циклопропан (110 мкл, 1.2 ммоль) и гидрид натрия (47.1 мг, чистота 60%, 1.18 ммоль) добавляли и смесь перемешивали при 60°C в течение еще 24 ч. Затем продукт выделяли с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18 10 мкм, 250×30 мм, подвижная фаза А=вода, В=ацетонитрил; градиент: 0,0 мин 5 % В; 3 мин 5 % В; 20 мин 50 % В; 23 мин 100 % В; 26 мин 5 % В; скорость потока: 50 мл/мин; 0,1 % муравьиная кислота). Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали на роторном испарителе, а остаток сушили в высоком вакууме. Получали 68.0 мг (чистота 68%, 16% от теоретического выхода) целевого соединения.

LC-MS (способ 1): $R_t = 1.25$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 373 [M+H]^+$.

Пример 32А

rac-Бензил 3-[(циклобутилокси)метил][1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат

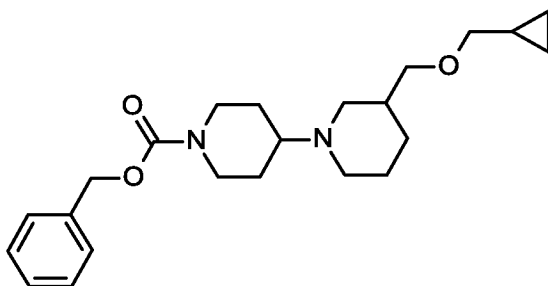


В атмосфере аргона циклобутанол (72 мкл, 910 мкмоль) сначала загружали в 5 мл DMF, и смесь охлаждали на ледяной бане до 0°C. При этой температуре, гидрид натрия (36.5 мг, чистота 60%, 913 мкмоль) добавляли и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем, *rac*-бензил 3-[[[(метилсульфонил)окси]метил][1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат (250 мг, 609 мкмоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали при 60°C всю ночь. Воду затем добавляли, и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали водой и насыщ. раствором NaCl, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали на роторном испарителе. Остаток сушили в высоком вакууме. Получали 290 мг (чистота 46%, 57% от теоретического выхода) целевого соединения.

LC-MS (способ 4): R_t = 0.73 мин; MS (ESIpos): m/z = 387 [M+H]⁺.

Пример 33А

rac-Бензил 3-[(циклопропилметокси)метил][1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат



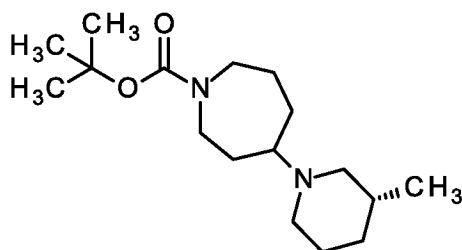
В атмосфере аргона гидрид натрия (268 мг, чистота 60%, 6.70 ммоль) сначала загружали в 25 мл DMF, и смесь охлаждали на ледяной бане до 0°C. При этой температуре, циклопропилметанол (540 мкл, 6.7 ммоль) добавляли и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем, *rac*-бензил 3-[[[(метилсульфонил)окси]метил][1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат (2.50 г, 6.09 ммоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали при 55°C всю ночь. Циклопропилметанол (540 мкл, 6.7 ммоль) и гидрид натрия (268 мг, чистота 60%, 6.70 ммоль) добавляли и смесь перемешивали при 55°C в течение еще 24 ч. Воду затем добавляли, и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали водой и насыщ. раствором NaCl, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали на роторном испарителе. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (прибор: Waters Prep LC/MS System, колонка: Phenomenex Kinetex C18 5 мкм 100 x 30 мм; подвижная фаза А: вода, подвижная фаза В: ацетонитрил, подвижная фаза С: 2%-ная муравьиная кислота в воде, подвижная фаза D: ацетонитрил/вода (80% по объему / 20% по объему), общая скорость потока: 80 мл/мин, комнатная температура, длина волны 200-400 нм, полное введение, профиль градиента: подвижная фаза А 0 до 2 мин 63 мл, подвижная фаза В от 0 до 2 мин 7 мл, подвижная фаза

А от 2 до 10 мин от 63 мл до 39 мл и подвижная фаза В от 7 мл до 31 мл, от 10 до 12 мин 0 мл подвижной фазы А и 70 мл подвижной фазы В. Подвижная фаза С и подвижная фаза D (постоянная скорость потока 5 мл/мин каждая в течение всего времени работы). Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали. Получали 241 мг (чистота 78%, 8% от теоретического выхода) целевого соединения.

LC-MS (способ 1): $R_t = 1.27$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 387 [M+H]^+$.

Пример 34А

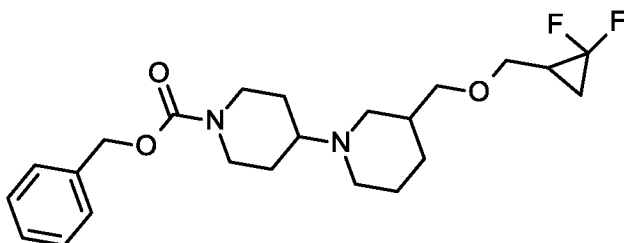
трет-бутил 4-[(3*R*)-3-метилпиперидин-1-ил]азепан-1-карбоксилат



Уксусную кислоту (72 мкл, 1.3 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил 4-оксоазепан-1-карбоксилат (179 мг, 840 мкмоль) и (3*R*)-3-метилпиперидин (167 мг, 1.68 ммоль) в 5 мл дихлорметана, и смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 5 ч триацетоксиборгидрид натрия (214 мг, 1.01 ммоль) добавляли в реакцию и смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Затем, насыщ. раствор NaHCO_3 добавляли и реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу промывали водой и сушили над Na_2SO_4 . Осушитель отфильтровывали с отсасыванием, фильтрат концентрировали на роторном испарителе и остаток сушили в высоком вакууме. Получали 215 мг смеси, которую подвергали дальнейшему взаимодействию без дополнительной очистки и анализа.

Пример 35А

diamix-Бензил 3-([[-2,2-дифторциклопропил]метокси}метил)[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат



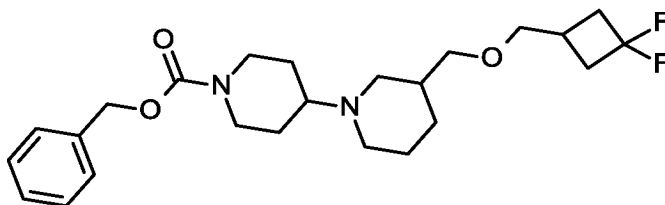
В атмосфере аргона *rac*-(2,2-дифторциклопропил)метанол (98.7 мг, 913 мкмоль) сначала загружали в 5 мл DMF, и смесь охлаждали на ледяной бане до 0°C. При этой температуре, гидрид натрия (36.5 мг, чистота 60%, 913 мкмоль) добавляли и смесь

перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем, *rac*-бензил 3-[[[(метилсульфонил)окси]метил}[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат (250 мг, 609 мкмоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали при 60°C всю ночь. Воду добавляли и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали водой и насыщ. раствором NaCl, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали на роторном испарителе. Остаток сушили в высоком вакууме. Получали 343 мг (чистота 56%, 74% от теоретического выхода) целевого соединения.

LC-MS (способ 1): R_t = 1.32 мин; MS (ESIpos): m/z = 423 [M+H]⁺.

Пример 36A

rac-Бензил 3-[[[(3,3-дифторциклобутил)метокси]метил}[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат

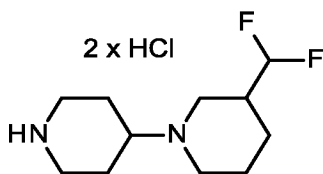


В атмосфере аргона (3,3-дифторциклобутил)метанол (112 мг, 913 мкмоль) сначала загружали в 5 мл DMF, и смесь охлаждали на ледяной бане до 0°C. При этой температуре, гидрид натрия (36.5 мг, чистота 60%, 913 мкмоль) добавляли и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем, *rac*-бензил 3-[[[(метилсульфонил)окси]метил}[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат (250 мг, 609 мкмоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали при 60°C. Через 6 ч воду добавляли и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали водой и насыщ. раствором NaCl, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали на роторном испарителе. Остаток сушили в высоком вакууме. Получали 287 мг (чистота 33%, 36% от теоретического выхода) целевого соединения.

LC-MS (способ 1): R_t = 1.44 мин; MS (ESIpos): m/z = 437 [M+H]⁺.

Пример 37A

3-(Дифторметил)-1,4'-бипиперидин дигидрохлорид (рацемат)



1.35 г (3.83 ммоль) бензил 3-(дифторметил)[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилата (рацемат) растворяли в 100 мл этанола и гидрировали с использованием H-Cube (ThalesNano H-Cube ProTM-1,7).

Условия реакции:

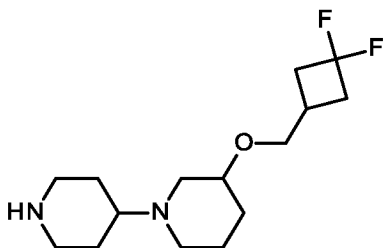
катализатор: Pd/C 10%; растворитель: этанол; давление в картридже: 1 бар водорода; скорость потока: 1 мл/мин; температура: 50°C

После завершения превращения добавляли 4 н. HCl (в диоксане) и реакционную смесь концентрировали досуха. Полученный остаток сушили при пониженном давлении при комнатной температуре в течение ночи. Получали 1,107 г (3.80 ммоль, 99% от теоретического выхода) целевого соединения в виде белого твердого вещества. Целевое соединение подвергали дальнейшей реакции без дополнительной очистки.

GC-MS (способ 3): $R_t = 4.87$ мин; $m/z = 218$ (M-2HCl)⁺.

Пример 38A

3-[(3,3-Дифторциклобутил)метокси]-1,4'-бипиперидин (рацемат)



2.7 г (6.39 ммоль) of бензил 3-[(3,3-дифторциклобутил)метокси][1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат (рацемат) растворяли в 90 мл этанола и гидрировали с использованием H-Cube. (ThalesNano H-Cube ProTM-1.7¹).

Условия реакции:

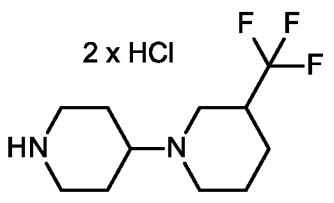
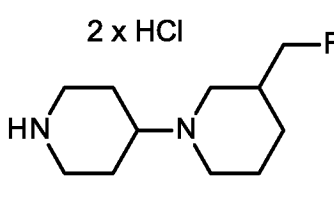
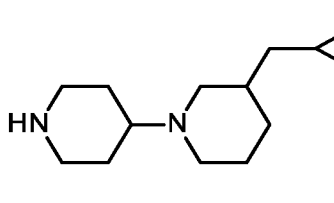
катализатор: Pd/C 10%; растворитель: этанол; давление картриджа: 50 бар водорода; скорость потока: 1 мл/мин; температура: 50°C

После завершения реакции реакционную смесь концентрировали досуха. Полученный остаток сушили при пониженном давлении при комнатной температуре в течение ночи. Получали 1.27 г (4.40 ммоль, 69% от теоретического выхода) целевого соединения в виде желтого масла. Целевое соединение подвергали дальнейшей реакции без дополнительной очистки.

GC-MS (способ 3): $R_t = 6.42$ мин; $m/z = 288$ (M)⁺.

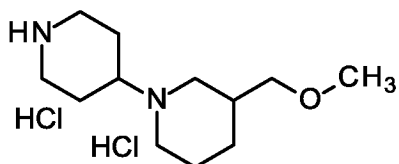
Аналогично примерам 37A и 38A, следующие соединения **примеров 39A-41A** получали из исходных веществ, указанных в каждом случае:

Пример	Название/структура/исходные вещества	Аналитические данные
--------	--------------------------------------	----------------------

Пример	Название/структура/исходные вещества	Аналитические данные
39А	3-(трифторметил)-1,4'-бипиперидин дигидрохлорид (рацемат)  из бензил 3-(трифторметил)[1,4'- бипиперидин]-1'-карбоксилата (рацемат)	GC-MS (способ 3): $R_t = 4.33$ мин; $m/z = 236$ ($M-2HCl$)⁺.
40А	3-(фторметил)-1,4'-бипиперидин дигидрохлорид (рацемат)  из бензил 3-(фторметил)[1,4'- бипиперидин]-1'-карбоксилата (рацемат)	GC-MS (способ 3): $R_t = 5.07$ мин; $m/z = 200$ ($M-2HCl$)⁺.
41А	3-(циклопропилметил)-1,4'-бипиперидин (рацемат)  из бензил 3-(циклопропилметил)[1,4'- бипиперидин]-1'-карбоксилата (рацемат)	GC-MS (способ 3): $R_t = 5.81$ мин; $m/z = 222$ (M)⁺.

Пример 42А

rac-3-(Метоксиметил)-1,4'-бипиперидин дигидрохлорид



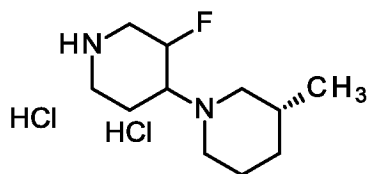
rac-Бензил 3-(метоксиметил)[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат (145 мг, 419 мкмоль) сначала загружали в 5 мл THF, и палладий (50,0 мг; 10% на активированном угле) добавляли в атмосфере аргона. Затем смесь гидрировали в атмосфере водорода в течение

ночи. Катализатор отфильтровывали через кизельгур и промывали ТГФ. К фильтрату добавляли соляную кислоту в диэтиловом эфире (310 мкл, 2,0 М, 630 мкмоль) и выпавшее в осадок твердое вещество отсасывали, промывали диэтиловым эфиром и сушили в высоком вакууме. Получали 92.0 мг (чистота 76%, 59% от теоретического выхода) целевого соединения.

GC-MS (способ 3): $R_t = 5.45$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 212$ $[M-HCl]^+$.

Пример 43А

diamix-(3*R*)-3'-Фтор-3-метил-1,4'-бипиперидин дигидрохлорид



Способ синтеза 1:

diamix-Бензил (3*R*)-3'-фтор-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат (5.13 г, чистота 55%, 8.40 ммоль) сначала загружали в 250 мл THF, и добавляли палладий (382 мг; 10% на активированном угле) в атмосфере аргона. Затем смесь гидрировали в атмосфере водорода в течение ночи. Катализатор отфильтровывали через кизельгур и промывали ТГФ. К фильтрату добавляли соляную кислоту в диэтиловом эфире (6,3 мл, 2,0 М, 13 ммоль) и смесь концентрировали на роторном испарителе. Остаток перемешивали с дихлорметаном, твердое вещество отсасывали, промывали дихлорметаном и сушили в высоком вакууме. Получали 2.31 г (100% от теоретического выхода) целевого соединения.

LC-MS (способ 4): MS (ESIpos): $m/z = 200$ $[M-2HCl]^+$.

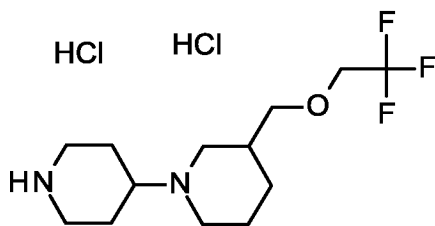
Способ синтеза 2:

4 М соляную кислоту в 1,4-диоксане (22 мл, 4,0 М, 88 ммоль) добавляли к раствору *diamix*-трет-бутил (3*R*)-3'-фтор-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилата (5.30 г, 17.6 ммоль) в 250 мл дихлорметане, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. Осажденное твердое вещество отсасывали, промывали дихлорметаном и сушили в вакуумном сушильном шкафу при 40°C в течение ночи. Получали 3.47 г (чистота 100%, 72% от теоретического выхода) целевого соединения.

GC-MS (способ 3): MS (ESIpos): $m/z = 200$ $[M-2HCl]^+$.

Пример 44А

rac-3-[(2,2,2-Трифторэтокси)метил]-1,4'-бипиперидин дигидрохлорид

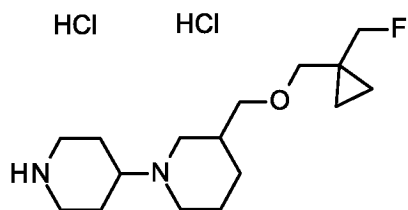


rac-Бензил 3-[(2,2,2-трифторэтокси)метил][1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат (218 мг, чистота 81%, 526 мкмоль) сначала загружали в 12 мл THF, и добавляли палладий (63 мг; 10% на активированном угле) в атмосфере аргона. Затем смесь гидрировали в атмосфере водорода. Через 3,5 ч катализатор отфильтровывали через кизельгур и промывали ТГФ. К фильтрату добавляли соляную кислоту в диэтиловом эфире (390 мкл, 2,0 М, 790 мкмоль) и смесь концентрировали на ротаторном испарителе. Получали 164 мг (чистота 74%, 66% от теоретического выхода) целевого соединения.

GC-MS (способ 3): $R_t = 5.26$ мин; MS (full ms): $m/z = 280 [M-2HCl]^+$.

Пример 45А

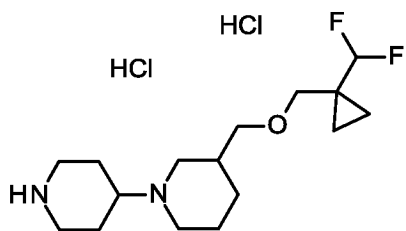
rac-3-([1-(Фторметил)циклопропил]метокси)метил)-1,4'-бипиперидин дигидрохлорид



rac-Бензил 3-([1-(фторметил)циклопропил]метокси)метил)[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат (204 мг, чистота 40%, 487 мкмоль) сначала загружали в 10 мл THF, и добавляли палладий (58 мг; 10% на активированном угле) в атмосфере аргона. Затем смесь гидрировали в атмосфере водорода. Через 2 ч катализатор отфильтровывали через кизельгур и промывали ТГФ. К фильтрату добавляли соляную кислоту в диэтиловом эфире (370 мкл, 2,0 М, 740 мкмоль) и смесь концентрировали на ротаторном испарителе. Получали 133 мг смеси, которую подвергали реакции без дополнительной очистки и анализа.

Пример 46А

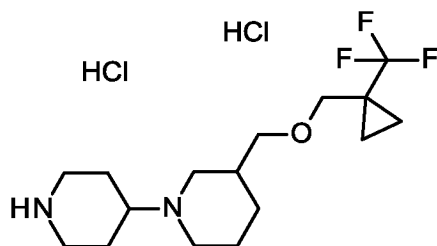
rac-3-([1-(Дифторметил)циклопропил]метокси)метил)-1,4'-бипиперидин дигидрохлорид



rac-Бензил 3-([1-(дифторметил)циклопропил]метокси)метил[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат (197 мг, чистота 51%, 451 мкмоль) сначала загружали в 10 мл THF, и палладий (54 мг; 10% на активированном угле) добавляли в атмосфере аргона. Затем смесь гидрировали в атмосфере водорода. Через 1,5 ч катализатор отфильтровывали через кизельгур и промывали ТГФ. К фильтрату добавляли соляную кислоту в диэтиловом эфире (374 мкл, 2,0 М, 680 мкмоль) и смесь концентрировали на ротонном испарителе. Получали 112 мг смеси, которую подвергали реакции без дополнительной очистки и анализа.

Пример 47А

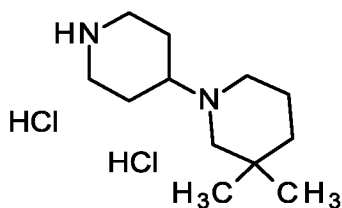
rac-3-([1-(Трифторметил)циклопропил]метокси)метил)-1,4'-бипиперидин дигидрохлорид



rac-Бензил 3-([1-(трифторметил)циклопропил]метокси)метил[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат (212 мг, чистота 58%, 466 мкмоль) сначала загружали в 10 мл THF, и палладий (56 мг; 10% на активированном угле) добавляли в атмосфере аргона. Затем смесь гидрировали в атмосфере водорода. Через 1,5 ч катализатор отфильтровывали через кизельгур и промывали ТГФ. К фильтрату добавляли соляную кислоту в диэтиловом эфире (350 мкл, 2,0 М, 700 мкмоль) и смесь концентрировали на ротонном испарителе. Получали 129 смеси, которую подвергали дальнейшему взаимодействию без дополнительной очистки и анализа.

Пример 48А

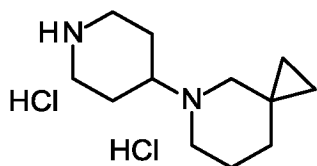
3,3-диметил-1,4'-бипиперидин дигидрохлорид



Бензил 3,3-диметил[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат (260 мг, чистота 81%, 637 мкмоль) сначала загружали в 18 мл THF, и палладий (27 мг; 10% на активированном угле, 255 мкмоль) добавляли в атмосфере аргона. Затем смесь гидрировали в атмосфере водорода в течение ночи. Катализатор отфильтровывали через кизельгур и промывали ТГФ. К фильтрату добавляли соляную кислоту в диэтиловом эфире (478 мкл, 2,0 М, 956 мкмоль) и смесь концентрировали на роторном испарителе. Остаток перемешивали с дихлорметаном, концентрировали и сушили в высоком вакууме. Получали 180 смеси, которую подвергали дальнейшему взаимодействию без дополнительной очистки и анализа.

Пример 49А

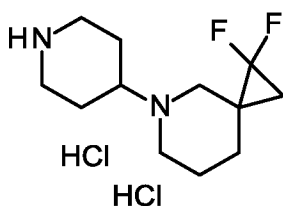
5-(Пиперидин-4-ил)-5-азаспиро[2.5]октан дигидрохлорид



Бензил 4-(5-азаспиро[2.5]октан-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат (368 мг, чистота 40%, 1.12 ммоль) сначала загружали в 32 мл THF, и палладий (51 мг, 10% на активированном угле) добавляли в атмосфере аргона. Затем смесь гидрировали в атмосфере водорода в течение ночи. Катализатор отфильтровывали через кизельгур и промывали ТГФ. К фильтрату добавляли соляную кислоту в диэтиловом эфире (840 мкл, 2,0 М, 1,7 ммоль) и смесь концентрировали на роторном испарителе. Остаток перемешивали с дихлорметаном. Осажденное твердое вещество отсасывают, промывают дихлорметаном и сушат в высоком вакууме. Получали 185 смеси, которую подвергали дальнейшему взаимодействию без дополнительной очистки и анализа.

Пример 50А

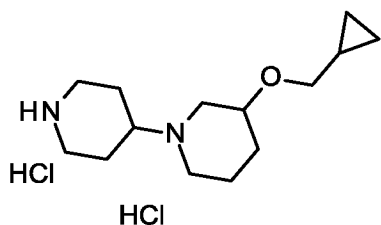
rac-1,1-Дифтор-5-(пиперидин-4-ил)-5-азаспиро[2.5]октан дигидрохлорид



rac-Бензил 4-(1,1-дифтор-5-азаспиро[2.5]октан-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат (405 мг, чистота 61%, 1.11 ммоль) сначала загружали в 32 мл THF, и палладий (51 мг, 10% на активированном угле) добавляли в атмосфере аргона. Затем смесь гидрировали в атмосфере водорода в течение ночи. Катализатор отфильтровывали через кизельгур и промывали ТГФ. К фильтрату добавляли соляную кислоту в диэтиловом эфире (840 мкл, 2,0 М, 1,7 ммоль) и смесь концентрировали на роторном испарителе. Остаток перемешивали с дихлорметаном, концентрировали на роторном испарителе и сушили в высоком вакууме. Получали 280 смеси, которую подвергали дальнейшему взаимодействию без дополнительной очистки и анализа.

Пример 51А

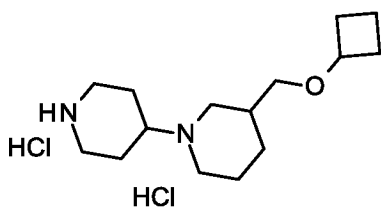
rac-3-(Циклопропилметокси)-1,4'-бипиперидин дигидрохлорид



rac-Бензил 3-(циклопропилметокси)[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат (68.0 мг, чистота 68%, 124 мкмоль) сначала загружали в 5 мл THF, и палладий (22 мг; 10% на активированном угле) добавляли в атмосфере аргона. Затем смесь гидрировали в атмосфере водорода всю ночь. Катализатор отфильтровывали через кизельгур и промывали ТГФ. К фильтрату добавляли соляную кислоту в диэтиловом эфире (93 мкл, 2,0 М, 186 мкмоль) и смесь концентрировали на роторном испарителе. Остаток перемешивали с дихлорметаном, концентрировали и сушили в высоком вакууме. Получали 51 смеси, которую подвергали дальнейшему взаимодействию без дополнительной очистки и анализа.

Пример 52А

rac-3-[(Циклобутилокси)метил]-1,4'-бипиперидин дигидрохлорид

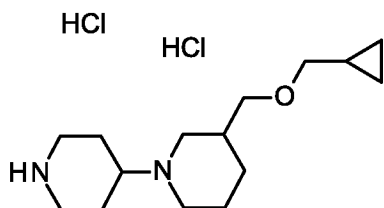


rac-Бензил 3-[(циклобутилокси)метил][1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат (290 мг, чистота 46%, 386 мкмоль) сначала загружали в 15 мл THF, и палладий (41 мг; 10% на активированном угле) добавляли в атмосфере аргона. Затем смесь гидрировали в

атмосфере водорода всю ночь. Катализатор отфильтровывали через кизельгур и промывали ТГФ. К фильтрату добавляли соляную кислоту в диэтиловом эфире (259 мкл, 2,0 М, 518 мкмоль) и смесь концентрировали на роторном испарителе. Получали 225 смеси, которую подвергали дальнейшему взаимодействию без дополнительной очистки и анализа.

Пример 53А

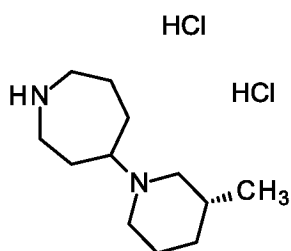
rac-3-[(Циклопропилметокси)метил]-1,4'-бипиперидин дигидрохлорид



rac-Бензил 3-[(циклопропилметокси)метил][1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат (241 мг, чистота 78%, 486 мкмоль) сначала загружали в 20 мл THF, и палладий (58 мг; 10% на активированном угле) добавляли в атмосфере аргона. Затем смесь гидрировали в атмосфере водорода всю ночь. Катализатор отфильтровывали через кизельгур и промывали ТГФ. К фильтрату добавляли соляную кислоту в диэтиловом эфире (360 мкл, 2,0 М, 730 мкмоль) и смесь концентрировали на роторном испарителе. Получали 155 смеси, которую подвергали дальнейшему взаимодействию без дополнительной очистки и анализа.

Пример 54А

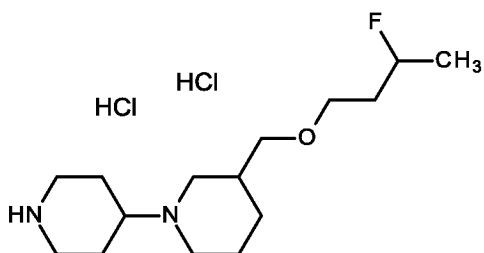
4-[(3*R*)-3-Метилпиперидин-1-ил]азепан дигидрохлорид



4 М соляную кислоту в 1,4-диоксане (2.2 мл, 4.0 М, 8.6 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил 4-[(3*R*)-3-метилпиперидин-1-ил]азепан-1-карбоксилата (215 мг) в 5.4 мл дихлорметана, и смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 2 ч реакционную смесь концентрировали на роторном испарителе и остаток сушили в высоком вакууме. Получали 237 смеси, которую подвергали дальнейшему взаимодействию без дополнительной очистки и анализа.

Пример 55А

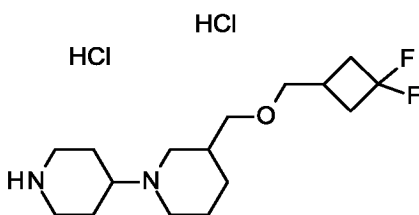
diatix-3-[(3-Фторбутокс)метил]-1,4'-бипиперидин дигидрохлорид



diamix-Бензил 3-({[2,2-дифторциклопропил]метокси}метил)[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат (343 мг, чистота 56%, 446 мкмоль) сначала загружали в 25 мл THF, и палладий (53 мг; 10% на активированном угле) добавляли в атмосфере аргона. Затем смесь гидрировали в атмосфере водорода всю ночь. Катализатор отфильтровывали через кизельгур и промывали ТГФ. К фильтрату добавляли соляную кислоту в диэтиловом эфире (330 мкл, 2,0 М, 670 мкмоль) и смесь концентрировали на роторном испарителе. Получали 218 смеси, которую подвергали дальнейшему взаимодействию без дополнительной очистки и анализа.

Пример 56А

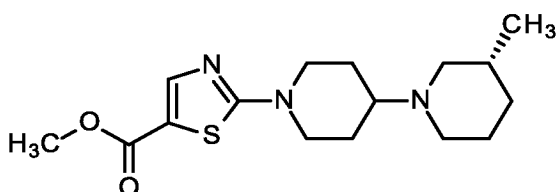
rac-3-{{[(3,3-Дифторциклобутил)метокси]метил}-1,4'-бипиперидин дигидрохлорид



rac-Бензил 3-{{[(3,3-дифторциклобутил)метокси]метил}[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат (287 мг, чистота 33%, 217 мкмоль) сначала загружали в 15 мл THF, и палладий (26 мг; 10% на активированном угле) добавляли в атмосфере аргона. Затем смесь гидрировали в атмосфере водорода всю ночь. Катализатор отфильтровывали через кизельгур и промывали ТГФ. К фильтрату добавляли соляную кислоту в диэтиловом эфире (163 мкл, 2.0 М, 325 мкмоль) добавляли и смесь концентрировали на роторном испарителе. Получали 286 смеси, которую подвергали дальнейшему взаимодействию без дополнительной очистки и анализа.

Пример 57А

Метил 2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксилат

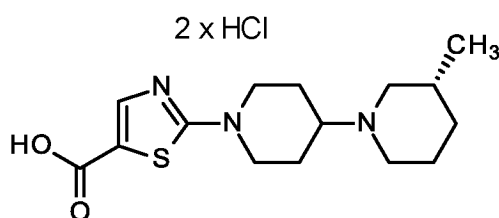


5 г (22.52 ммоль) метил 2-бром-1,3-тиазол-5-карбоксилата, 4.926 г (22.52 ммоль) 1-(3,5-дифторпиридин-2-ил)метанамин дигидрохлорида и 9.4 мл (67.55 ммоль) триэтиламина в 30 мл 2-пропанола нагревали до температуры кипения (температура масляной бани ~100°C) и перемешивали при этой температуре в течение ночи. После охлаждения реакционной смеси раствор концентрировали досуха с помощью роторного испарителя. Получали 14.29 г (неочищенный продукт, чистота ~34%) целевого продукта и солей триэтиламина. Смесь подвергали дальнейшему взаимодействию без дополнительной очистки.

LC-MS (способ 4): $R_t = 0.51$ мин; $m/z = 324$ ($M+H$)⁺.

Пример 58А

2-[(3*R*)-3-Метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоновой кислоты дигидрохлорид



14.29 г смеси метил 2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксилат и соли триэтиламина растворяли в воде, и добавляли 221 мл 1 *n.* раствора NaOH. Отделяли коричневое масло, которое растворяли добавлением 50 мл ТГФ. Затем реакционную смесь нагревали до 60°C и перемешивали при этой температуре в течение одного часа. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры раствор досуха концентрировали на роторном испарителе, растворяли в воде и подкисляли концентрированной соляной кислотой. Затем раствор еще раз концентрировали досуха. Получали 20.54 г твердого вещества бежевого цвета, которое очищали колоночной хроматографией.

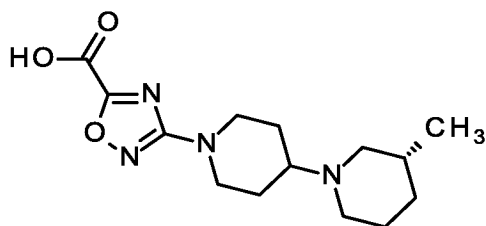
Условия: Разделение проводили порциями по 1 г. ОФ колонка Chromatorex C18, 10 мкм; 125x30 мм, ацетонитрил/вода (+0,05% муравьиной кислоты) 5/95 →градиент в течение 20 минут →ацетонитрил/вода (+0,05% муравьиная кислота) 95/5, скорость потока 75 мл/мин.

Наконец, фракции, содержащие продукт, объединяли, концентрировали досуха при пониженном давлении и сушили. Получали 4.75 г (12.42 ммоль, 83% от теоретического выхода) целевого соединения в виде твердого вещества светло-бежевого цвета.

LC-MS (способ 1): $R_t = 0.54$ мин; $m/z = 310$ ($M+H-2HCl$)⁺.

Пример 59А

3-[(3R)-3-Метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-карбоновой кислоты

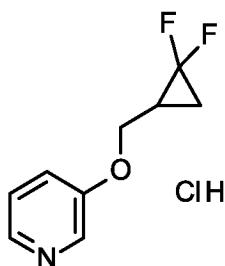


Этил 3-бром-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксилат (100 мг, 452 мкмоль) и (3R)-3-метил-1,4'-бипиперидин дигидрохлорида (173 мг, 679 мкмоль) перемешивали в 2 мл раствора карбоната натрия (2,0 мл, 2,0 М, 4,0 ммоль) при 120°C. Через 30 мин реакционную смесь подкисляли 2 н. соляной кислотой и очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: Chromatorex C18 10 мкм, 250×30 мм, подвижная фаза А=вода, В=ацетонитрил; градиент: 0,0 мин 5% В; 3 мин 5% В; 20 мин 50% В; 23 мин 100% В; 26 мин 5% В; скорость потока: 50 мл/мин; 0,1% муравьиная кислота). Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали, а остаток сушили в высоком вакууме. Получали 25 мг (чистота 60%, 11% от теоретического выхода) целевого соединения.

LC-MS (способ 1): $R_t = 0.47$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 295$ $[M+H]^+$.

Пример 60А

rac-3-[(2,2-Дифторциклопропил)метокси]пиридин гидрохлорид



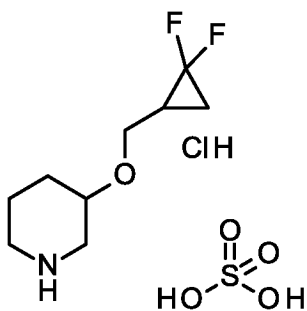
Трифенилфосфин (2.43 г, 9.25 ммоль) добавляли к раствору пиридин-3-ола (677 мг, 9.25 ммоль) в 25 мл THF и смесь охлаждали на ледяной бане до 0°C. При этой температуре, диизопропил азодикарбоксилат (1.3 мл, 9.3 ммоль) добавляли и смесь перемешивали при 0°C в течение 5 мин. Затем, раствор *rac*-2,2-дифторциклопропанметанола (1.00 г, 9.25 ммоль) в 5 мл THF добавляли по каплям к смеси. Затем ледяную баню удаляли и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли воду и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали насыщ. раствором NaCl, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Маслянистый остаток перемешивали с 75 мл циклогексана в течение 30 мин. Осажденное твердое вещество отфильтровывали и фильтрат концентрировали с

получением остатка. Остаток растворяли в 50 мл МТВЕ, и 5 мл соляной кислоты (4 н. в 1,4-диоксане). Осажденное твердое вещество отсасывали, промывали МТВЕ и сушили в высоком вакууме. Получали 698 мг (чистота 93%, 41% от теоретического выхода) целевого соединения.

LC-MS (способ 4): $R_t = 0.40$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 186 [M-HCl]^+$.

Пример 61А

diamix-3-[(2,2-Дифторциклопропил)метокси]пиперидин сульфат гидрохлорид

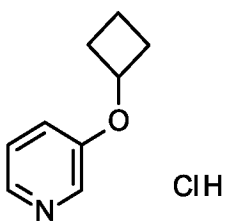


В атмосфере аргона *rac*-3-[(2,2-дифторциклопропил)метокси]пиперидин гидрохлорид (698 мг, чистота 93%, 2.93 ммоль) растворяли в 35 мл этанола. Добавляли серную кислоту (168 мкл, 3,15 ммоль) и оксид платины(IV) (179 мг, 0,79 ммоль) и смесь гидрировали в атмосфере водорода в течение ночи. Катализатор отфильтровывали через целит и промывали этанолом. Фильтрат концентрировали выпариванием и остаток сушили в высоком вакууме. Получали 761 мг (74% от теоретического выхода) целевого соединения.

LC-MS (способ 5): MS (ESIpos): $m/z = 192 [M-HCl-H_2SO_4]^+$.

Пример 62А

3-(Циклобутилокси)пиперидин гидрохлорид



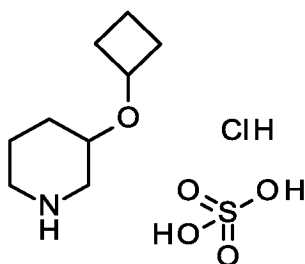
Трифенилфосфин (7,17 г, 27,3 ммоль) добавляли к раствору пиперидин-3-ола (2,00 г, 21,0 ммоль) в 70 мл ТГФ и смесь охлаждали на бане со льдом до 0°C. При этой температуре добавляли диизопропилазодикарбоксилат (3,9 мл, 27 ммоль) и смесь перемешивали при 0°C в течение 5 мин. Затем к смеси по каплям добавляли раствор циклобутанола (2,1 мл, 27 ммоль) в 10 мл ТГФ. Затем ледяную баню удаляли и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение выходных. Добавляли воду и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали насыщ. раствором NaCl, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Маслянистый

остаток перемешивали со 150 мл циклогексана в течение 30 мин. Твердое вещество отфильтровывали и фильтрат концентрировали с получением остатка. Остаток растворяли в 100 мл МТВЕ и добавляли 5 мл соляной кислоты (4 н. в 1,4-диоксане). Осажденное твердое вещество отсасывали, промывали МТВЕ и сушили в высоком вакууме. Получали 2.02 г (чистота 51%, 26% от теоретического выхода) целевого соединения.

LC-MS (способ 5): $R_t = 1.34$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 150$ $[M-HCl]^+$.

Пример 63А

rac-3-(Циклобутилокси)пиперидин сульфат гидрохлорид

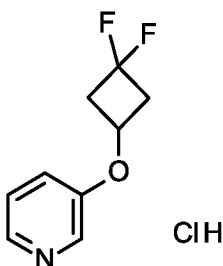


В атмосфере аргона 3-(циклобутилокси)пиперидин гидрохлорид (2.0 г, чистота 51%, 5.51 ммоль) растворяли в 95 мл этанола. Добавляли серную кислоту (550 мкл, 10 ммоль) и оксид платины(IV) (612 мг, 2,6 ммоль) и смесь гидрировали в атмосфере водорода в течение ночи. Катализатор отфильтровывали через целит и промывали этанолом. Фильтрат концентрировали выпариванием и остаток сушили в высоком вакууме. Получали 2.52 г (157% от теоретического выхода) целевого соединения.

LC/MS (способ 4): MS (ESIpos): $m/z = 156$ $[M-HCl-H_2SO_4]^+$.

Пример 64А

3-[(3,3-Дифторциклобутил)окси]пиперидин гидрохлорид



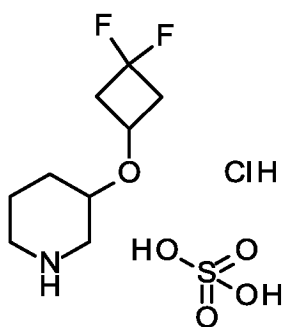
Трифенилфосфин (2.43 г, 9.25 ммоль) добавляли к раствору пиперидин-3-ола (677 мг, 7.12 ммоль) в 25 мл THF и смесь охлаждали на ледяной бане до 0°C. При этой температуре, диизопропил азодикарбоксилат (1.3 мл, 9.3 ммоль) добавляли и смесь перемешивали при 0°C в течение 5 мин. Затем, раствор 3,3-дифторциклобутанола (1.00 г, 9.25 ммоль) в 5 мл THF добавляли по каплям к смеси. Ледяную баню затем удаляли и смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 5 ч и затем экстрагировали водой и этилацетатом.

Органическую фазу промывали с насыщ. раствором NaCl, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Только остаток перемешивали с 150 мл циклогексана в течение 30 мин. Осажденное твердое вещество отфильтровывали и фильтрат концентрировали с получением остатка. Остаток растворяли в 100 мл МТБЕ, и 5 мл соляной кислоты (4N в 1,4-диоксана) добавляли. Осажденное твердое вещество отфильтровывали с отсасыванием, промывали с МТБЕ и сушили под высоким вакуумом. Получали 289 мг (чистота 94%, 17% от теоретического выхода) целевого соединения.

LC-MS (способ 4): R_t = 1.01 мин; MS (ESIpos): m/z = 186 [M-HCl]⁺.

Пример 65А

rac-3-[(3,3-Дифторциклобутил)окси]пиперидин сульфат гидрохлорид

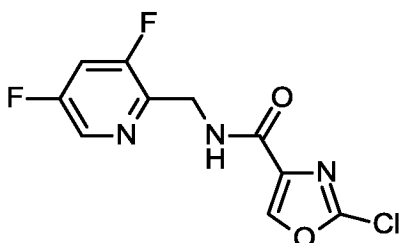


В атмосфере аргона 3-[(3,3-дифторциклобутил)окси]пиперидин гидрохлорид (298 мг, 1.34 ммоль) растворяли в 12 мл этанола. Серную кислоту (72 мкл, 1,3 ммоль) и оксид платины(IV) (76,3 мг, 336 мкмоль) добавляли и гидрировали в атмосфере водорода в течение 3 часов. Катализатор отфильтровывали через целит и промывали этанолом. Фильтрат концентрировали выпариванием и остаток сушили в высоком вакууме. Получали 297 мг (68% от теоретического выхода) целевого соединения.

LC/MS (способ 4): MS (ESIpos): m/z = 192 [M-HCl-H₂SO₄]⁺.

Пример 66А

2-Хлор-N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-оксазол-4-карбоксамид



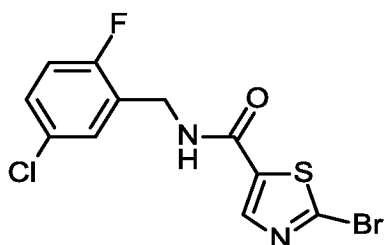
N,N-Диизопропилэтиламин (680 мкл, 3.9 ммоль) и пропилфосфоновой кислоты ангидрид (1.0 мл, 50% в этилацетате, 1.7 ммоль) добавляли в раствор 2-бром-1,3-оксазол-4-карбоновой кислоты (250 мг, 1.30 ммоль) и 1-(3,5-дифторпиридин-2-ил)метанамина дигидрохлорида (283 мг, 1.30 ммоль) в 10 мл ацетонитрила, и смесь перемешивали при

комнатной температуре всю ночь. Реакционную смесь концентрировали и остаток растворяли в этилацетате и промывали насыщ. раствором NaHCO_3 , водой и насыщ. раствором NaCl . Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 . Осушитель отфильтровывали и фильтрат концентрировали. Остаток наносили на Isolute® и смесь очищали посредством колоночной хроматографии (Biotage® Isolera One; колонка: Snap Ultra 10 g; Cy/EA градиент: 8% EA - 66% EA; скорость потока 36 мл/мин). Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали, а остаток сушили в высоком вакууме. Получали 193 мг (46% от теоретического выхода, чистота 84%) целевого соединения, которое применяли дальнейшему взаимодействию без дальнейшей реакции.

LC-MS (способ 1): $R_t = 1.32$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 274$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 67А

2-Бром-*N*-(5-хлор-2-фторбензил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид

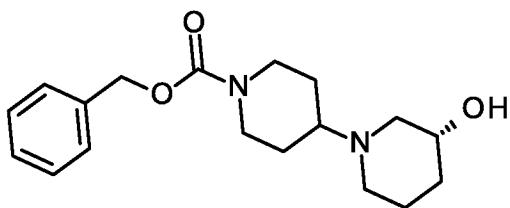


N,N-Диизопропилэтиламин (630 мкл, 3.6 ммоль) и пропилфосфоновой кислоты ангидрид (930 мкл, 50% в этилацетате, 1.6 ммоль) добавляли в раствор 2-бром-1,3-тиазол-5-карбоновой кислоты (250 мг, 1.20 ммоль) и 1-(5-хлор-2-фторфенил)метанамина (192 мг, 1.20 ммоль) в 10 мл ацетонитрила, и смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Реакционную смесь концентрировали и остаток растворяли в этилацетате и промывали с насыщ. раствором NaHCO_3 , водой и насыщ. раствором NaCl . Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 . Осушитель отфильтровывали и фильтрат концентрировали. Остаток наносили на Isolute® и смесь очищали посредством колоночной хроматографии (Biotage® Isolera One; колонка: Snap Ultra 10 g; Cy/EA градиент: 8% EA - 66% EA; скорость потока 36 мл/мин). Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали, а остаток сушили в высоком вакууме. Получали 106 мг (чистота 96%, 24% от теоретического выхода) целевого соединения.

LC-MS (способ 1): $R_t = 1.85$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 348$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 68А

Бензил (3*R*)-3-гидрокси[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат

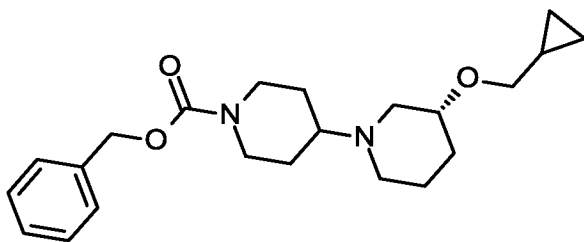


Триэтиламин (3.0 мл, 21 ммоль) и уксусную кислоту (740 мкл, 13 ммоль) добавляли в раствор бензил 4-оксопиперидин-1-карбоксилата (2.00 г, 8.57 ммоль) и (3R)-пиперидин-3-ол гидрохлорида (2.36 г, 17.1 ммоль) в 100 мл дихлорметана, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем, триацетоксиборгидрид натрия (2.18 г, 10.3 ммоль) добавляли в смесь и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. Насыщ. раствор NaHCO_3 добавляли и реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу промывали водой и сушили над Na_2SO_4 . Осушитель отфильтровывали и фильтрат концентрировали. Остаток наносили на Isolute® и смесь очищали посредством колоночной хроматографии (Biotage® Isolera One; колонка: Snap Ultra 50 g; DCM/MeOH градиент: 2% MeOH - 20% MeOH; скорость потока 100 мл/мин). Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали, а остаток сушили в высоком вакууме. Получали 1.79 г (чистота 100%, 66% от теоретического выхода) целевого соединения.

LC-MS (способ 1): $R_t = 0.87$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 319$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 69А

Бензил (3R)-3-(циклопропилметокси)[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат



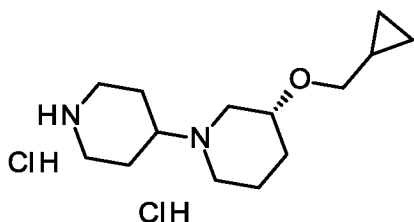
В атмосфере аргона бензил (3R)-3-гидрокси[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат (1.79 г, 5.62 ммоль) сначала загружали в 40 мл THF, и смесь охлаждали на ледяной бане до 0°C. При этой температуре, гидрид натрия (337 мг, чистота 60%, 8.43 ммоль) добавляли и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем, (бромметил)циклопропан (820 мкл, 8.4 ммоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали при 60°C всю ночь. (Бромметил)циклопропан (820 мкл, 8.4 ммоль) и гидрид натрия (337 мг, чистота 60%, 8.43 ммоль) добавляли и смесь перемешивали при 60°C в течение еще 24 ч. Вода добавляли и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали водой и насыщ. раствором NaCl и сушили

над Na_2SO_4 . Осушитель отфильтровывали и фильтрат концентрировали. Продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ (устройство: Waters Prep LC/MS System, колонка: Phenomenex Kinetex C18 5мкм 100х30 мм. подвижная фракция А: вода, подвижная фракция В: ацетонитрил, подвижная фракция С: 2% концентрированная муравьиная кислота в воде, подвижная фракция D: ацетонитрил/вода (80 об.%/20 об.%) общая скорость потока: 80 мл/мин, комнатная температура, длина волны 200-400 нм, полный впрыск. Профиль градиента: подвижная фракция А 0 - 2 мин 63 мл, подвижная фракция В 0 - 2 мин 7 мл, подвижная фракция А 2 - 10 мин от 63 мл до 39 мл и подвижная фракция В от 7 мл до 31 мл, 10 - 12 мин 0 мл подвижная фракция А и 70 мл подвижная фракция В. Постоянная скорость потока подвижной фракции С и подвижной фракции D 5 мл/мин в каждом случае за все время прохода). Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали. Получали 100.0 мг (чистота 100%, 4.8% от теоретического выхода) целевого соединения.

LC-MS (способ 1): $R_t = 1.19$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 373$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 70А

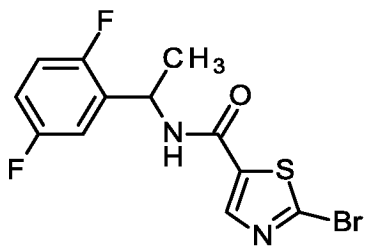
(3*R*)-3-(Циклопропилметокси)-1,4'-бипиперидин дигидрохлорид



Бензил (3*R*)-3-(циклопропилметокси)[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат (100 мг, 268 мкмоль) сначала загружали в 7.5 мл THF, и палладий (32.1 мг; 10% на активированном угле) добавляли в атмосфере аргона. Затем смесь гидрировали в атмосфере водорода в течение 2 ч. Катализатор отфильтровывали через кизельгур и промывали ТГФ. К фильтрату добавляли соляную кислоту в диэтиловом эфире (200 мкл, 2.0 М, 400 мкмоль) и смесь концентрировали на роторном испарителе. Остаток перемешивали с дихлорметаном, концентрировали и сушили под высоким вакуумом. Получали 66 смеси, которую подвергали дальнейшему взаимодействию без дополнительной очистки и анализа.

Пример 71А

rac-2-Бром-*N*-[1-(2,5-дифторфенил)этил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид

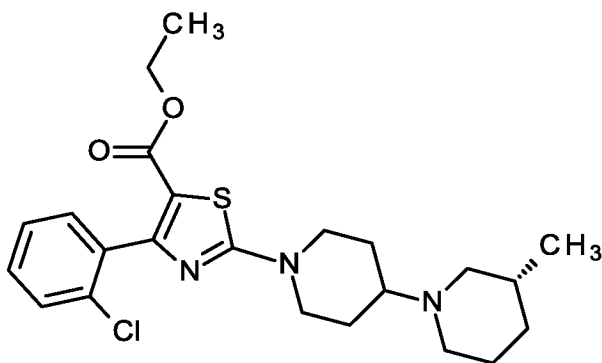


N,N-Диизопропилэтиламин (630 мкл, 3.6 ммоль) и пропилфосфоновой кислоты ангидрид (930 мкл, 50% в этилацетате, 1.6 ммоль) добавляли в раствор 2-бром-1,3-тиазол-5-карбоновой кислоты (250 мг, 1.20 ммоль) и *rac*-1-(2,5-дифторфенил)этанамина (189 мг, 1.20 ммоль) в 10 мл ацетонитрила, и смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Реакционную смесь концентрировали и остаток растворяли в этилацетате и промывали с насыщ. раствором NaHCO_3 , водой и насыщ. раствором NaCl . Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 . Осушитель отфильтровывали и фильтрат концентрировали. Остаток наносили на Isolute® и смесь очищали посредством колоночной хроматографии (Biotage® Isolera One; колонка: Snap Ultra 10 g; Cy/EA градиент: 8% EA - 66% EA; скорость потока 36 мл/мин). Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали, а остаток сушили в высоком вакууме. Получали 148 мг (чистота 100%, 35% от теоретического выхода) целевого соединения.

LC-MS (способ 1): $R_t = 1.81$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 346$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 72A

Этил 4-(2-хлорфенил)-2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксилат



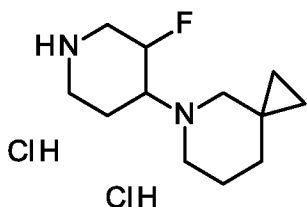
Этил 2-бром-4-(2-хлорфенил)-1,3-тиазол-5-карбоксилат (150 мг, 433 мкмоль) и (3*R*)-3-метил-1,4'-бипиперидин дигидрохлорид (166 мг, 649 мкмоль) объединяли и перемешивали при 120°C в растворе карбоната натрия (870 мкл, 2.0 М, 1.7 ммоль) for 30 мин. Реакционную смесь затем разбавляли водой и экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 и фильтровали и фильтрат концентрировали на

роторном испарителе. Остаток сушили в высоком вакууме. Получали 199 мг (чистота 95%, 98% от теоретического выхода) целевого соединения.

LC-MS (способ 1): $R_t = 1.34$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 449$ $[M+H]^+$.

Пример 82А

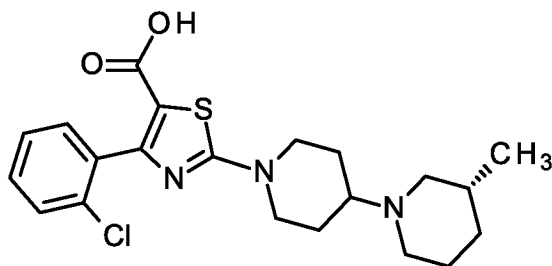
diatmix-5-(3-Фторпиперидин-4-ил)-5-азаспиро[2.5]октан дигидрохлорид



4 М соляную кислоту в 1,4-диоксане (720 мкл, 4.0 М, 2.9 ммоль) добавляли к раствору *diatmix*-трет-бутил 4-(5-азаспиро[2.5]октан-5-ил)-3-фторпиперидин-1-карбоксилата (179 мг, 573 мкмоль) в 8 мл дихлорметана, и смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Затем, реакционную смесь концентрировали на роторном испарителе и Остаток сушили в высоком вакууме. Получали 162 смеси, которую подвергали дальнейшему взаимодействию без дополнительной очистки и анализа.

Пример 73А

4-(2-Хлорфенил)-2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоновой кислоты

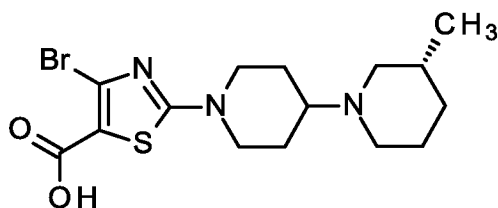


Этил 4-(2-хлорфенил)-2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксилат (199 мг, 444 мкмоль) растворяли в 10 мл THF. Водный раствор гидроксида натрия (4 мл, 2.0 М, 8 ммоль) добавляли к раствору и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 дней. THF удаляли на роторном испарителе и остаток подкисляли соляной кислотой. Осажденное твердое вещество отфильтровывали и сушили под высоким вакуумом. Получали 160 мг (чистота 98%, 84% от теоретического выхода) целевого соединения.

LC-MS (способ 1): $R_t = 0.97$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 420$ $[M+H]^+$.

Пример 74А

4-Бром-2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоновой кислоты

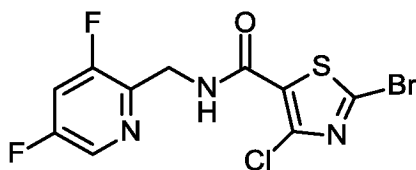


2,4-дибром-1,3-тиазол-5-карбоновой кислоты (150 мг, 523 мкмоль) и (3R)-3-метил-1,4'-бипиперидин дигидрохлорид (133 мг, 523 мкмоль) объединяли и перемешивали при 120°C в растворе карбоната натрия (1.0 мл, 2.0 М, 2.1 ммоль) в течение 1 ч. Затем, реакционную смесь концентрировали до сухости и перемешивали с DCM/MeOH 5:1. Нерастворимые соли отфильтровывали отсасыванием. Фильтрат концентрировали выпариванием и остаток сушили в высоком вакууме. Получали 240 мг (чистота 100%, 118% от теоретического выхода) целевого соединения.

LC-MS (способ 1): $R_t = 0.70$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 388 [M+H]^+$.

Пример 75А

2-Бром-4-хлор-N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид

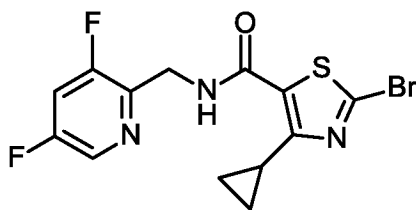


N,N-Диизопропилэтиламин (720 мкл, 4.1 ммоль) и пропилфосфоновой кислоты ангидрид (800 мкл, 50% в этилацетате, 1.3 ммоль) добавляли в раствор 2-бром-4-хлор-1,3-тиазол-5-карбоновой кислоты (250 мг, 1.03 ммоль) и 1-(3,5-дифторпиридин-2-ил)метанамина дигидрохлорида (291 мг, 1.34 ммоль) в 14 мл ацетонитрила, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали и остаток растворяли в этилацетате и промывали с насыщ. раствором NaHCO_3 , водой и насыщ. раствором NaCl . Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 . Осушитель отфильтровывали и фильтрат концентрировали. Остаток сушили в высоком вакууме. Получали 250 мг (чистота 95%, 62% от теоретического выхода) целевого соединения.

LC-MS (способ 1): $R_t = 1.79$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 367 [M+H]^+$.

Пример 76А

2-Бром-4-циклопропил-N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид

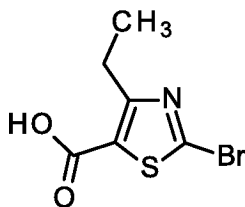


N,N-Диизопропилэтиламин (560 мкл, 3.2 ммоль) и пропилфосфоновой кислоты ангидрид (620 мкл, 50% в этилацетате, 1.0 ммоль) добавляли в раствор 2-бром-4-циклопропил-1,3-тиазол-5-карбоновой кислоты (200 мг, 806 мкмоль) и 1-(3,5-дифторпиридин-2-ил)метанамина дигидрохлорида (227 мг, 1.05 ммоль) в 11 мл ацетонитрила, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали и остаток растворяли в этилацетате и промывали с насыщ. раствором NaHCO_3 , водой и насыщ. раствором NaCl . Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 . Осушитель отфильтровывали и фильтрат концентрировали. Остаток сушили в высоком вакууме. Получали 239 мг (чистота 78%, 62% от теоретического выхода) целевого соединения.

LC-MS (способ 1): $R_t = 1.87$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 373$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 77А

2-Бром-4-этил-1,3-тиазол-5-карбоновой кислоты

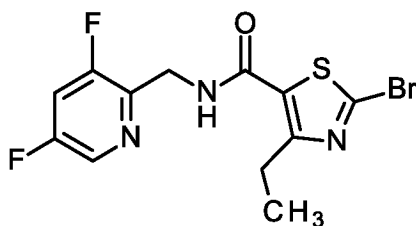


Метил 2-бром-4-этил-1,3-тиазол-5-карбоксилат (150 мг, 600 мкмоль) растворяли в 3 мл THF. Водный раствор гидроксида натрия (3 мл, 2.0 М, 6 ммоль) добавляли к раствору и смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. ТГФ удаляли на роторном испарителе, а часть подкисляли 2 н. соляной кислотой. Осажденное твердое вещество отфильтровывали и сушили под высоким вакуумом. Получали 100 мг (чистота 98%, 69% от теоретического выхода) целевого соединения.

LC-MS (способ 1): $R_t = 1.30$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 235$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 78А

2-Бром-N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-4-этил-1,3-тиазол-5-карбоксамид

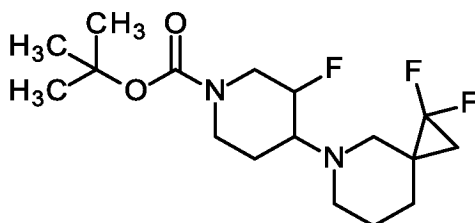


N,N-Диизопропилэтиламин (300 мкл, 1.7 ммоль) и пропилфосфоновой кислоты ангидрид (330 мкл, 50% в этилацетате, 550 мкмоль) добавляли в раствор 2-бром-4-этил-1,3-тиазол-5-карбоновой кислоты (100 мг, 424 мкмоль) и 1-(3,5-дифторпиридин-2-ил)метанамина дигидрохлорида (120 мг, 550 мкмоль) в 5.7 мл ацетонитрила, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали и остаток растворяли в этилацетате и промывали с растворили в этилацетате и промывали с насыщ. Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 . Осушитель отфильтровывали и фильтрат концентрировали. Остаток сушили в высоком вакууме. Получали 150 мг (чистота 95%, 93% от теоретического выхода) целевого соединения.

LC-MS (способ 4): $R_t = 0.86$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 364$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 79А

diamix-трет-бутил 4-(1,1-дифтор-5-азаспиро[2.5]октан-5-ил)-3-фторпиперидин-1-карбоксилат



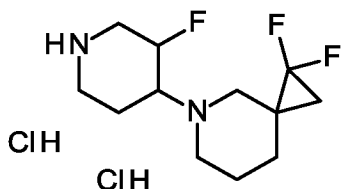
N,N-Диизопропилэтиламин (570 мкл, 3.3 ммоль) добавляли к раствору *rac*-1,1-дифтор-5-азаспиро[2.5]октан гидрохлорида (600 мг, 3.27 ммоль) в 15 мл 1,2-дихлорэтана, и смесь перемешивали в течение 5 мин, после чего *rac*-трет-бутил 3-фтор-4-оксопиперидин-1-карбоксилат (355 мг, 1.63 ммоль) и уксусную кислоту (140 мкл, 2.5 ммоль) добавляли в смесь. Смесь затем перемешивали при комнатной температуре. Через 5 ч триацетоксиборгидрид натрия (416 мг, 1.96 ммоль) добавляли в смесь и смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Насыщ. раствор NaHCO_3 добавляли и реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу промывали водой и сушили над Na_2SO_4 . Осушитель отфильтровывали и фильтрат концентрировали. Остаток растворяли в DMSO и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (устройство: Waters Prep LC/MS System, колонка: Phenomenex Kinetex C18 5 мкм 100x30 мм. Подвижная фракция А: вода, подвижная фракция В: ацетонитрил, подвижная фракция С:

2% концентрированная муравьиная кислота в воде, подвижная фракция D: ацетонитрил/вода (80 об.%/20 об.%) общая скорость потока: 80 мл/мин, комнатная температура, длина волны 200-400 нм, полный впрыск. Профиль градиента: подвижная фракция А 0 - 2 мин 70 мл, подвижная фракция В 0 - 2 мин 0 мл, подвижная фракция А 2 - 10 мин от 70 мл до 55 мл и подвижная фракция В от 0 мл до 15 мл, 10 - 12 мин 0 мл подвижная фракция А и 70 мл подвижная фракция В. Постоянная скорость потока подвижной фракции С и подвижной фракции D 5 мл/мин в каждом случае за все время прохода). Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали, а остаток сушили в высоком вакууме. Получали 264 мг (чистота 100%, 46% от теоретического выхода) целевого соединения.

LC-MS (способ 4): $R_t = 0.56$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 349$ $[M+H]^+$.

Пример 80А

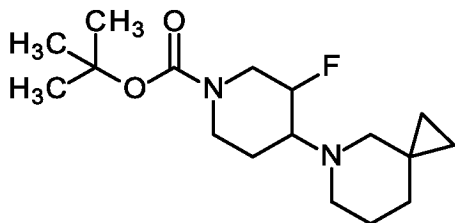
diamix-1,1-Дифтор-5-(3-фторпиперидин-4-ил)-5-азаспиро[2.5]октан дигидрохлорид



4 М соляную кислоту в 1,4-диоксане (950 мкл, 4.0 М, 3.8 ммоль) добавляли к раствору *diamix*-трет-бутил 4-(1,1-дифтор-5-азаспиро[2.5]октан-5-ил)-3-фторпиперидин-1-карбоксилату (264 мг, 760 мкмоль) в 10 мл дихлорметана, и смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Затем, реакционную смесь концентрировали на роторном испарителе и Остаток сушили в высоком вакууме. Получали 246 смеси, которую подвергали дальнейшему взаимодействию без дополнительной очистки и анализа.

Пример 81А

diamix-трет-бутил 4-(5-азаспиро[2.5]октан-5-ил)-3-фторпиперидин-1-карбоксилат



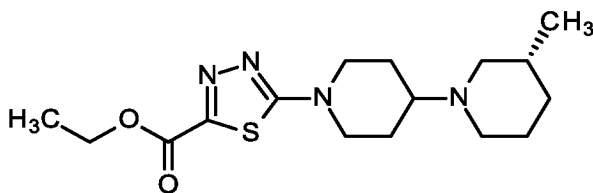
N,N-Диизопропилэтиламин (410 мкл, 2.4 ммоль) добавляли к раствору 5-азаспиро[2.5]октан гидрохлорида (350 мг, 2.37 ммоль) в 10 мл 1,2-дихлоэтана, и смесь перемешивали в течение 5 мин, после чего *rac*-трет-бутил 3-фтор-4-оксопиперидин-1-карбоксилат (257 мг, 1.19 ммоль) и уксусную кислоту (100 мкл, 1.8 ммоль) добавляли в

смесь. Смесь затем перемешивали при комнатной температуре. Через 5 ч триацетоксиборгидрид натрия (416 мг, 1.96 ммоль) добавляли в смесь и смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Насыщ. раствор NaHCO_3 добавляли и реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу промывали водой и сушили над Na_2SO_4 . Осушитель отфильтровывали и фильтрат концентрировали. Остаток растворяли в DMSO и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (устройство: Waters Prep LC/MS System, колонка: Phenomenex Kinetex C18 5 мкм 100x30 мм. подвижная фракция А: вода, подвижная фракция В: ацетонитрил, подвижная фракция С: 2% концентрированная муравьиная кислота в воде, подвижная фракция D: ацетонитрил/вода (80 об.%/20 об.%) общая скорость потока: 80 мл/мин, комнатная температура, длина волны 200-400 нм, полный впрыск. Профиль градиента: подвижная фракция А 0 - 2 мин 70 мл, подвижная фракция В 0 - 2 мин 0 мл, подвижная фракция А 2 - 10 мин от 70 мл до 55 мл и подвижная фракция В от 0 мл до 15 мл, 10 - 12 мин 0 мл подвижная фракция А и 70 мл подвижная фракция В. Постоянная скорость потока подвижной фракции С и подвижной фракции D 5 мл/мин в каждом случае за все время прохода). Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали, а остаток сушили в высоком вакууме. Получали 179 мг (чистота 100%, 48% от теоретического выхода) целевого соединения.

LC-MS (способ 4): $R_t = 0.53$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 313$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 82А

Этил 5-[(3R)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксилат



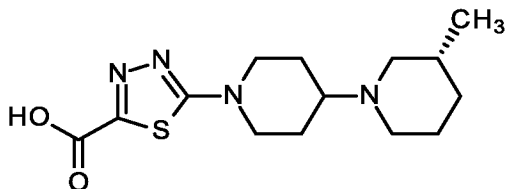
3.67 мл (21.09 ммоль) *N,N*-диизопропилэтиламина добавляли к 1 г (4.22 ммоль) этил 5-бром-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксилата и 1.077 г (4.22 ммоль) 1-(3,5-дифторпиридин-2-ил)метанамин дигидрохлорида в 25 мл ацетонитрила, и смесь нагревали до 80°C и перемешивали при этой температуре всю ночь. После охлаждения реакционной смеси, раствор разбавляли этилацетатом и промывали с вода. Органическую фазу наконец разделяли, и полученный органический раствор затем фильтровали через гидрофобные фильтры (гофрированный фильтр MN 616 WA 1/4, D = 12.5 см) сушили и концентрировали до высыхания при пониженном давлении. Получали 1.29 г (3.81 ммоль, 90% от теоретического выхода) целевого соединения в виде твердого вещества красного цвета.

¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0.77-0.87 (m, 4H, включая при 0.82 (d, 3H)), 1.30 (t, 3H), 1.34-1.46 (m, 1H), 1.48-1.67 (m, 5H), 1.72-1.85 (m, 3H), 2.06 (br. t, 1H), 2.48-2.58 (m, 1H, частично затенен DMSO), 2.74 (br. t, 2H), 3.24 (td, 2H), 3.98 (br. d, 2H), 4.34 (q, 2H).

LC-MS (способ 1): R_t = 0.82 мин; m/z = 339 (M+H)⁺.

Пример 83А

5-[(3*R*)-3-Метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3,4-тиадиазол-2-карбоновая кислота



1.52 г (4.49 ммоль) этил 5-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксилата растворяли в 8 мл THF, добавляли 538 мг (22,45 ммоль) гидроксида лития и затем к реакционному раствору добавляли 5 мл воды. Затем реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение нескольких часов. После полного превращения pH реакционного раствора доводили до 7 с помощью 1 н. HCl и концентрировали досуха на роторном испарителе. Получали 2,95 г масла янтарного цвета, которое очищали колоночной хроматографией.

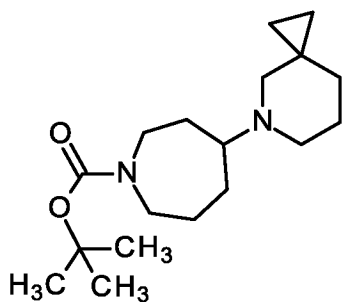
Условия: Разделение проводили порциями около 1 г. ОФ колонка Chromatorex C18, 10 мкм; 125x30 мм, →градиент ацетонитрил/вода 10/90 в течение 38 мин →ацетонитрил/вода 90/10, скорость потока 75 мл/мин.

Наконец, фракции, содержащие продукт, объединяли, концентрировали досуха при пониженном давлении и сушили. Получали 487 мг (1.57 ммоль, 35% от теоретического выхода) целевого соединения в виде белого твердого вещества.

LC-MS (способ 1): R_t = 0.39 мин; m/z = 311 (M+H)⁺.

Пример 84А

гас-*трет*-бутил 4-(5-азаспиро[2.5]октан-5-ил)азепан-1-карбоксилат



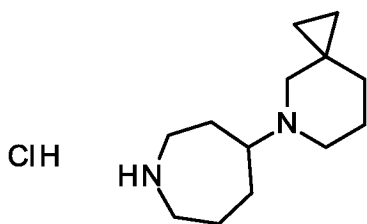
К исходной загрузке гидрохлорида 5-азаспиро[2,5]октана (346 мг, 2,34 ммоль) в 7 мл 1,2-дихлорэтана добавляли N,N-диизопропилэтиламин (410 мкл, 2,3 ммоль) и смесь

перемешивали в течение 5 мин, перед добавлением трет-бутил-4-оксоазепан-1-карбоксилата (250 мг, 1,17 ммоль) и уксусной кислоты (100 мкл, 1,8 ммоль). Затем следует перемешивание при комнатной температуре в течение 5 часов. По истечении этого времени к смеси добавляли триацетоксиборгидрид натрия (298 мг, 1,41 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и последовательно промывали насыщ. раствором NaHCO_3 и вода. Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 . Осушитель отфильтровывали и фильтрат концентрировали. Остаток растворяли в DMSO и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (устройство: Waters Prep LC/MS System, колонка: Phenomenex Kinetex C18 5 мкм 100 x 30 мм элюент А: вода, элюент В: ацетонитрил, элюент С: 2% муравьиная кислота в воде, элюент D: ацетонитрил/вода (80 об.%/20 об.%) общая скорость потока: 80 мл/мин, комнатная температура, длина волны 200-400 нм, впрыск в колонку (полный впрыск). профиль градиента: элюент А 0 - 2 мин 70 мл, элюент В 0 - 2 мин 0 мл, элюент А 2 - 10 мин от 70 мл до 0 мл и элюент В от 0 мл до 70 мл, 10 - 12 мин 0 мл элюента А и 70 мл элюента В. Элюент С и элюент D при постоянной скорости потока 5 мл/мин в каждом случае за все время прохода). После удаления растворителей получают 140 мг (39 % от теоретического выхода) указанного в названии соединения получали.

LC-MS (способ 4): MS (ESIpos): $m/z = 309 [M+H]^+$.

Пример 85А

гас-5-(Азепан-4-ил)-5-азаспиро[2.5]октан гидрохлорид

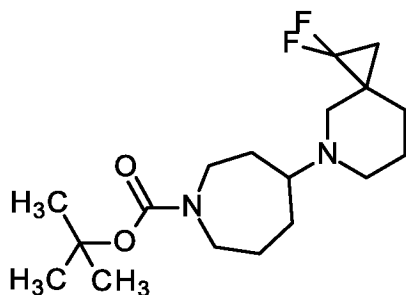


rac-трет-бутил 4-(5-азаспиро[2.5]октан-5-ил)азепан-1-карбоксилат (140 мг, 454 мкмоль) растворяли в 4 мл дихлорметана, HCl в диоксане (570 мкл, 4.0 М, 2.3 ммоль) добавляли и смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Реакционную смесь концентрировали и Остаток сушили в высоком вакууме. 139 мг (125 % от теоретического выхода) целевого соединения получали.

LC-MS (способ 4): MS (ESIpos): $m/z = 208 [M-HCl]^+$.

Пример 86А

diamix-трет-бутил 4-(1,1-дифтор-5-азаспиро[2.5]октан-5-ил)азепан-1-карбоксилат

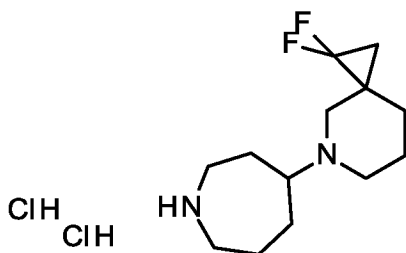


К начальной загрузке *rac*-1,1-дифтор-5-азаспиро[2.5]октан гидрохлорида (500 мг, 2.72 ммоль) в 10 мл 1,2-дихлорэтана добавляли N,N-диизопропилэтиламин (470 мкл, 2.7 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин до того, как трет-бутил 4-оксазепан-1-карбоксилат (290 мг, 1.36 ммоль) и уксусную кислоту (120 мкл, 2.0 ммоль) добавляли. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. После этого времени триацетоксиборгидрид натрия (346 мг, 1.63 ммоль) добавляли в смесь, которую перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и промывали последовательно насыщ. раствором NaHCO_3 и водой. Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 . Осушитель отфильтровывали и фильтрат концентрировали. Остаток растворяли в DMSO и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (устройство: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100 x 30 мм. Элюент А: вода, элюент В: ацетонитрил, элюент С: 2% муравьиная кислота в воде, элюент D: ацетонитрил/вода (80 об.%/20 об.%) общая скорость потока: 80 мл/мин, комнатная температура, длина волны 200-400 нм, полный впрыск. профиль градиента: элюент А 0 - 2 мин 70 мл, элюент В 0 - 2 мин 0 мл, элюент А 2 - 10 мин от 70 мл до 0 мл и элюент В от 0 мл до 70 мл, 10 - 12 мин 0 мл элюента А и 70 мл элюента В. Постоянная скорость потока элюента С и элюента D 5 мл/мин в каждом случае за все время прохода). Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали. 292 мг (62% от теоретического выхода) целевого соединения получали.

LC-MS (способ 4): MS (ESIpos): $m/z = 345 [M+H]^+$.

Пример 87А

diamix-5-(Азепан-4-ил)-1,1-дифтор-5-азаспиро[2.5]октан дигидрохлорид

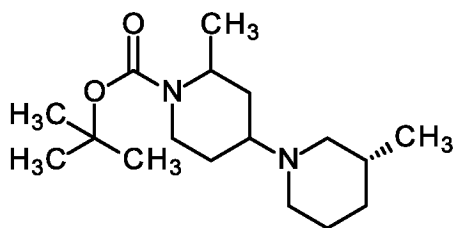


В раствор *diamix*-трет-бутил 4-(1,1-дифтор-5-азаспиро[2.5]октан-5-ил)азепан-1-карбоксилата (292 мг, 848 мкмоль) в 8 мл дихлорметана добавляли HCl в диоксане (1.1 мл, 4.0 M, 4.2 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Затем, реакционную смесь концентрировали на роторном испарителе и остаток сушили в высоком вакууме. 194 мг (72 % от теоретического выхода) целевого соединения получали.

LC-MS (способ 4): MS (ESIpos): $m/z = 245$ $[M-2HCl]^+$.

Пример 88А

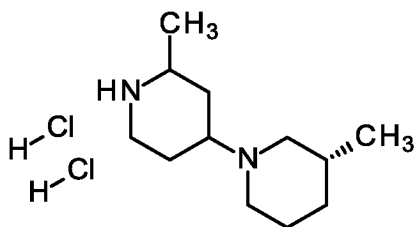
diamix-трет-бутил (3*R*)-2',3-диметил[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат



К (3*R*)-3-метилпиперидин гидрохлориду (318 мг, 2.34 ммоль) в 5.8 мл 1,2-дихлорэтана добавляли N,N-диизопропилэтиламин (410 мкл, 2.3 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин, прежде чем *rac*-трет-бутил 2-метил-4-оксопиперидин-1-карбоксилат (250 мг, 1.17 ммоль) и уксусную кислоту (100 мкл, 1.8 ммоль) добавляли. Затем, смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Затем триацетоксиборгидрид натрия (298 мг, 1.41 ммоль) добавляли в смесь, которую перемешивали при комнатной температуре в течение еще 5 ч. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и промывали последовательно насыщ. раствором NaHCO₃ и водой. Органическую фазу сушили над Na₂SO₄. Осушитель отфильтровывали и фильтрат концентрировали. Остаток (340 мг) использовали далее без анализа.

Пример 89А

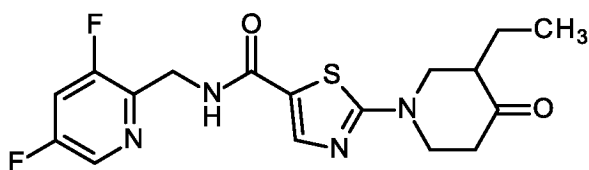
diamix-(3*R*)-2',3-диметил-1,4'-бипиперидин дигидрохлорид



diamix-трет-бутил (3*R*)-2',3-диметил[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат (340 мг, 1.15 ммоль) растворяли в 16 мл дихлорметана, HCl в диоксане (1.4 мл, 4.0 M, 5.7 ммоль) добавляли, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 h. Реакционную смесь концентрировали и остаток сушили в высоком вакууме. Остаток (290 мг) применяли далее без анализа.

Пример 90А

N-[(3,5-Дифторпиридин-2-ил)метил]-2-(3-этил-4-оксопиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид

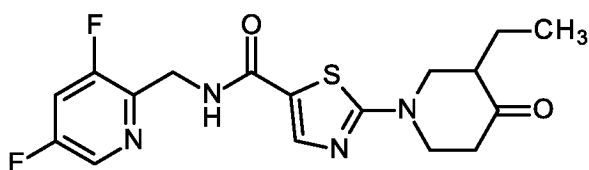


1 г (2.99 ммоль) 2-бром-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамида добавляли к 40 мл воды и смешивали с 1.9 г (17.96 ммоль) карбоната натрия. 538 мг (3.29 ммоль) 3-этилпиперидин-4-он гидрохлорида затем отмеряли в реакционный раствор, который затем перемешивали при температуре возврата флегмы всю ночь. После охлаждения, реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном. Полученную органическую фазу промывали раствором гидрокарбоната натрия, отделяли и фильтровали через водоотталкивающий фильтр (гофрированный фильтр MN 616 WA 1/4, D = 12.5 см). Полученный фильтрат затем концентрировали на роторном испарителе и сушили при пониженном давлении. Получали 1,1 г (2,89 ммоль, 97% от теории) целевого соединения в виде аморфного твердого вещества, которое без дополнительной очистки разделяли на энантиомеры с помощью хиральной препаративной ВЭЖХ.

LC-MS (способ 1): $R_t = 1.42$ мин; $m/z = 381$ ($M+H$)⁺.

Пример 91А и Пример 92А

N-[(3,5-Дифторпиридин-2-ил)метил]-2-(3-этил-4-оксопиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид (энантиомеры 1 и 2)



1.1 г (2.89 ммоль) рацемического *N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-(3-этил-4-оксопиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамида разделяли на энантиомеры посредством препаративной ВЭЖХ на хиральной фазе [колонка: Daicel Chiralpak AY-H, 5 мкм, 250 мм x 20 мм (SFC); элюент: CO₂/2-пропанол 55:45; давление: 90 бар; скорость потока: 95 г/мин; УФ обнаружение: 210 нм; температура: 40°C]:

Пример 91А (Энантиомер 1):

N-[(3,5-Дифторпиридин-2-ил)метил]-2-(3-этил-4-оксопиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид

Выход: 487 мг

$R_t = 4.02$ мин; хиральная чистота $>99\%$; $>97\%$ ee

[колонка: Chiraltek AY-3, 3 мкм, 100 мм x 4.6 мм; элюент: $\text{CO}_2/\text{этанол}$ 90:10; скорость потока: 3 мл/мин; давление: 130 бар; температура: 40°C ; УФ обнаружение: 210 нм].

LC-MS (способ 1): $R_t = 1.41$ мин; $m/z = 381$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

^1H -ЯМР (600 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ/ppm): 0.89 (t, 3H), 1.25-1.33 (m, 1H), 1.65-1.75 (m, 1H), 2.41-2.48 (1, 2H), 2.48-2.56 (m, 1H, частично закрыт DMSO), 2.56-2.63 (m, 1H), 3.36 (dd, 1H), 3.60-3.67 (m, 1H), 3.96-4.04 (m, 1H), 4.05-4.11 (m, 1H), 4.55 (br. d, 2H), 7.87-7.94 (m, 2H), 7.93 8.47 (d, 1H), 8.76 (t, 1H).

$[\alpha]_D^{20} = -14.69^\circ$ ($c = 0.440$, метанол).

Пример 92А (Энантиомер 2):

N-[(3,5-Дифторпиридин-2-ил)метил]-2-(3-этил-4-оксопиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид

Выход: 476 мг

$R_t = 5.98$ мин; хиральная чистота $>99\%$; $>97\%$ ee

[колонка: Chiraltek AY-3, 3 мкм, 100 мм x 4.6 мм; элюент: $\text{CO}_2/\text{Этанол}$ 90:10; скорость потока: 3 мл/мин; давление: 130 бар; температура: 40°C ; УФ обнаружение: 210 нм].

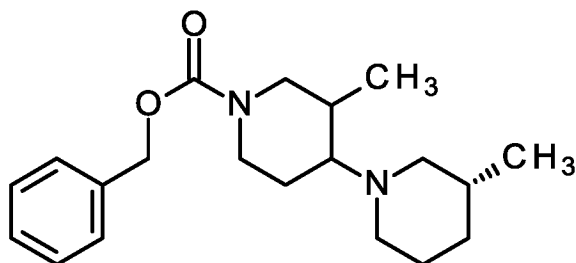
LC-MS (способ 1): $R_t = 1.41$ мин; $m/z = 381$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

^1H -ЯМР (600 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ/ppm): 0.89 (t, 3H), 1.25-1.33 (m, 1H), 1.65-1.75 (m, 1H), 2.42-2.48 (1, 2H), 2.48-2.56 (m, 1H, частично закрыт DMSO), 2.55-2.63 (m, 1H), 3.36 (dd, 1H), 3.60-3.67 (m, 1H), 3.96-4.03 (m, 1H), 4.04-4.11 (m, 1H), 4.55 (br. d, 2H), 7.87-7.94 (m, 2H), 7.93 8.47 (d, 1H), 8.76 (t, 1H).

$[\alpha]_D^{20} = +11.64^\circ$ ($c = 0.435$, метанол).

Пример 93А

Diatix-cis-Бензил (3*R*)-3,3'-диметил[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат



К начальной загрузке (3*R*)-3-метилпиперидин гидрохлорида (1000 мг, 4.04 ммоль) в 25 мл дихлорметане добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (1.41 мл, 8.1 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин прежде, чем *rac*-бензил 3-метил-4-оксопиперидин-1-карбоксилат (1.1 г, 8.1 ммоль) и уксусную кислоту (0.35 мл, 6.1 ммоль) добавляли. Затем триацетоксиборгидрид натрия (1.03 г, 4.85 ммоль) добавляли в

смесь, которую перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и последовательно промывали насыщ. раствором NaHCO_3 и водой. Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 . Осушитель отфильтровывали и фильтрат концентрировали. Полученный остаток растворяли в смеси 18 мл ацетонитрила + MeOH и очищали посредством препаративной ВЭЖХ.

Способ: устройство: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5мкм 100x30 мм.

элюент А: вода, элюент В: ацетонитрил, элюент С: 1% аммиак в воде; общая скорость потока: 80 мл/мин, 40°C, длина волны 210 нм.

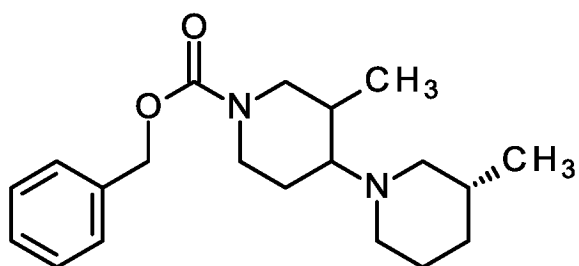
Профиль градиента: элюент А 0 - 4 мин 25%, элюент В 0 - 4 мин 70%, элюент С 0 to 4 мин 5%. Элюент А 4 - 4.71 мин 0%, элюент В 4 - 4.71 мин 95%, элюент С 4 - 4.71 мин 5%. Элюент А 4.71 - 4.78 мин 25%, элюент В 4.71 - 4.78 мин 70%, элюент С 4.71 - 4.78 мин 5%.

После удаления растворителей 716 мг (2.13 ммоль, 98% чистота, 53% от теоретического выхода) указанного в названии соединения получали.

^1H -ЯМР (600 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ/ppm): 0.76 (d, 3H), 0.79-0.90 (m, 4H, включая при 0.82 (d, 3H)), 1.22-1.33 (m, 1H), 1.33-1.44 (m, 1H), 1.44-1.55 (m, 2H), 1.55-1.66 (m, 2H), 1.66-1.78 (m, 2H), 1.98-2.16 (m, 2H), 2.60-2.96 (m, 4H), 3.88 (br. d, 1H), 4.07 (br. d, 1H), 5.06 (s, 2H), 7.27-7.41 (m, 5H).

Пример 94А и Пример 95А

cis-Бензил (3*R*)-3,3'-диметил[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат (*Диастереомер 1 и 2*)



716 мг (2.17 ммоль) смеси *cis*-диастереомеров *diamix-cis*-бензил (3*R*)-3,3'-диметил[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилата разделяли на *cis*-диастереомеры 1 и 2 посредством препаративной ВЭЖХ на хиральной фазе [колонка: Daicel Chiralpak AY-H, 5 мкм, 250 мм x 20 мм; элюент: н-гептан/(этанол + 0.2% диэтиламин) 95:5; скорость потока: 15 мл/мин; УФ обнаружение: 220 нм; температура: 30°C]:

Пример 94А (*cis* диастереомер 1):

cis-Бензил (3*R*)-3,3'-диметил[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат

Выход: 287 мг

$R_t = 7.44$ мин; хиральная чистота >99%; >99% de

[колонка: Chiralpak AY-H, 5 мкм, 250 мм x 4.6 мм; элюент: н-гептан/(этанол + 0.2% диэтиламин) 95:5; скорость потока: 1 мл/мин; температура: 30°C; УФ обнаружение: 220 нм].

LC-MS (способ 1): $R_t = 1.02$ мин; $m/z = 331$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 0.76 (d, 3H), 0.79-0.90 (m, 4H, включая при 0.82 (d, 3H)), 1.22-1.33 (m, 1H), 1.33-1.44 (m, 1H), 1.44-1.55 (m, 2H), 1.55-1.66 (m, 2H), 1.66-1.78 (m, 2H), 1.98-2.16 (m, 2H), 2.60-2.96 (m, 4H), 3.88 (br. d, 1H), 4.07 (br. d, 1H), 5.06 (s, 2H), 7.27-7.41 (m, 5H).

Пример 95А (cis диастереомер 2):

cis-Бензил (3*R*)-3,3'-диметил[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат

Выход: 135 мг

$R_t = 8.06$ мин; хиральная чистота >99%; >99% de

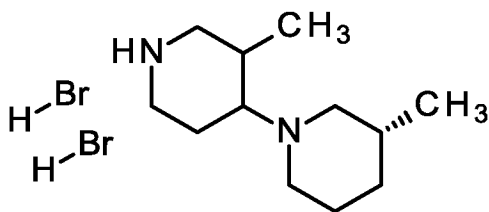
[колонка: Chiralpak AY-H, 5 мкм, 250 мм x 4.6 мм; элюент: н-гептан/(этанол + 0.2% диэтиламин) 95:5; скорость потока: 1 мл/мин; температура: 30°C; УФ обнаружение: 220 нм].

LC-MS (способ 1): $R_t = 1.02$ мин; $m/z = 331$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 0.76 (d, 3H), 0.79-0.89 (m, 4H, включая при 0.83 (d, 3H)), 1.22-1.32 (m, 1H), 1.33-1.43 (m, 1H), 1.46-1.55 (m, 2H), 1.55-1.67 (m, 2H), 1.67-1.76 (m, 2H), 2.00-2.15 (m, 2H), 2.62-2.99 (m, 4H), 3.88 (br. d, 1H), 4.07 (br. d, 1H), 5.06 (s, 2H), 7.27-7.40 (m, 5H).

Пример 96А

Cis-(3*R*)-3,3'-диметил-1,4'-бипиперидин дигидробромид (Диастереомер 1)

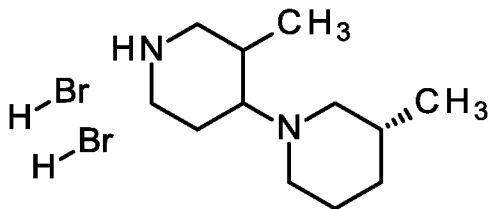


280 мг (0.85 ммоль) *cis*-бензил (3*R*)-3,3'-диметил[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилата (диастереомер 1; Пример 94А) растворяли в 5 мл НВг/ ледяной уксусной кислоты при охлаждении льдом и перемешивании при 0°C в течение 15 мин. Затем баню со льдом удаляли и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь смешивали с диэтиловым эфиром, образовавшийся осадок отсасывали, многократно промывали диэтиловым эфиром и сушили в высоком вакууме.

Получали 260 мг (0,73 ммоль, 86% теории) указанного в заголовке соединения, которое подвергали дальнейшей конверсии без дополнительного анализа.

Пример 97А

Cis-(3*R*)-3,3'-диметил-1,4'-бипиперидин дигидробромид (*Диастереомер 2*)

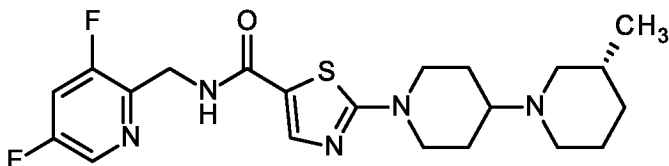


130 мг (0.39 ммоль) *cis*-бензил (3*R*)-3,3'-диметил[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилата (*диастереомер 2*; Пример 95А) растворяли в 3 мл НВг/ ледяной уксусной кислоты при охлаждении льдом и перемешивании при 0°C в течение 15 мин. Затем баню со льдом удаляли и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь смешивали с диэтиловым эфиром, образовавшийся осадок отсасывали, многократно промывали диэтиловым эфиром и сушили в высоком вакууме. Получали 124 мг (0,35 ммоль, 88% теории) указанного в заголовке соединения, которое подвергали дальнейшему преобразованию без дополнительного анализа.

Рабочие примеры:

Пример 1

N-[(3,5-Дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид



13 г (38.91 ммоль) 2-бром-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамида, 8.51 г (38.91 ммоль) (3*R*)-3-метил-1,4'-бипиперидин гидрохлорида (1:1) (WO2015091420 Пример 1А; CAS Registry Number 1799475-27-6) и 20.62 г (194.53 ммоль) карбоната натрия в 200 мл воды нагревали до 120°C и перемешивали при этой температуре всю ночь. После охлаждения реакционной смеси раствор экстрагировали этилацетатом. Отделенную органическую фазу затем фильтровали через гидрофобный фильтр (гофрированный фильтр MN 616 WA 1/4, D = 12,5 см), сушили и концентрировали досуха на роторном испарителе. Полученный остаток растворяли в ацетонитриле, нагревали до 80°C и при перемешивании медленно охлаждали до комнатной температуры. Осажденное твердое вещество отсасывали и промывали ацетонитрилом. Остаток затем

снова растворяли в ацетонитриле и снова перекристаллизовывали. Это дало 10,75 г (24,68 ммоль, 63% от теории) целевого соединения в виде твердого вещества светло-бежевого цвета. Два маточных раствора объединяли и концентрировали досуха на роторном испарителе. Полученный остаток дополнительно очищали колоночной хроматографией на силикагеле (колонок Isolera Biotage SNAP-Ultra 100 г, подвижная фаза: →градиент дихлорметана более 20 CV (CV = объемы колонки) →дихлорметан/метанол 9:1). Затем полученные фракции продукта объединяли, концентрировали на роторном испарителе и перекристаллизовывали из ацетонитрила. Это дало еще 3,28 г (7,48 ммоль, 19% от теории) целевого соединения в виде твердого вещества светло-бежевого цвета.

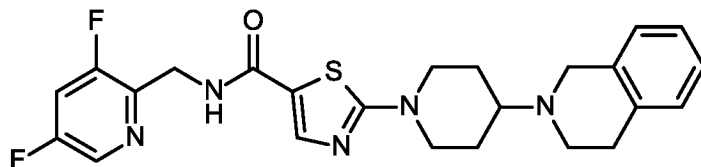
^1H -ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6 , δ /ppm): 0.76-0.86 (m, 4H, включая при 0.82 (d, 3H)), 1.34-1.66 (m, 6H), 1.71-1.81 (m, 3H), 2.01-2.09 (m, 1H), 2.44-2.56 (m, 1H, частично затенен DMSO), 2.69-2.77 (m, 2H), 3.04 (td, 2H), 3.93 (br. d, 2H), 4.53 (br. d, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.88-7.95 (m, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.71 (t, 1H).

LC-MS (способ 4): $R_t = 0.50$ мин; $m/z = 436$ ($M+H$) $^+$.

$[\alpha]_D^{20} = -8.06^\circ$ ($c = 0.430$, метанол).

Пример 2

N-[(3,5-Дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[4-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пиперидин-1-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид



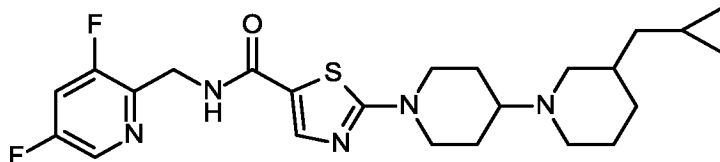
60 мг (0.18 ммоль) 2-бром-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, 51 мг (0.18 ммоль) 2-(пиперидин-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин дигидрохлорида и 95 мг (0.9 ммоль) карбоната натрия в 1 мл воды в закрытом сосуде нагревали до 160°C и перемешивали при этой температуре в течение 30 мин. После охлаждения реакционной смеси добавляли воду и раствор экстрагировали дихлорметаном. Отделенную органическую фазу затем фильтровали через гидрофобный фильтр (гофрированный фильтр MN 616 WA 1/4, D = 12,5 см), сушили и концентрировали досуха на роторном испарителе. Полученный остаток дополнительно очищали колоночной хроматографией на силикагеле (колонок Isolera Biotage SNAP-Ultra 10 г, подвижная фаза: →градиент этилацетата в течение 5 CV (CV = объемы колонки) →этилацетат/метанол 95:5). Полученные фракции продукта затем объединяли и концентрировали досуха на роторном испарителе. Это дало 62,7 мг (0,13 ммоль, 74% теории) целевого соединения в виде твердого вещества желтого цвета.

^1H -ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6 , δ /ppm): 1.55-1.65 (m, 2H), 1.86-1.94 (m, 2H), 2.67-2.73 (m, 1H), 2.73-2.81 (m, 4H), 3.12 (br. t, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.97 (br. d, 2H), 4.53 (br. d, 2H), 7.01-7.12 (m, 4H), 7.85 (s, 1H), 7.93 (td, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.76 (t, 1H).

LC-MS (способ 1): $R_t = 0.97$ мин; $m/z = 470$ (M+H) $^+$.

Пример 3

2-[3-(Циклопропилметил)[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид (рацемат)



32 мг (0.10 ммоль) 2-бром-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, 22 мг (0.10 ммоль) 3-(циклопропилметил)-1,4'-бипиперидина (рацемат) и 31 мг (0.29 ммоль) карбоната натрия в 1 мл воды в закрытом сосуде нагревали до 120°C и перемешивали при этой температуре в течение 30 мин. После охлаждения реакционной смеси раствор экстрагировали дихлорметаном. Отделенную органическую фазу затем фильтровали через гидрофобный фильтр (гофрированный фильтр MN 616 WA 1/4, D = 12,5 см), сушили и концентрировали досуха на роторном испарителе. Полученный остаток очищали следующим способом.

Способ 7: устройство: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5мкм 100x30 мм

Подвижная фракция А: вода, подвижная фракция В: ацетонитрил, подвижная фракция С: 2% аммиак в воде, подвижная фракция D: ацетонитрил/вода (80 об.%/20 об.%) общая скорость потока: 80 мл/мин, комнатная температура, длина волны 200-400 нм, Впрыск в колонку (полный впрыск)

Профиль градиента: подвижная фракция А 0 - 2 мин 47 мл, подвижная фракция В 0 - 2 мин 23 мл, подвижная фракция А 2 - 10 мин от 47 мл до 23 мл и подвижная фракция В от 23 мл до 47 мл, 10 - 12 мин 0 мл подвижная фракция А и 70 мл подвижная фракция В. Постоянная скорость потока подвижной фракции С и подвижной фракции D 5 мл/мин в каждом случае за все время прохода.

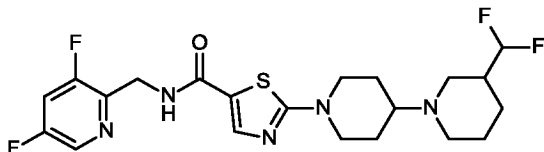
Получали 40.8 мг (0.09 ммоль, 88% от теоретического выхода) целевого соединения в виде лиофилизата белого цвета.

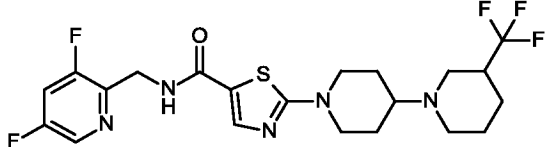
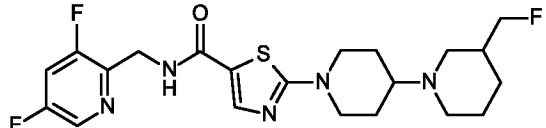
^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6 , δ /ppm): -0.07-0.03 (m, 2H), 0.34-0.43 (m, 2H), 0.60-0.73 (m, 1H), 0.80-0.94 (m, 1H), 0.99-1.14 (m, 2H), 1.32-1.65 (m, 5H), 1.68-1.91 (m, 4H), 2.02-2.14 (m, 1H), 2.44-2.59 (m, 1H, частично затенен DMSO), 2.73 (br. d, 1H), 2.83 (br. d, 1H), 3.04

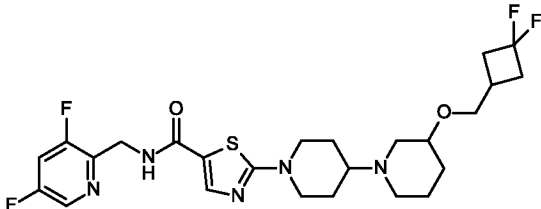
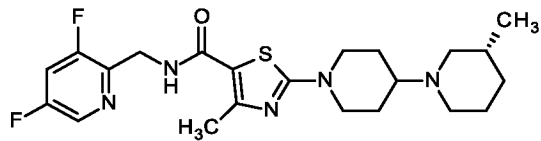
(br. t, 2H), 3.94 (br. d, 2H), 4.52 (br. d, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.87-7.96 (m, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.71 (t, 1H).

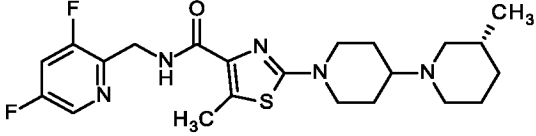
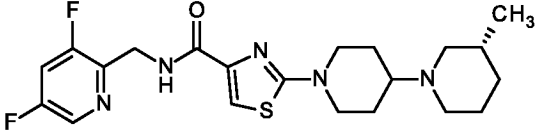
LC-MS (способ 1): $R_t = 1.13$ мин; $m/z = 476$ ($M+H$)⁺.

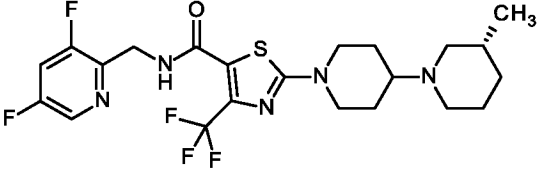
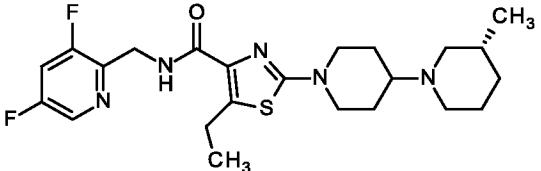
Аналогично примерам 1 - 3, следующие соединения согласно **Примерам 4 - 14** получали из исходных веществ, указанных в каждом случае:

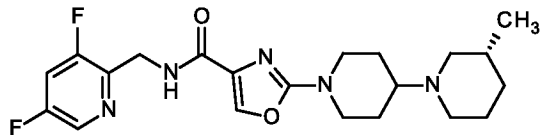
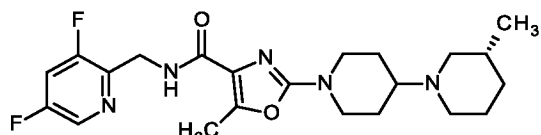
Пример	Название/структура/исходные вещества	Аналитические данные
4	2-[3-(дифторметил)[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-<i>N</i>-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид (рацемат)  из 2-бром-<i>N</i>-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамида и 3-(дифторметил)-1,4'-бипиперидина дигидрохлорид (рацемат)	¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 1.11-1.21 (m, 1H), 1.37-1.53 (m, 3H), 1.62-1.72 (m, 2H), 1.73-1.81 (m, 2H), 1.88-1.98 (m, 1H), 2.10-2.21 (m, 2H), 2.46-2.60 (m, 1H, частично затенен DMSO), 2.72 (br. d, 1H), 2.79 (br. d, 1H), 3.05 (td, 2H), 3.94 (br. d, 2H), 4.53 (br. d, 2H), 5.82-6.06 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.93 (td, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.75 (t, 1H). LC-MS (способ 5): $R_t = 1.51$ мин; $m/z = 472$ ($M+H$)⁺.

Пример	Название/структура/исходные вещества	Аналитические данные
5	<i>N</i>-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[3-(трифторметил)[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид (рацемат)  из 2-бром-<i>N</i>-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамида и 3-(трифторметил)-1,4'-бипиперидин дигидрохлорида (рацемат)	¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 1.15-1.27 (m, 1H), 1.38-1.56 (m, 3H), 1.65-1.73 (m, 1H), 1.74-1.82 (m, 2H), 1.82-1.88 (m, 1H), 2.06-2.20 (m, 2H), 2.32-2.44 (m, 1H), 2.57-2.66 (m, 1H), 2.81 (br. d, 1H), 2.96 (br. d, 1H), 3.00-3.10 (m, 2H), 3.95 (br. d, 2H), 4.53 (br. d, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.88-7.95 (m, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.71 (t, 1H). LC-MS (способ 5): R_t = 1.63 мин; m/z = 490 (M+H)⁺.
6	<i>N</i>-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[3-(фторметил)[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид (рацемат)  из 2-бром-<i>N</i>-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамида и 3-(фторметил)-1,4'-бипиперидин дигидрохлорида (рацемат)	¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 0.95-1.07 (m, 1H), 1.37-1.54 (m, 3H), 1.61 (br. d, 2H), 1.73-1.91 (m, 3H), 2.02 (t, 1H), 2.15 (t, 1H), 2.47-2.57 (m, 1H, частично затенен DMSO), 2.68-2.75 (m, 1H), 2.80 (br. d, 1H), 3.01-3.10 (m, 2H), 3.94 (br. d, 2H), 4.21-4.29 (m, 1H), 4.31-4.39 (m, 1H), 4.53 (br. d, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.88-7.94 (m, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.71 (t, 1H). LC-MS (способ 5): R_t = 1.48 мин; m/z = 454 (M+H)⁺.

Пример	Название/структура/исходные вещества	Аналитические данные
7	2-{3-[(3,3-дифторциклобутил)метокси][1,4'-бипиперидин]-1'-ил}-N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид (рацемат)  из 2-бром-N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид и 3-[(3,3-дифторциклобутил)метокси]-1,4'-бипиперидина (рацемат)	¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 1.02-1.12 (m, 1H), 1.30-1.40 (m, 1H), 1.44-1.54 (m, 2H), 1.60-1.67 (m, 1H), 1.73-1.80 (m, 2H), 1.87-1.93 (m, 1H), 1.98 (br. t, 1H), 2.06-2.14 (m, 1H), 2.24-2.35 (m, 3H), 2.48-2.62 (m, 3H, частично затенен DMSO), 2.62-2.68 (m, 1H), 2.95 (br. d, 1H), 3.04 (br. t, 2H), 3.24-3.30 (m, 1H), 3.41-3.50 (m, 2H), 3.94 (br. d, 2H), 4.53 (br. d, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.88-7.95 (m, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.71 (t, 1H). LC-MS (способ 1): R_t = 1.11 мин; m/z = 542 (M+H)⁺.
8	N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-4-метил-2-[(3<i>R</i>)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид  из 2-бром-N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-4-метил-1,3-тиазол-5-карбоксамид и (3<i>R</i>)-3-метил-1,4'-бипиперидин дигидрохлорида	¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 0.76-0.88 (m, 4H, включая при 0.82 (d, 3H)), 1.34-1.67 (m, 6H), 1.71-1.82 (m, 3H), 2.05 (br. t, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.44-2.56 (m, 1H, частично затенен DMSO), 2.70-2.78 (m, 2H), 3.02 (br. t, 2H), 3.90 (br. d, 2H), 4.50 (br. d, 2H), 7.86-7.93 (m, 1H), 8.01 (t, 1H), 8.46 (d, 1H). LC-MS (способ 1): R_t = 0.98 мин; m/z = 450 (M+H)⁺.

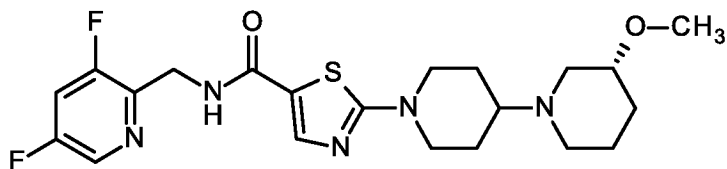
Пример	Название/структура/исходные вещества	Аналитические данные
9	<i>N</i>-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-5-метил-2-[(3<i>R</i>)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид  из 2-бром-<i>N</i>-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-5-метил-1,3-тиазол-4-карбоксамида и (3<i>R</i>)-3-метил-1,4'-бипиперидин дигидрохлорида	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 0.73-0.92 (m, 4H, включая при 0.82 (d, 3H)), 1.32-1.68 (m, 6H), 1.70-1.86 (m, 3H), 1.97-2.14 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.44-2.58 (m, 1H, частично затенен DMSO), 2.69-2.82 (m, 2H), 3.03 (br. t, 2H), 3.90 (br. d, 2H), 4.50 (br. d, 2H), 7.86-7.95 (m, 1H), 8.02 (br. t, 1H), 8.46 (d, 1H). LC-MS (способ 1): R_t = 0.92 мин; m/z = 450 (M+H)⁺.
10	<i>N</i>-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3<i>R</i>)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид  из 2-бром-<i>N</i>-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксамида и (3<i>R</i>)-3-метил-1,4'-бипиперидин дигидрохлорида	¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 0.76-0.87 (m, 4H, включая при 0.82 (d, 3H)), 1.36-1.45 (m, 1H), 1.46-1.55 (m, 3H), 1.56-1.67 (m, 2H), 1.73-1.84 (m, 3H), 2.06 (br. t, 1H), 2.44-2.56 (m, 1H, частично затенен DMSO), 2.71-2.80 (m, 2H), 3.02 (td, 2H), 3.97 (br. d, 2H), 4.58 (d, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.89-7.95 (m, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.48 (t, 1H). LC-MS (способ 4): R_t = 0.56 мин; m/z = 436 (M+H)⁺.

Пример	Название/структура/исходные вещества	Аналитические данные
11	<i>N</i>-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3<i>R</i>)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-4-(трифторметил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид  из 2-бром-<i>N</i>-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-4-(трифторметил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид и (3<i>R</i>)-3-метил-1,4'-бипиперидин дигидрохлорида	¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 0.77-0.86 (m, 4H, включая при 0.82 (d, 3H)), 1.34-1.45 (m, 1H), 1.45-1.55 (m, 3H), 1.55-1.66 (m, 2H), 1.75 (t, 1H), 1.80 (br. d, 2H), 2.05 (td, 1H), 2.45-2.56 (m, 1H, частично затенен DMSO), 2.69-2.79 (m, 2H), 3.09 (td, 2H), 3.88 (br. d, 2H), 4.52 (br. d, 2H), 7.89-7.97 (m, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.90 (t, 1H). LC-MS (способ 1): R_t = 1.24 мин; m/z = 504 (M+H)⁺
12	<i>N</i>-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-5-этил-2-[(3<i>R</i>)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид  из 2-бром-<i>N</i>-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-5-этил-1,3-тиазол-4-карбоксамид и (3<i>R</i>)-3-метил-1,4'-бипиперидин дигидрохлорида	¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 0.77-0.87 (m, 4H, включая при 0.82 (d, 3H)), 1.13 (t, 3H), 1.35-1.45 (m, 1H), 1.45-1.56 (m, 3H), 1.56-1.67 (m, 2H), 1.71-1.80 (m, 3H), 2.06 (br. t, 1H), 2.42-2.52 (m, 1H, частично затенен DMSO), 2.75 (br. t, 2H), 2.96 (td, 2H), 3.10 (q, 2H), 3.91 (br. d, 2H), 4.56 (d, 2H), 7.88-7.95 (m, 1H), 8.44 (t, 1H), 8.46 (d, 1H). LC-MS (способ 4): R_t = 0.68 мин; m/z = 464 (M+H)⁺.

Пример	Название/структура/исходные вещества	Аналитические данные
13	<i>N</i>-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3<i>R</i>)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-оксазол-4-карбоксамид  из 2-бром-<i>N</i>-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-оксазол-4-карбоксамида и (3<i>R</i>)-3-метил-1,4'-бипиперидин дигидрохлорида	¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 0.76-0.88 (m, 4H, включая при 0.82 (d, 3H)), 1.33-1.67 (m, 6H), 1.71-1.82 (m, 3H), 2.01-2.10 (m, 1H), 2.40-2.56 (m, 1H, частично затенен DMSO), 2.69-2.79 (m, 2H), 2.97 (br. t, 2H), 3.99 (br. d, 2H), 4.56 (d, 2H), 7.89-7.95 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.24 (t, 1H), 8.47 (d, 1H). LC-MS (способ 4): R_t = 0.52 мин; m/z = 420 (M+H)⁺.
14	<i>N</i>-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-5-метил-2-[(3<i>R</i>)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-оксазол-4-карбоксамид  из 2-бром-<i>N</i>-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-5-метил-1,3-оксазол-4-карбоксамида и (3<i>R</i>)-3-метил-1,4'-бипиперидин дигидрохлорида	¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 0.77-0.87 (m, 4H, включая при 0.82 (d, 3H)), 1.35-1.67 (m, 6H), 1.76 (br. d, 3H), 2.05 (br. t, 1H), 2.36-2.58 (m, 4H, частично затенен DMSO, включая при 2.50 (br. s, 3H)), 2.70-2.80 (m, 2H), 2.92 (br. t, 2H), 3.94 (br. d, 2H), 4.54 (br. d, 2H), 7.91 (br. t, 1H), 8.09 (br. t, 1H), 8.47 (br. s, 1H). LC-MS (способ 4): R_t = 0.57 мин; m/z = 434 (M+H)⁺.

Пример 15

N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3*R*)-3-метокси[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид



100 мг (0.28 ммоль) of *N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-(4-оксопиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамида растворяли в 5 мл дихлорметана, и 65 мг (0.57 ммоль) (3*R*)-3-метоксипиперидина и 24 мкл (0.43 ммоль) ледяной уксусной кислоты добавляли. 72 мг (0.34 ммоль) ацетоксиборгидрида натрия затем отмеряли и перемешивание реакционного раствора затем продолжали при комнатной температуре всю ночь. Затем, реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и промывали с раствором гидрокарбоната натрия. Органическую фазу наконец разделяли, и полученный органический раствор затем фильтровали через гидрофобные фильтры (гофрированный фильтр MN 616 WA 1/4, D = 12.5 см) сушили и концентрировали до высыхания при пониженном давлении. Полученный остаток очищали следующим способом.

Способ 8:

Устройство: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5мкм 100х30 мм

Подвижная фракция А: вода, подвижная фракция В: ацетонитрил, подвижная фракция С: 2% аммиак в воде, подвижная фракция D: ацетонитрил/вода (80 об.%/20 об.%) общая скорость потока: 80 мл/мин, комнатная температура, длина волны 200-400 нм, Впрыск в колонку (полный впрыск)

Профиль градиента: подвижная фракция А 0 - 2 мин 63 мл, подвижная фракция В 0 - 2 мин 7 мл, подвижная фракция А 2 - 10 мин от 63 мл до 39 мл и подвижная фракция В от 7 мл до 31 мл, 10 - 12 мин 0 мл подвижная фракция А и 70 мл подвижная фракция В. Постоянная скорость потока подвижной фракции С и подвижной фракции D 5 мл/мин в каждом случае за все время прохода.

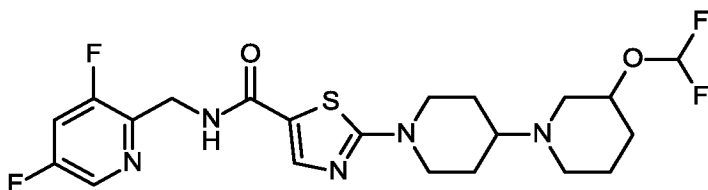
Получали 62 мг (0.14 ммоль, 48% от теоретического выхода) целевого соединения в виде лиофилизата белого цвета.

¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 1.00-1.11 (m, 1H), 1.30-1.40 (m, 1H), 1.43-1.54 (m, 2H), 1.59-1.66 (m, 1H), 1.77 (br. d, 2H), 1.86-1.93 (m, 1H), 1.98 (t, 1H), 2.11 (t, 1H), 2.47-2.58 (m, 1H, частично затенен DMSO), 2.64 (br. d, 1H), 2.94 (br. d, 1H), 3.04 (br. t, 2H), 3.12-3.19 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.94 (br. d, 2H), 4.53 (br. d, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.91 (td, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.71 (t, 1H).

LC-MS (способ 1): R_t = 0.83 мин; m/z = 452 (M+H)⁺.

Пример 16

2-[3-(Диформетокси)[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид (рацемат)



100 мг (0.28 ммоль) of *N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-(4-оксопиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамида растворяли в 5 мл дихлорметана, и 86 мг (0.57 ммоль) 3-(диформетокси)пиперидина (рацемат) и 24 мкл (0.43 ммоль) ледяной уксусной кислоты добавляли. 72 мг (0.34 ммоль) ацетоксиборгидрида натрия затем отмеряли и перемешивание реакционного раствора затем продолжали при комнатной температуре всю ночь. Затем, реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и промывали с раствором гидрокарбоната натрия. Органическую фазу наконец разделяли, и полученный органический раствор затем фильтровали через гидрофобные фильтры (гофрированный фильтр MN 616 WA 1/4, D = 12.5 см) сушили и концентрировали до высыхания при пониженном давлении. Полученный остаток очищали следующим способом.

Способ 9:

Устройство: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5мкм 100х30 мм

Подвижная фракция А: вода, подвижная фракция В: ацетонитрил, подвижная фракция С: 2% аммиак в воде, подвижная фракция D: ацетонитрил/вода (80 об.%/20 об.%) общая скорость потока: 80 мл/мин, комнатная температура, длина волны 200-400 нм, Впрыск в колонку (полный впрыск)

Профиль градиента: подвижная фракция А 0 - 2 мин 55 мл, подвижная фракция В 0 - 2 мин 15 мл, подвижная фракция А 2 - 10 мин от 55 мл до 31 мл и подвижная фракция В от 15 мл до 39 мл, 10 - 12 мин 0 мл подвижная фракция А и 70 мл подвижная фракция В. Постоянная скорость потока подвижной фракции С и подвижной фракции D 5 мл/мин в каждом случае за все время прохода.

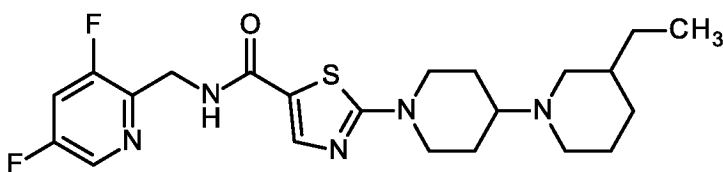
Получали 60 мг (0.12 ммоль, 44% от теоретического выхода) целевого соединения в виде лиофилизата белого цвета.

¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 1.27-1.36 (m, 1H), 1.36-1.53 (m, 3H), 1.62-1.69 (m, 1H), 1.73-1.81 (m, 2H), 1.85-1.93 (m, 1H), 2.13-2.25 (m, 2H), 2.54-2.67 (m, 2H), 2.90 (br. d, 1H), 3.05 (br. t, 2H), 3.94 (br. d, 2H), 4.01-4.08 (m, 1H), 4.53 (d, 2H), 6.57-6.88 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.91 (t, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.72 (t, 1H).

LC-MS (способ 1): R_t = 0.91 мин; m/z = 488 (M+H)⁺.

Пример 17

N-[(3,5-Дифторпиридин-2-ил)метил]-2-(3-этил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид (рацемат)



100 мг (0.28 ммоль) *N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-(4-оксопиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид растворяли в 5 мл дихлорметана, и 64 мг (0.57 ммоль) 3-этилпиперидина (рацемат) и 24 мкл (0.43 ммоль) ледяной уксусной кислоты добавляли. 72 мг (0.34 ммоль) ацетоксиборгидрида натрия затем отмеряли и перемешивание реакционного раствора продолжали при комнатной температуре всю ночь. Затем реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и промывали раствором гидрокарбоната натрия. Органическую фазу наконец разделяли, и полученный органический раствор затем фильтровали через гидрофобные фильтры (гофрированный фильтр MN 616 WA 1/4, D = 12.5 см) сушили и концентрировали до высыхания при пониженном давлении. Полученный остаток очищали следующим способом.

Способ 7:

Устройство: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5мкм 100x30 мм

Подвижная фракция А: вода, подвижная фракция В: ацетонитрил, подвижная фракция С: 2% аммиак в воде, подвижная фракция D: ацетонитрил/вода (80 об.%/20 об.%) общая скорость потока: 80 мл/мин, комнатная температура, длина волны 200-400 нм, Впрыск в колонку (полный впрыск)

Профиль градиента: подвижная фракция А 0 - 2 мин 47 мл, подвижная фракция В 0 - 2 мин 23 мл, подвижная фракция А 2 - 10 мин от 47 мл до 23 мл и подвижная фракция В от 23 мл до 47 мл, 10 - 12 мин 0 мл подвижная фракция А и 70 мл подвижная фракция В. Постоянная скорость потока подвижной фракции С и подвижной фракции D 5 мл/мин в каждом случае за все время прохода.

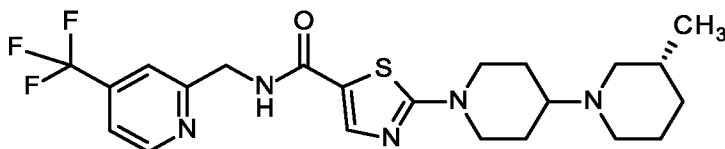
Получали 46 мг (0.10 ммоль, 36% от теоретического выхода) целевого соединения в виде лиофилизата белого цвета.

¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 0.76-0.87 (m, 4H, включая при 0.85 (t, 3H)), 1.09-1.25 (m, 2H), 1.26-1.34 (m, 1H), 1.34-1.43 (m, 1H), 1.44-1.53 (m, 2H), 1.55-1.62 (m, 1H), 1.65-1.71 (m, 1H), 1.73-1.83 (m, 3H), 2.08 (br. t 1H), 2.46-2.56 (m, 1H, частично затенен DMSO), 2.70-2.79 (m, 2H), 3.04 (br. t, 2H), 3.94 (br. d, 2H), 4.53 (br. d, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.89 (br. t, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.67 (t, 1H).

LC-MS (способ 1): $R_t = 0.99$ мин; $m/z = 450$ ($M+H$)⁺.

Пример 18

2-[(3*R*)-3-Метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-*N*-{[4-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил}-1,3-тиазол-5-карбоксамид



0.46 мл (2.62 ммоль) *N,N*-диизопропилэтиламина добавляли - 200 мг (0.52 ммоль) 2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоновой кислоты дигидрохлорида и 122 мг (0.58 ммоль) of 1-[4-(трифторметил)пиридин-2-ил]метанамина гидрохлорида (1:1) в 20 мл ацетонитрила, и 0.34 мл (0.58 ммоль) 50%-ого концентрированного раствора ТЗР (2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксафосфоринан 2,4,6-триоксид) в этилацетате затем добавляли по каплям в реакционный раствор при комнатной температуре. После завершения добавления, реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Реакционную смесь затем экстрагировали водой и дихлорметаном. Органическую фазу наконец разделяли, и полученный органический раствор затем фильтровали через гидрофобные фильтры (гофрированный фильтр MN 616 WA 1/4, D = 12.5 см) сушили и концентрировали до высыхания при пониженном давлении. Полученный остаток очищали следующим способом.

Способ 7:

Устройство: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5мкм 100x30 мм

Подвижная фракция А: вода, подвижная фракция В: ацетонитрил, подвижная фракция С: 2% аммиак в воде, подвижная фракция D: ацетонитрил/вода (80 об.%/20 об.%) общая скорость потока: 80 мл/мин, комнатная температура, длина волны 200-400 нм, Впрыск в колонку (полный впрыск)

Профиль градиента: подвижная фракция А 0 - 2 мин 47 мл, подвижная фракция В 0 - 2 мин 23 мл, подвижная фракция А 2 - 10 мин от 47 мл до 23 мл и подвижная фракция В от 23 мл до 47 мл, 10 - 12 мин 0 мл подвижная фракция А и 70 мл подвижная фракция В. Постоянная скорость потока подвижной фракции С и подвижной фракции D 5 мл/мин в каждом случае за все время прохода.

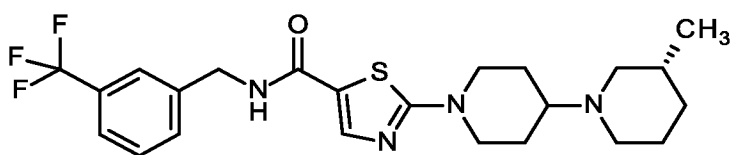
Получали 55 мг (0.12 ммоль, 23% от теоретического выхода) целевого соединения в виде лиофилизата белого цвета.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 0.74-0.89 (m, 4H, включая при 0.82 (d, 3H)), 1.34-1.68 (m, 6H), 1.70-1.84 (m, 3H), 1.99-2.11 (m, 1H), 2.44-2.58 (m, 1H, частично затенен DMSO), 2.69-2.80 (m, 2H), 3.06 (td, 2H), 3.95 (br. d, 2H), 4.59 (d, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.81 (d, 1H), 8.89 (t, 1H).

LC-MS (способ 1): R_t = 1.05 мин; m/z = 469 (M+H)⁺.

Пример 19

2-[(3*R*)-3-Метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-*N*-[3-(трифторметил)бензил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид



100 мг (0.26 ммоль) 2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоновой кислоты дигидрохлорида растворяли в 10 мл дихлорметана, 56 мг (0.42 ммоль) 1-хлор-*N,N*,2-триметилпроп-1-ен-1-амин добавляли и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем, 60 мкл пиридина и затем 46 мг (0.26 ммоль) 1-[3-(трифторметил)фенил]метанамина отмеряли в реакционный раствор и смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. После добавления воды образовавшийся осадок отфильтровывали с отсасыванием. Полученный двухфазный фильтрат отделяли и образовавшуюся органическую фазу фильтровали через гидрофобные фильтры (гофрированный фильтр MN 616 WA 1/4, D = 12.5 см) сушили и концентрировали до высыхания при пониженном давлении. Полученный остаток очищали следующим способом.

Способ 11:

Устройство: Abimed Gilson 305; колонка: Reprosil C18 10 мкм, 250 мм x 30 мм; подвижная фракция А: вода, подвижная фракция В: ацетонитрил; градиент: 0-3 мин 10% В, 3-27 мин 10% В → 95% В, 27-34.5 мин 95% В, 34.5-35.5 мин 95% В → 10% В, 35.5-36.5 мин 10% В; скорость потока: 50 мл/мин; комнатная температура; УФ обнаружение: 210 нм.

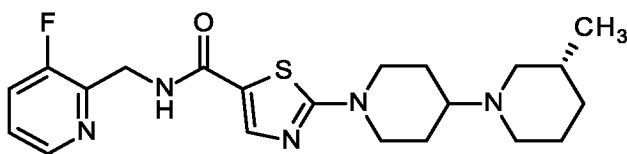
Получали 45 мг (0.10 ммоль, 37% от теоретического выхода) целевого соединения.

¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 0.78-0.91 (m, 4H, включая при 0.83 (d, 3H)), 1.37-1.69 (m, 6H), 1.73-1.94 (m, 3H), 2.05-2.23 (m, 1H), 2.56-2.67 (m, 1H), 2.73-2.90 (m, 2H), 3.06 (br. t, 2H), 3.96 (br. d, 2H), 4.48 (d, 2H), 7.54-7.65 (m, 4H), 7.84 (s, 1H), 8.84 (t, 1H).

LC-MS (способ 1): R_t = 1.31 мин; m/z = 467 (M+H)⁺.

Пример 20

N-[(3-Фторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид



0.18 мл (1.05 ммоль) *N,N*-диизопропилэтиламина добавляли к 100 мг (0.26 ммоль) 2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоновой кислоты дигидрохлорида и 47 мг (0.29 ммоль) 1-(3-фторпиридин-2-ил)метанамина гидрохлорида (1:1) в 10 мл ацетонитрила и 0.17 мл (0.29 ммоль) 50%-ого концентрированного раствора ТЗР (2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксафосфоринан 2,4,6-триоксид) в этилацетате затем отмеряли в реакционный раствор при комнатной температуре. После завершения добавления, реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Реакционную смесь затем экстрагировали водой и дихлорметаном. Органическую фазу наконец разделяли, и полученный органический раствор затем фильтровали через гидрофобные фильтры (гофрированный фильтр MN 616 WA 1/4, D = 12.5 см) сушили и концентрировали до высыхания при пониженном давлении. Полученный остаток очищали следующим способом.

Способ 9:

Устройство: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5мкм 100х30 мм

Подвижная фракция А: вода, подвижная фракция В: ацетонитрил, подвижная фракция С: 2% аммиак в воде, подвижная фракция D: ацетонитрил/вода (80 об.%/20 об.%) общая скорость потока: 80 мл/мин, комнатная температура, длина волны 200-400 нм, Впрыск в колонку (полный впрыск)

Профиль градиента: подвижная фракция А 0 - 2 мин 55 мл, подвижная фракция В 0 - 2 мин 15 мл, подвижная фракция А 2 - 10 мин от 55 мл до 31 мл и подвижная фракция В от 15 мл до 39 мл, 10 - 12 мин 0 мл подвижная фракция А и 70 мл подвижная фракция В. Постоянная скорость потока подвижной фракции С и подвижной фракции D 5 мл/мин в каждом случае за все время прохода.

Получали 5.4 мг (0.01 ммоль, 5% от теоретического выхода) целевого соединения в виде лиофилизата белого цвета.

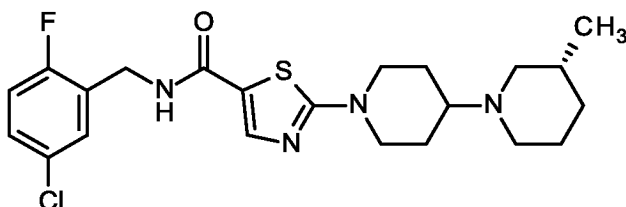
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 0.75-0.89 (m, 4H, включая при 0.82 (d, 3H)), 1.33-1.68 (m, 6H), 1.71-1.83 (m, 3H), 2.05 (br. t, 1H), 2.44-2.58 (m, 1H, частично затенен

DMSO), 2.69-2.80 (m, 2H), 3.05 (td, 2H), 3.94 (br. d, 2H), 4.56 (dd, 2H), 7.36-7.43 (m, 1H), 7.64-7.72 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 8.38 (dt, 1H), 8.69 (t, 1H).

LC-MS (способ 4): $R_t = 0.48$ мин; $m/z = 418$ (M+H)⁺.

Пример 21

N-(5-Хлор-2-фторбензил)-2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид



0.18 мл (1.05 ммоль) of *N,N*-диизопропилэтиламина добавляли к 100 мг (0.26 ммоль) 2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоновой кислоты дигидрохлорида и 46 мг (0.29 ммоль) 1-(5-хлор-2-фторфенил)метанамина в 10 мл ацетонитрила и 0.17 мл (0.29 ммоль) 50%-ого концентрированного раствора ТЗР (2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксафосфоринан 2,4,6-триоксид) в этилацетате затем отмеряли в реакционный раствор при комнатной температуре. После завершения добавления, реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Реакционную смесь затем экстрагировали водой и дихлорметаном. Органическую фазу наконец разделяли, и полученный органический раствор затем фильтровали через гидрофобные фильтры (гофрированный фильтр MN 616 WA 1/4, D = 12.5 см) сушили и концентрировали до высыхания при пониженном давлении. Полученный остаток очищали следующим способом.

Способ 7:

Устройство: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5мкм 100х30 мм

Подвижная фракция А: вода, подвижная фракция В: ацетонитрил, подвижная фракция С: 2% аммиак в воде, подвижная фракция D: ацетонитрил/вода (80 об.%/20 об.%)
общая скорость потока: 80 мл/мин, комнатная температура, длина волны 200-400 нм,
Впрыск в колонку (полный впрыск)

Профиль градиента: подвижная фракция А 0 - 2 мин 47 мл, подвижная фракция В 0 - 2 мин 23 мл, подвижная фракция А 2 - 10 мин от 47 мл до 23 мл и подвижная фракция В от 23 мл до 47 мл, 10 - 12 мин 0 мл подвижная фракция А и 70 мл подвижная фракция В.
Постоянная скорость потока подвижной фракции С и подвижной фракции D 5 мл/мин в каждом случае за все время прохода.

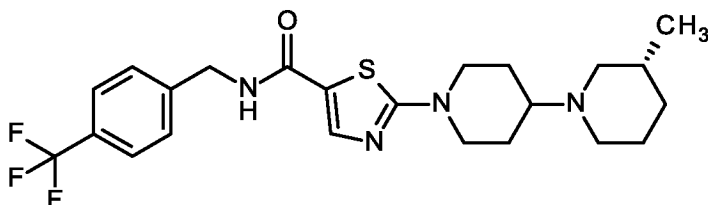
Получали 45 мг смеси, которую очищали далее посредством колоночной хроматографии на силикагеле (Isolera Biotage SNAP-Ultra 10 г колонка; подвижная фракция: циклогексан/этилацетат 8:2 → градиент за 15 CV (CV = объемы колонки) → циклогексан/этилацетат 2:8). Получали 16 мг (0.04 ммоль, 14% от теоретического выхода) целевого соединения в виде твердого вещества бежевого цвета.

^1H -ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6 , δ /ppm): 0.76-0.87 (m, 4H, включая при 0.82 (d, 3H)), 1.35-1.67 (m, 6H), 1.72-1.82 (m, 3H), 2.05 (br. t, 1H), 2.45-2.57 (m, 1H, частично затенен DMSO), 2.74 (br. t, 2H), 3.05 (td, 2H), 3.94 (br. d, 2H), 4.41 (d, 2H), 7.26 (t, 1H), 7.33-7.40 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 8.76 (t, 1H).

LC-MS (способ 4): R_t = 0.68 мин; m/z = 451/453 ($M+H$) $^+$.

Пример 22

2-[(3*R*)-3-Метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-*N*-[4-(трифторметил)бензил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид



0.22 мл (1.23 ммоль) *N,N*-диизопропилэтиламина добавляли - 200 мг (0.31 ммоль, чистота 59%) 2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоновой кислоты дигидрохлорида и 59 мг (0.34 ммоль) 1-[4-(трифторметил)фенил]метанамина в 10 мл ацетонитрила, и 0.2 мл (0.34 ммоль) 50%-ого концентрированного раствора ТЗР (2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксафосфоринан 2,4,6-триоксид) в этилацетате затем отмеряли в реакционный раствор при комнатной температуре. После завершения добавления, реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Реакционную смесь затем экстрагировали водой и дихлорметаном. Органическую фазу наконец разделяли, и полученный органический раствор затем фильтровали через гидрофобные фильтры (гофрированный фильтр MN 616 WA 1/4, D = 12.5 см) сушили и концентрировали до высыхания при пониженном давлении. Полученный остаток очищали следующим способом.

Способ 10:

Устройство: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5мкм 100х30 мм

Подвижная фракция А: вода, подвижная фракция В: ацетонитрил, подвижная фракция С 2% аммиак в воде, подвижная фракция D: ацетонитрил/вода (80 об.%/20 об.%)

общая скорость потока: 80 мл/мин, комнатная температура, длина волны 200-400 нм, Впрыск в колонку (полный впрыск)

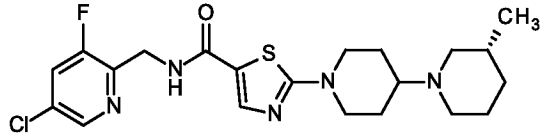
Профиль градиента: подвижная фракция А 0 - 2 мин 39 мл, подвижная фракция В 0 - 2 мин 31 мл, подвижная фракция А 2 - 10 мин от 39 мл до 15 мл и подвижная фракция В от 31 мл до 55 мл, 10 - 12 мин 0 мл подвижная фракция А и 70 мл подвижная фракция В. Постоянная скорость потока подвижной фракции С и подвижной фракции D 5 мл/мин в каждом случае за все время прохода.

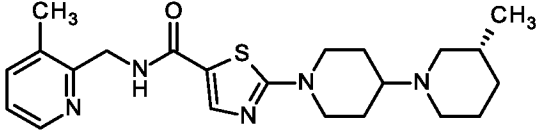
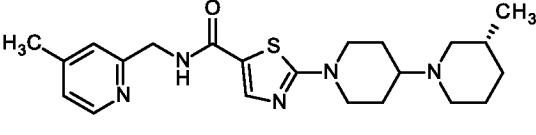
Получали 25 мг (0.05 ммоль, 17% от теоретического выхода) целевого соединения в виде лиофилизата белого цвета.

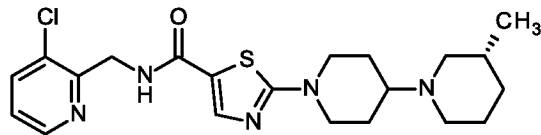
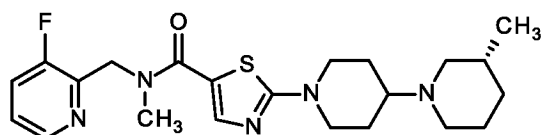
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 0.74-0.89 (m, 4H, включая при 0.82 (d, 3H)), 1.33-1.68 (m, 6H), 1.71-1.83 (m, 3H), 2.00-2.10 (m, 1H), 2.45-2.57 (m, 1H, частично затенен DMSO), 2.70-2.79 (m, 2H), 3.06 (td, 2H), 3.94 (br. d, 2H), 4.47 (d, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.70 (d, 2H), 7.84 (s, 1H), 8.83 (t, 1H).

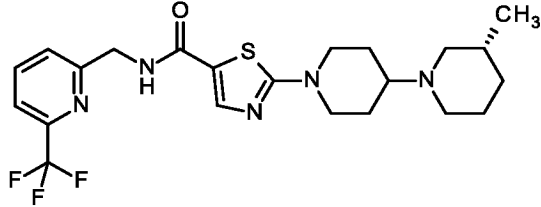
LC-MS (способ 1): R_t = 1.27 мин; m/z = 467 (M+H)⁺.

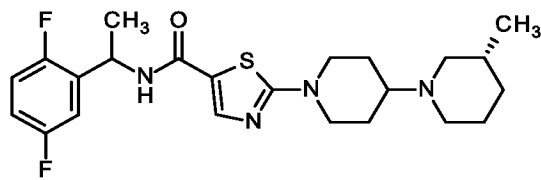
Аналогично примерам 18 - 22, следующие соединения согласно **Примерами 23 - 37** получали из исходных веществ, указанных в каждом случае:

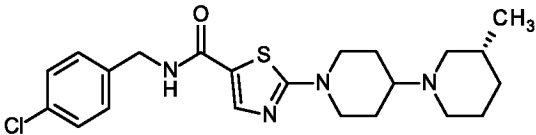
Пример	Название/структура/исходное вещество	Аналитические данные
23	<i>N</i>-[(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3<i>R</i>)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид  из 2-[(3<i>R</i>)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоновой кислоты дигидрохлорида и 1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метанамина гидрохлорида (1:1)	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 0.74-0.88 (m, 4H, включая при 0.82 (d, 3H)), 1.32-1.67 (m, 6H), 1.71-1.82 (m, 3H), 2.00-2.10 (m, 1H), 2.44-2.58 (m, 1H, частично затенен DMSO), 2.69-2.79 (m, 2H), 3.04 (td, 2H), 3.93 (br. d, 2H), 4.53 (dd, 2H), 7.83 (s, 1H), 8.06 (dd, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.73 (t, 1H). LC-MS (способ 1): R_t = 1.04 мин; m/z = 452/454 (M+H)⁺.

Пример	Название/структура/исходное вещество	Аналитические данные
24	2-[(3<i>R</i>)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-<i>N</i>-[(3-метилпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид  из 2-[(3<i>R</i>)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоновой кислоты дигидрохлорида и 1-(3-метилпиридин-2-ил)метанамина	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 0.75-0.88 (m, 4H, включая при 0.82 (d, 3H)), 1.33-1.68 (m, 6H), 1.70-1.83 (m, 3H), 2.00-2.11 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.43-2.58 (m, 1H, частично затенен DMSO), 2.69-2.80 (m, 2H), 3.04 (td, 2H), 3.94 (br. d, 2H), 4.50 (d, 2H), 7.21 (dd, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.35 (dd, 1H), 8.54 (t, 1H). LC-MS (способ 1): R_t = 0.66 мин; m/z = 414 (M+H)⁺.
25	2-[(3<i>R</i>)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-<i>N</i>-[(4-метилпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид  из 2-[(3<i>R</i>)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоновой кислоты дигидрохлорида и 1-(4-метилпиридин-2-ил)метанамина	¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 0.77-0.86 (m, 4H, включая при 0.82 (d, 3H)), 1.35-1.67 (m, 6H), 1.71-1.81 (m, 3H), 2.05 (br. t, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.46-2.53 (m, 1H, частично затенен DMSO), 2.74 (br. t, 2H), 3.05 (td, 2H), 3.95 (br. d, 2H), 4.44 (d, 2H), 7.09 (d, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.78 (t, 1H). LC-MS (способ 1): R_t = 0.63 мин; m/z = 414 (M+H)⁺.

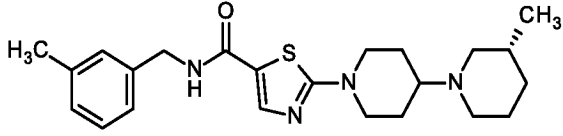
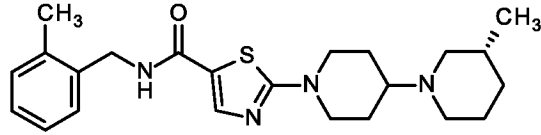
Пример	Название/структура/исходное вещество	Аналитические данные
26	<i>N</i>-[(3-хлорпиридин-2-ил)метил]-2-[(3<i>R</i>)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид  из 2-[(3<i>R</i>)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоновой кислоты дигидрохлорида и 1-(3-хлорпиридин-2-ил)метанамина гидрохлорида (1:1)	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 0.75-0.88 (m, 4H, включая при 0.82 (d, 3H)), 1.33-1.68 (m, 6H), 1.71-1.83 (m, 3H), 2.05 (br. t, 1H), 2.44-2.57 (m, 1H, частично затенен DMSO), 2.69-2.80 (m, 2H), 3.05 (br. t, 2H), 3.94 (br. d, 2H), 4.60 (d, 2H), 7.36 (dd, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.92 (dd, 1H), 8.50 (dd, 1H), 8.64 (t, 1H). LC-MS (способ 1): R_t = 0.93 мин; m/z = 434/436 (M+H)⁺.
27	<i>N</i>-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-<i>N</i>-метил-2-[(3<i>R</i>)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид  из 2-[(3<i>R</i>)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоновой кислоты дигидрохлорида и (3-фторпиридин-2-ил)-<i>N</i>-метилметанамина	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 0.74-0.88 (m, 4H, включая при 0.82 (d, 3H)), 1.32-1.67 (m, 6H), 1.70-1.83 (m, 3H), 2.05 (br. t, 1H), 2.43-2.58 (m, 1H, частично затенен DMSO), 2.69-2.79 (m, 2H), 3.04 (td, 2H), 3.16 (br. s, 3H), 3.94 (br. d, 2H), 4.86 (s, 2H), 7.38-7.46 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.68-7.77 (m, 1H), 8.37-8.45 (m, 1H). LC-MS (способ 1): R_t = 0.91 мин; m/z = 432 (M+H)⁺.

Пример	Название/структура/исходное вещество	Аналитические данные
28	2-[(3<i>R</i>)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-<i>N</i>-{[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил}-1,3-тиазол-5-карбоксамид  из 2-[(3<i>R</i>)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоновой кислоты дигидрохлорида и 1-[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]метанамина гидрохлорида (1:1)	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 0.75-0.88 (m, 4H, включая при 0.82 (d, 3H)), 1.33-1.68 (m, 6H), 1.71-1.83 (m, 3H), 2.05 (br. t, 1H), 2.45-2.58 (m, 1H, частично затенен DMSO), 2.69-2.79 (m, 2H), 3.06 (td, 2H), 3.95 (br. d, 2H), 4.54 (d, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.07 (t, 1H), 8.95 (t, 1H). LC-MS (способ 1): R_t = 1.09 мин; m/z = 468 (M+H)⁺.
29	<i>N</i>-[(5-хлорпиридин-2-ил)метил]-2-[(3<i>R</i>)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид из 2-[(3<i>R</i>)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоновой кислоты дигидрохлорида и 1-(5-хлорпиридин-2-ил)метанамина	LC-MS (способ 1): R_t = 0.91 мин; m/z = 434/436 (M+H)⁺.

Пример	Название/структура/исходное вещество	Аналитические данные
30	<i>N</i>-[1-(2,5-дифторфенил)этил]-2-[(3<i>R</i>)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид (диастереомер mixture)  из 2-[(3<i>R</i>)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоновой кислоты дигидрохлорида и 1-(2,5-дифторфенил)этанамина (рацемат)	¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 0.76-0.86 (m, 4H, включая при 0.82 (d, 3H)), 1.32-1.66 (m, 9H, включая при 1.42 (d, 3H)), 1.71-1.81 (m, 3H), 2.05 (td, 1H), 2.46-2.56 (m, 1H, частично затенен DMSO), 2.73 (br. t, 2H), 3.01-3.09 (m, 2H), 3.90-3.99 (m, 2H), 5.22-5.29 (m, 1H), 7.09-7.16 (m, 1H), 7.19-7.26 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 8.55 (d, 1H). LC-MS (способ 1): R_t = 1.22 мин; m/z = 449 (M+H)⁺.
31	<i>N</i>-[(3-хлор-5-фторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3<i>R</i>)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид из 2-[(3<i>R</i>)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоновой кислоты дигидрохлорида и 1-(3-хлор-5-фторпиридин-2-ил)метанамина гидрохлорида (1:1)	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 0.75-0.88 (m, 4H, включая при 0.82 (d, 3H)), 1.33-1.68 (m, 6H), 1.71-1.83 (m, 3H), 2.06 (br. t, 1H), 2.44-2.57 (m, 1H, частично затенен DMSO), 2.69-2.80 (m, 2H), 3.05 (br. t, 2H), 3.94 (br. d, 2H), 4.57 (d, 2H), 7.85 (s, 1H), 8.09 (dd, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.66 (t, 1H). LC-MS (способ 1): R_t = 1.02 мин; m/z = 452/454 (M+H)⁺.

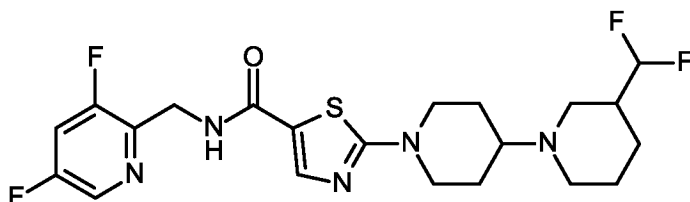
Пример	Название/структура/исходное вещество	Аналитические данные
32	2-[(3<i>R</i>)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-<i>N</i>-{[6-(трифторметокси)пиридин-2-ил]метил}-1,3-тиазол-5-карбоксамид из 2-[(3<i>R</i>)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоновой кислоты дигидрохлорида и 1-[6-(трифторметокси)пиридин-2-ил]метанамина	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 0.75-0.89 (m, 4H, включая при 0.82 (d, 3H)), 1.33-1.68 (m, 6H), 1.71-1.83 (m, 3H), 2.05 (br. t, 1H), 2.43-2.57 (m, 1H, частично затенен DMSO), 2.69-2.79 (m, 2H), 3.06 (br. t, 2H), 3.95 (br. d, 2H), 4.44 (d, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.99 (t, 1H), 8.87 (t, 1H). LC-MS (способ 4): R_t = 0.65 мин; m/z = 484 (M+H)⁺.
33	<i>N</i>-(4-хлорбензил)-2-[(3<i>R</i>)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид  из 2-[(3<i>R</i>)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоновой кислоты дигидрохлорида и 1-(4-хлорфенил)метанамина	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 0.75-0.88 (m, 4H, включая при 0.82 (d, 3H)), 1.33-1.68 (m, 6H), 1.71-1.83 (m, 3H), 2.00-2.10 (m, 1H), 2.44-2.57 (m, 1H, частично затенен DMSO), 2.69-2.79 (m, 2H), 3.05 (br. td, 2H), 3.94 (br. d, 2H), 4.37 (d, 2H), 7.27-7.33 (m, 2H), 7.35-7.42 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 8.75 (t, 1H). LC-MS (способ 1): R_t = 1.18 мин; m/z = 433/435 (M+H)⁺.

Пример	Название/структура/исходное вещество	Аналитические данные
34	<i>N</i>-(2-хлор-5-фторбензил)-2-[(3<i>R</i>)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид из 2-[(3<i>R</i>)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоновой кислоты дигидрохлорида и 1-(2-хлор-5-фторфенил)метанамина	¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 0.76-0.87 (m, 4H, включая при 0.82 (d, 3H)), 1.35-1.67 (m, 6H), 1.72-1.83 (m, 3H), 2.05 (td, 1H), 2.46-2.57 (m, 1H, частично затенен DMSO), 2.74 (br. t, 2H), 3.06 (td, 2H), 3.96 (br. d, 2H), 4.44 (d, 2H), 7.13 (dd, 1H), 7.18 (td, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.77 (t, 1H). LC-MS (способ 1): R_t = 1.23 мин; m/z = 451/453 (M+H)⁺.
35	<i>N</i>-(4-метилбензил)-2-[(3<i>R</i>)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид из 2-[(3<i>R</i>)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоновой кислоты дигидрохлорида и 1-(4-метилфенил)метанамина	¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 0.76-0.87 (m, 4H, включая при 0.82 (d, 3H)), 1.34-1.66 (m, 6H), 1.71-1.81 (m, 3H), 2.05 (br. t, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.45-2.56 (m, 1H, частично затенен DMSO), 2.73 (br. t, 2H), 3.04 (td, 2H), 3.94 (br. d, 2H), 4.34 (d, 2H), 7.15 (q, 4H), 7.81 (s, 1H), 8.68 (t, 1H). LC-MS (способ 1): R_t = 1.19 мин; m/z = 413 (M+H)⁺.

Пример	Название/структура/исходное вещество	Аналитические данные
36	<i>N</i>-(3-метилбензил)-2-[(3<i>R</i>)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксаимид  из 2-[(3<i>R</i>)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоновой кислоты дигидрохлорида и 1-(3-метилфенил)метанамина	¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 0.76-0.87 (m, 4H, включая при 0.82 (d, 3H)), 1.35-1.67 (m, 6H), 1.71-1.81 (m, 3H), 2.05 (br. t, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.45-2.56 (m, 1H, частично затенен DMSO), 2.74 (br. t, 2H), 3.04 (td, 2H), 3.94 (br. d, 2H), 4.35 (d, 2H), 7.03-7.11 (m, 3H), 7.20 (t, 1H), 7.82 (s, 1H), 8.69 (t, 1H). LC-MS (способ 1): R_t = 1.19 мин; m/z = 413 (M+H)⁺.
37	<i>N</i>-(2-метилбензил)-2-[(3<i>R</i>)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксаимид  из 2-[(3<i>R</i>)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоновой кислоты дигидрохлорида и 1-(2-метилфенил)метанамина	¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 0.77-0.86 (m, 4H, включая при 0.82 (d, 3H)), 1.35-1.66 (m, 6H), 1.72-1.81 (m, 3H), 2.05 (br. t, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.46-2.55 (m, 1H, частично затенен DMSO), 2.74 (br. t, 2H), 3.04 (td, 2H), 3.94 (br. d, 2H), 4.37 (d, 2H), 7.13-7.18 (m, 3H), 7.19-7.24 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.58 (t, 1H). LC-MS (способ 1): R_t = 1.16 мин; m/z = 413 (M+H)⁺.

Пример 38 и Пример 39

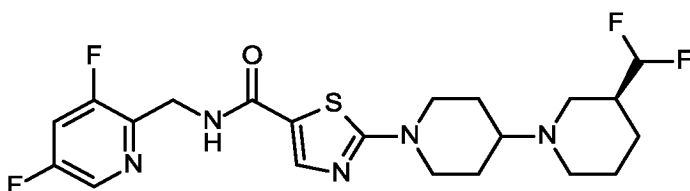
2-[3-(Дифторметил)[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксаимид (энантиомеры 1 и 2)



203 мг (0.43 ммоль) рацемического 2-[3-(дифторметил)[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамида (Пример 4) разделяли на энантиомеры посредством препаративной ВЭЖХ на хиральной фазе [колонка: Daicel Chiralpak AY-H, 5 мкм, 250 мм x 20 мм; подвижная фракция: 2-пропанол + 0.2% диэтиламин/н-гептан 50:50; скорость потока: 20 мл/мин; УФ обнаружение: 220 нм; температура: 40°C]:

Пример 38 (энантиомер 1):

2-[(3*S*)-3-(Дифторметил)[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид



выход: 97 мг

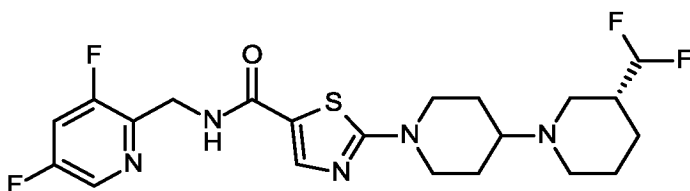
R_t = 4.93 мин; хиральная чистота >99%; >99% ee

[колонка: Chiraltek AY-3, 3 мкм, 100 мм x 4.6 мм; подвижная фракция: изогексан/2-пропанол + 0.2% диэтиламин 20:80; скорость потока: 1 мл/мин; температура: 25°C; УФ обнаружение: 220 нм].

LC-MS (способ 5): R_t = 1.52 мин; m/z = 472 ($M+H$)⁺.

Пример 39 (энантиомер 2):

2-[(3*R*)-3-(Дифторметил)[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид



выход: 101 мг

R_t = 6.03 мин; хиральная чистота >96%; >94% ee

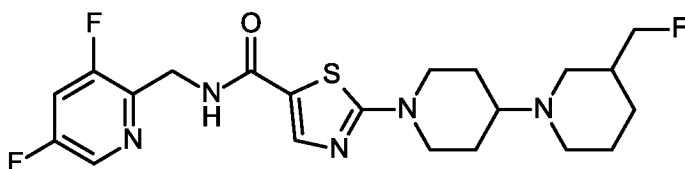
[колонка: Chiraltek AY-3, 3 мкм, 100 мм x 4.6 мм; подвижная фракция: изогексан/2-пропанол + 0.2% диэтиламин 20:80; скорость потока: 1 мл/мин; температура: 25°C; УФ обнаружение: 220 нм].

LC-MS (способ 5): $R_t = 1.52$ мин; $m/z = 472$ ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 1.11-1.22 (m, 1H), 1.37-1.54 (m, 3H), 1.62-1.72 (m, 2H), 1.73-1.81 (m, 2H), 1.88-1.99 (m, 1H), 2.10-2.21 (m, 2H), 2.47-2.60 (m, 1H, частично затенен DMSO), 2.72 (br. d, 1H), 2.79 (br. d, 1H), 3.05 (br. t, 2H), 3.94 (br. d, 2H), 4.53 (br. d, 2H), 5.82-6.06 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.93 (td, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.75 (t, 1H).

Пример 40 и Пример 41

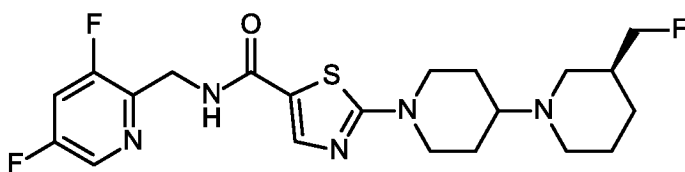
N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[3-(фторметил)[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид (энантиомеры 1 и 2)



144 мг (0.32 ммоль) рацемического *N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[3-(фторметил)[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид (Пример 6) разделяли на энантиомеры посредством препаративной ВЭЖХ на хиральной фазе [колонка: Daicel Chiralpak IG, 5 мкм, 250 мм x 20 мм; подвижная фракция: этанол; скорость потока: 15 мл/мин; УФ обнаружение: 220 нм; температура: 70°C]:

Пример 40 (энантиомер 1):

N-[(3,5-Дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3*S*)-3-(фторметил)[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид



выход: 71 мг

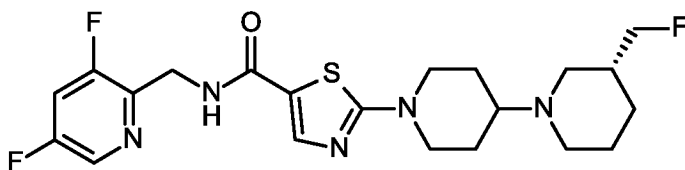
$R_t = 10.94$ мин; хиральная чистота 99%; 99% ee

[колонка: Daicel Chiralcel IG, 5 мкм, 250 мм x 4.6 мм; подвижная фракция: этанол + 0.2% диэтиламин; скорость потока: 1 мл/мин; температура: 40°C; УФ обнаружение: 235 нм].

LC-MS (способ 1): $R_t = 0.85$ мин; $m/z = 454$ ($M+H$)⁺.

Пример 41 (энантиомер 2):

N-[(3,5-Дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3*R*)-3-(фторметил)[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид



выход: 70 мг

R_t = 12.21 мин; хиральная чистота 99%; 99% ee

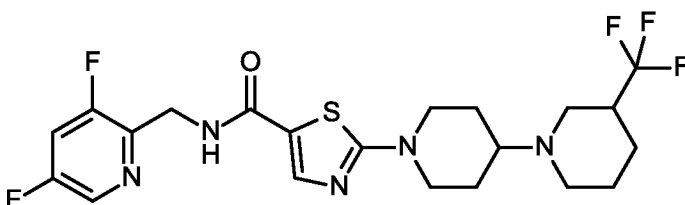
[колонка: Daicel Chiralcel IG, 5 мкм, 250 мм x 4.6 мм; подвижная фракция: этанол + 0.2% диэтиламин; скорость потока: 1 мл/мин; температура: 40°C; УФ обнаружение: 235 нм].

LC-MS (способ 1): R_t = 0.84 мин; m/z = 454 ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 0.94-1.10 (m, 1H), 1.35-1.55 (m, 3H), 1.61 (br. d, 2H), 1.72-1.92 (m, 3H), 2.03 (t, 1H), 2.16 (br. t, 1H), 2.47-2.57 (m, 1H, частично затенен DMSO), 2.65-2.76 (m, 1H), 2.80 (br. d, 1H), 3.05 (br. t, 2H), 3.94 (br. d, 2H), 4.19-4.29 (m, 1H), 4.31-4.41 (m, 1H), 4.53 (br. d, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.87-7.96 (m, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.71 (t, 1H).

Пример 42 и Пример 43

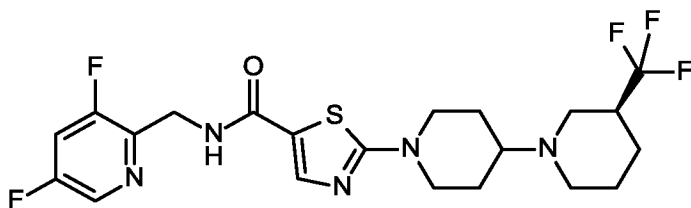
N-[(3,5-Дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[3-(трифторметил)[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид (энантиомеры 1 и 2)



143 мг (0.29 ммоль) *N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[3-(трифторметил)[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамида (Пример 5) разделяли на энантиомеры посредством препаративной ВЭЖХ на хиральной фазе [колонка: Daicel Chiralpak IG, 5 мкм, 250 мм x 20 мм; подвижная фракция: этанол; скорость потока: 15 мл/мин; УФ обнаружение: 220 нм; температура: 40°C]:

Пример 42 (энантиомер 1):

N-[(3,5-Дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3*S*)-3-(трифторметил)[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид



выход: 67 мг

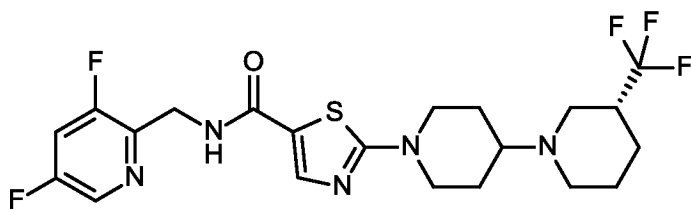
R_t = 11.22 мин; хиральная чистота 99%; 99% ee

[колодка: Daicel Chiralcel IG, 5 мкм, 250 мм x 4.6 мм; подвижная фракция: этанол + 0.2% диэтиламин; скорость потока: 1 мл/мин; температура: 50°C; УФ обнаружение: 235 нм].

LC-MS (способ 1): R_t = 0.97 мин; m/z = 490 (M+H)⁺.

Пример 43 (энантиомер 2):

N-[(3,5-Дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3*R*)-3-(трифторметил)[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамида



выход: 67 мг

R_t = 11.87 мин; хиральная чистота 99%; >96% ee

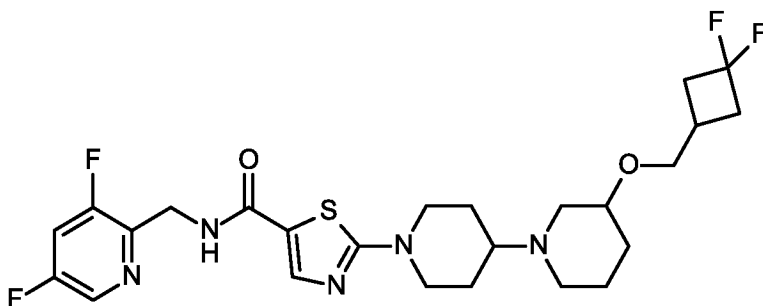
[колодка: Daicel Chiralcel IG, 5 мкм, 250 мм x 4.6 мм; подвижная фракция: этанол + 0.2% диэтиламин; скорость потока: 1 мл/мин; температура: 50°C; УФ обнаружение: 235 нм].

LC-MS (способ 1): R_t = 0.96 мин; m/z = 490 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 1.14-1.27 (m, 1H), 1.39-1.57 (m, 3H), 1.65-1.73 (m, 1H), 1.74-1.82 (m, 2H), 1.82-1.88 (m, 1H), 2.06-2.20 (m, 2H), 2.32-2.44 (m, 1H), 2.61 (br. t, 1H), 2.81 (br. d, 1H), 2.96 (br. d, 1H), 3.05 (td, 2H), 3.95 (br. d, 2H), 4.53 (br. d, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.88-7.94 (m, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.71 (t, 1H).

Пример 44 и Пример 45

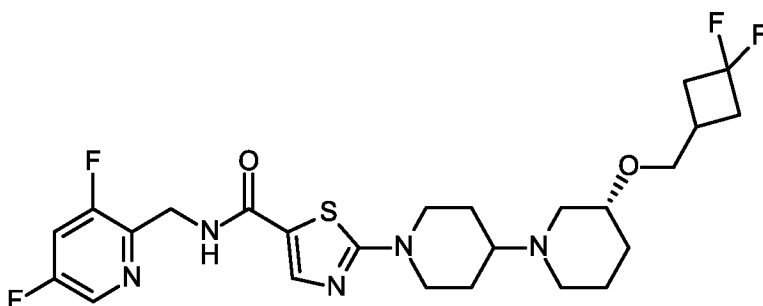
2-{3-[(3,3-Дифторциклобутил)метокси][1,4'-бипиперидин]-1'-ил}-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамида (энантиомеры 1 и 2)



251 мг (0.46 ммоль) 2-{3-[(3,3-дифторциклобутил)метокси]}[1,4'-бипиперидин]-1'-ил}-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамида (Пример 7) разделяли на энантиомеры посредством препаративной ВЭЖХ на хиральной фазе [колодка: Daicel Chiralcel OD-H, 5 мкм, 250 мм x 20 мм; подвижная фракция: н-гептан/2-пропанол + 0.2 % диэтиламин 50:50; скорость потока: 20 мл/мин; УФ обнаружение: 220 нм; температура: 30°C]:

Пример 44 (энантиомер 1):

2-{(3*R*)-3-[(3,3-Дифторциклобутил)метокси]}[1,4'-бипиперидин]-1'-ил}-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид



выход: 93 мг

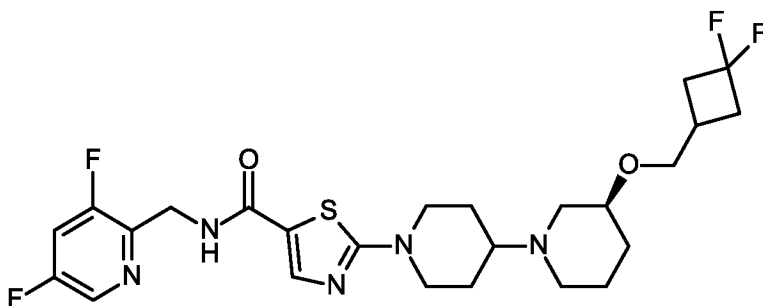
R_t = 1.50 мин; хиральная чистота >99%; 99% ee

[колодка: Phenomenex Cellulose-1, 3 мкм, 50 мм x 4.6 мм; подвижная фракция: н-гептан/2-пропанол + 0.2% диэтиламин); скорость потока: 1 мл/мин; температура: 25°C; УФ обнаружение: 220 нм].

LC-MS (способ 4): R_t = 0.63 мин; m/z = 542 ($M+H$)⁺.

Пример 45 (энантиомер 2):

2-{(3*S*)-3-[(3,3-Дифторциклобутил)метокси]}[1,4'-бипиперидин]-1'-ил}-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид



выход: 86 мг

$R_t = 2.21$ мин; хиральная чистота >99%; 99% ee

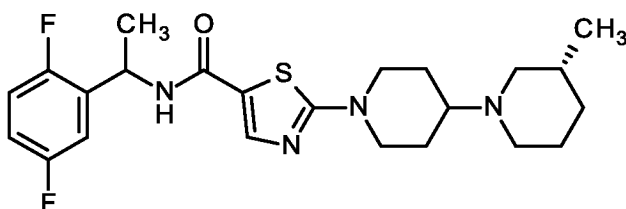
[колонка: Phenomenex Cellulose-1, 3 мкм, 50 мм x 4.6 мм; подвижная фракция: н-гептан/2-пропанол + 0.2% диэтиламин); скорость потока: 1 мл/мин; температура: 25°C; УФ обнаружение: 220 нм].

LC-MS (способ 4): $R_t = 0.62$ мин; $m/z = 542$ ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 1.02-1.12 (m, 1H), 1.30-1.42 (m, 1H), 1.42-1.56 (m, 2H), 1.58-1.68 (m, 1H), 1.72-1.83 (m, 2H), 1.85-1.94 (m, 1H), 1.99 (br. t, 1H), 2.10 (br. t, 1H), 2.21-2.38 (m, 3H), 2.48-2.62 (m, 3H, частично затенен DMSO), 2.62-2.70 (m, 1H), 2.95 (br. d, 1H), 3.04 (br. t, 2H), 3.22-3.34 (m, 1H, частично затенен H₂O), 3.40-3.51 (m, 2H), 3.95 (br. d, 2H), 4.53 (br. d, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.87-7.95 (m, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.71 (t, 1H).

Пример 46 и Пример 47

N-[1-(2,5-Дифторфенил)этил]-2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид (диастереомеры 1 и 2)



51 мг (0.11 ммоль) диастереомерной смеси *N*-[1-(2,5-дифторфенил)этил]-2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид (Пример 30) разделяли на диастереомеры посредством препаративной ВЭЖХ на хиральной фазе [колонка: Daicel Chiralcel OX-H 5 мкм, 250 мм x 20 мм; подвижная фракция: н-гептан/этанол 50:50; скорость потока: 20 мл/мин; УФ обнаружение: 220 нм; температура: 40°C]:

Пример 46 (диастереомер 1):

выход: 20 мг

$R_t = 1.32$ мин; хиральная чистота >99%; 99% ee

[колонка: Daicel Chiralpak OX-3, 3 мкм, 50 мм x 4.6 мм; подвижная фракция: н-гептан/этанол + 0.2% диэтиламин; скорость потока: 1 мл/мин; температура: 25°C; УФ обнаружение: 220 нм].

LC-MS (способ 1): $R_t = 1.22$ мин; $m/z = 449$ ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 0.76-0.87 (m, 4H, включая при 0.82 (d, 3H)), 1.34-1.66 (m, 9H, включая при 1.42 (d, 3H)), 1.70-1.84 (m, 3H), 2.00-2.12 (m, 1H), 2.44-2.56 (m, 1H, частично затенен DMSO), 2.68-2.80 (m, 2H), 3.00-3.09 (m, 2H), 3.95 (br. t, 2H), 5.21-5.29 (m, 1H), 7.09-7.16 (m, 1H), 7.19-7.25 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 8.56 (d, 1H).

Пример 47 (диастереомер 2):

выход: 19 мг

$R_t = 1.78$ мин; хиральная чистота >99%; 99% ee

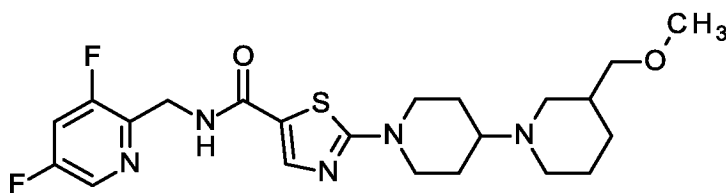
[колонка: Daicel Chiralpak OX-3, 3 мкм, 50 мм x 4.6 мм; подвижная фракция: н-гептан/этанол + 0.2% диэтиламин; скорость потока: 1 мл/мин; температура: 25°C; УФ обнаружение: 220 нм].

LC-MS (способ 1): $R_t = 1.19$ мин; $m/z = 449$ ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 0.76-0.89 (m, 4H, включая при 0.82 (d, 3H)), 1.34-1.67 (m, 9H, включая при 1.42 (d, 3H)), 1.72-1.84 (m, 3H), 2.00-2.12 (m, 1H), 2.44-2.60 (m, 1H, частично затенен DMSO), 2.69-2.81 (m, 2H), 3.05 (br. t, 2H), 3.89-4.00 (m, 2H), 5.21-5.29 (m, 1H), 7.09-7.16 (m, 1H), 7.18-7.26 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 8.56 (d, 1H).

Пример 48

rac-N-[(3,5-Дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[3-(метоксиметил)[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид



2-Бром-N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид (124 мг, 370 мкмоль) и *rac*-3-(метоксиметил)-1,4'-бипиперидин дигидрохлорид (123 мг, чистота 75%, 285 мкмоль) объединяли и перемешивали при 120°C в 2 мл раствора карбоната натрия (2.0 мл, 2.0 М, 4.0 ммоль) в течение 1 ч. Реакционную смесь затем концентрировали на ротаторном испарителе и остаток растворяли в DMSO, фильтровали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (устройство: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100x30 мм; подвижная фракция А: вода, подвижная фракция В: ацетонитрил, подвижная фракция С: 2% аммиак в воде, подвижная фракция D: ацетонитрил/вода (80 об.%/20 об.%); общая скорость потока: 80 мл/мин; комнатная температура; длина волны:

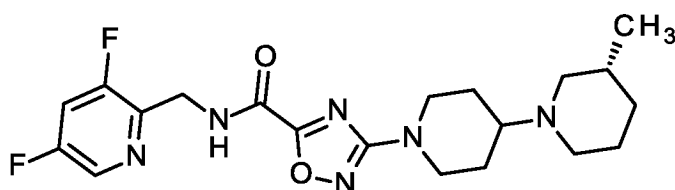
200-400 нм, полный впрыск; профиль градиента: подвижная фракция А 0 - 2 мин 55 мл, подвижная фракция В 0 - 2 мин 15 мл, подвижная фракция А 2 - 10 мин от 55 мл до 31 мл и подвижная фракция В от 15 мл до 39 мл, 10 - 12 мин 0 мл подвижная фракция А и 70 мл подвижная фракция В. Постоянная скорость потока подвижной фракции С и подвижной фракции D 5 мл/мин в каждом случае за все время прохода). Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали. Получали 60.0 мг (чистота 100%, 35% от теоретического выхода) целевого соединения.

LC-MS (способ 4): $R_t = 0.51$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 466 [M+H]^+$.

^1H -ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.903 (0.47), 0.918 (0.53), 1.389 (0.42), 1.409 (0.44), 1.432 (0.44), 1.445 (0.53), 1.452 (0.88), 1.460 (0.62), 1.465 (0.64), 1.472 (0.94), 1.480 (0.56), 1.578 (1.12), 1.596 (1.00), 1.716 (0.49), 1.755 (1.11), 1.774 (0.96), 1.878 (0.66), 1.895 (1.06), 1.912 (0.56), 2.091 (0.43), 2.106 (0.78), 2.109 (0.78), 2.124 (0.42), 2.483 (0.43), 2.520 (0.42), 2.706 (0.61), 2.724 (0.57), 2.795 (0.63), 2.809 (0.61), 3.018 (0.74), 3.023 (0.88), 3.040 (1.54), 3.043 (1.52), 3.060 (0.87), 3.064 (0.76), 3.129 (0.51), 3.144 (1.48), 3.157 (1.78), 3.159 (1.83), 3.169 (1.56), 3.175 (0.63), 3.184 (0.52), 3.200 (16.00), 3.920 (1.12), 3.941 (1.06), 4.521 (2.22), 4.530 (2.22), 7.828 (5.37), 7.893 (0.59), 7.897 (0.63), 7.910 (0.90), 7.913 (0.94), 7.925 (0.60), 7.929 (0.62), 8.465 (2.32), 8.468 (2.28), 8.701 (0.73), 8.710 (1.47), 8.720 (0.71).

Пример 49

N-[(3,5-Дифторпиридин-2-ил)метил]-3-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид



N,N-Диизопропилэтиламин (44 мкл, 250 ммоль) и пропилфосфоновой кислоты ангидрид (66 мкл, 50% в этилацетате, 110 мкмоль) добавляли в раствор 3-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-карбоновой кислоты (25.0 мг, 84.9 мкмоль) и 1-(3,5-дифторпиридин-2-ил)метанамина дигидрохлорида (24.0 мг, 110 мкмоль) в 1 мл ацетонитрила, и смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 1.5 ч реакционную смесь концентрировали на роторном испарителе и остаток растворяли в DMSO, фильтровали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (устройство: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100x30 мм; подвижная фракция А: вода, подвижная фракция В: ацетонитрил, подвижная фракция С: 2% аммиак в воде, подвижная фракция D: ацетонитрил/вода (80 об.%/20 об.%); общая скорость потока: 80 мл/мин; комнатная температура; длина волны: 200-400 нм, полный впрыск; профиль градиента:

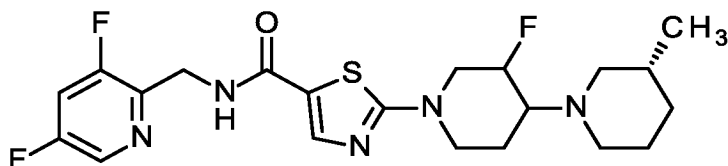
подвижная фракция А 0 - 2 мин 47 мл, подвижная фракция В 0 - 2 мин 23 мл, подвижная фракция А 2 - 10 мин от 47 мл до 23 мл и подвижная фракция В от 23 мл до 47 мл, 10 - 12 мин 0 мл подвижная фракция А и 70 мл подвижная фракция В. Постоянная скорость потока подвижной фракции С и подвижной фракции D 5 мл/мин в каждом случае за все время прохода). Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали. Получали 7.00 мг (чистота 100%, 20% от теоретического выхода) целевого соединения.

LC-MS (способ 1): $R_t = 0.96$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 421$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (600 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.780 (0.59), 0.786 (0.66), 0.813 (14.94), 0.824 (16.00), 0.841 (0.69), 0.847 (0.57), 1.370 (0.56), 1.377 (0.45), 1.391 (1.47), 1.411 (1.58), 1.431 (1.38), 1.437 (1.22), 1.457 (2.49), 1.472 (2.70), 1.493 (1.64), 1.498 (1.66), 1.510 (1.34), 1.516 (1.25), 1.522 (1.29), 1.527 (1.13), 1.567 (1.91), 1.583 (1.19), 1.588 (1.52), 1.618 (1.61), 1.639 (1.55), 1.744 (2.47), 1.760 (5.97), 1.778 (4.64), 2.040 (1.21), 2.055 (2.23), 2.074 (1.19), 2.449 (1.19), 2.467 (2.20), 2.487 (1.30), 2.732 (2.07), 2.746 (3.74), 2.763 (1.77), 2.931 (2.53), 2.949 (4.76), 2.969 (2.54), 3.905 (3.81), 3.927 (3.64), 4.586 (6.49), 4.596 (6.41), 7.930 (1.47), 7.934 (1.53), 7.949 (2.60), 7.962 (1.51), 7.966 (1.50), 8.476 (5.87), 8.479 (5.69), 9.631 (1.76), 9.641 (3.44), 9.651 (1.75).

Пример 50

diamix-N-[(3,5-Дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3R)-3'-фтор-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид



2-Бром-*N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид* (200 мг, 599 мкмоль) и *diamix-(3R)-3'-фтор-3-метил-1,4'-бипиперидин дигидрохлорид* (142 мг, 519 мкмоль) объединяли и перемешивали при 120°C в 1.2 мл раствора карбоната натрия (1.2 мл, 2.0 М, 2.4 ммоль) в течение 30 мин. Реакционную смесь затем концентрировали на роторном испарителе и остаток растворяли в DMSO, фильтровали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (устройство: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100x30 мм; подвижная фракция А: вода, подвижная фракция В: ацетонитрил, подвижная фракция С: 2% аммиак в воде, подвижная фракция D: ацетонитрил/вода (80 об.%/20 об.%); общая скорость потока: 80 мл/мин; комнатная температура; длина волны: 200-400 нм, полный впрыск; профиль градиента: подвижная фракция А 0 - 2 мин 55 мл, подвижная фракция В 0 - 2 мин 15 мл, подвижная фракция А 2 - 10 мин от 55 мл до 31 мл и подвижная фракция В от 15 мл до 39 мл, 10 - 12 мин 0 мл подвижная фракция А и 70 мл

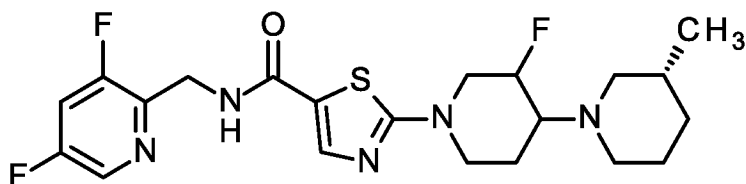
подвижная фракция В. Постоянная скорость потока подвижной фракции С и подвижной фракции D 5 мл/мин в каждом случае за все время прохода). Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали. Получали 192 мг (чистота 100%, 70% от теоретического выхода) целевого соединения.

LC-MS (способ 4): $R_t = 0.54$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 454 [M+H]^+$.

^1H -ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.807 (8.04), 0.818 (8.54), 0.823 (9.19), 0.833 (9.26), 0.845 (1.26), 0.851 (1.27), 0.865 (0.57), 0.872 (0.48), 1.375 (0.72), 1.396 (0.88), 1.425 (0.72), 1.513 (0.76), 1.524 (0.78), 1.550 (1.22), 1.572 (1.24), 1.578 (1.30), 1.600 (1.01), 1.624 (1.99), 1.639 (1.94), 1.647 (1.92), 1.795 (1.24), 1.817 (0.99), 1.923 (0.96), 1.932 (0.79), 1.940 (1.73), 1.948 (1.32), 1.958 (1.00), 1.964 (0.66), 2.226 (1.04), 2.245 (1.98), 2.264 (1.01), 2.424 (0.59), 2.653 (0.51), 2.730 (2.22), 2.744 (2.48), 2.801 (1.20), 2.813 (1.28), 3.129 (1.00), 3.134 (1.13), 3.154 (1.85), 3.169 (1.17), 3.214 (0.84), 3.226 (1.61), 3.235 (1.14), 3.247 (1.52), 3.261 (0.83), 3.286 (0.43), 3.705 (1.26), 3.726 (1.18), 4.117 (0.76), 4.123 (0.88), 4.136 (1.42), 4.144 (1.43), 4.156 (0.80), 4.162 (0.74), 4.527 (5.54), 4.536 (5.52), 4.691 (0.60), 4.698 (0.88), 4.705 (1.12), 4.713 (0.79), 4.719 (0.57), 4.773 (0.59), 4.779 (0.81), 4.787 (1.13), 4.794 (0.85), 4.801 (0.57), 7.844 (16.00), 7.899 (1.65), 7.903 (1.77), 7.916 (2.25), 7.918 (2.38), 7.931 (1.68), 7.935 (1.72), 8.468 (6.33), 8.472 (6.30), 8.754 (1.79), 8.764 (3.76), 8.773 (1.86).

Пример 51

ent-N-[(3,5-Дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3*R*)-3'-фтор-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид (энантиомер 1)



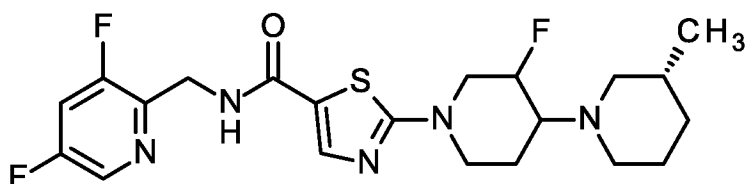
190 мг *diamix-N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3*R*)-3'-фтор-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид разделяли на стереоизомеры посредством хиральной HPLC (препаративная ВЭЖХ: колонка Daicel® Chiralpak IA, 5 мкм, 250 x 20 мм; подвижная фракция: 100% этанол + 0.2% диэтиламин; скорость потока 20 мл/мин; температура 60°C, обнаружение: 220 нм). Стереоизомер, имеющий время удерживания 7.873 мин (HPLC: колонка Daicel® Chiralpak IE 5 мкм, скорость потока 1 мл/мин; подвижная фракция: 100% этанол + 0.2% диэтиламин; температура 60°C; обнаружение: 220 нм), собирали. Посредством удаления растворителей получали 88 мг (99% ee) указанного в названии соединения.

LC-MS (способ 1): $R_t = 0.93$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 454 [M+H]^+$.

¹H.ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: δ 8.72 (t, 1H), 8.47 (d, 1H), 7.94-7.89 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 5.10 (d, 1H), 4.53 (d, 2H), 4.18 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.32 (dd, 1H), 3.18-3.11 (m, 1H), 2.82 (m, 2H), 2.70-2.57 (m, 1H), 2.20-2.14 (m, 1H), 1.94-1.83 (m, 2H), 1.70-1.51 (m, 4H), 1.43-1.33 (m, 1H), 0.88-0.78 (m, 1H), 0.82 (d, 3H).

Пример 52

ent-N-[(3,5-Дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3*R*)-3'-фтор-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид (энантиомер 2)



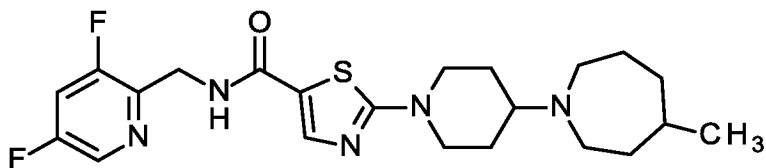
190 мг *diamix-N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3*R*)-3'-фтор-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамида разделяли на стереоизомеры посредством хиральной HPLC (препаративная ВЭЖХ: колонка Daicel® Chiralpak IA, 5 мкм, 250 x 20 мм; подвижная фракция: 100% этанол + 0.2% диэтиламин; скорость потока 20 мл/мин; температура 60°C, обнаружение: 220 нм). Стереоизомер, имеющий время удерживания 10.179 мин (HPLC: колонка Daicel® Chiralpak IE 5 мкм, скорость потока 1 мл/мин; подвижная фракция: 100% этанол + 0.2% диэтиламин; температура 60°C; обнаружение: 220 нм), собирали. Посредством удаления растворителей получали 91 мг (99% ee) указанного в названии соединения.

LC-MS (способ 1): R_t = 0.93 мин; MS (ESIpos): m/z = 454 $[M+H]^+$.

¹H.ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: δ 8.72 (t, 1H), 8.47 (d, 1H), 7.94-7.89 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 5.10 (d, 1H), 4.53 (d, 2H), 4.18 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.32 (dd, 1H), 3.19-3.12 (m, 1H), 2.82 (d br, 2H), 2.70-2.57 (m, 1H), 2.21-2.15 (m, 1H), 1.94-1.84 (m, 2H), 1.70-1.56 (m, 3H), 1.53-1.38 (m, 2H), 0.88-0.78 (m, 1H), 0.81 (d, 3H).

Пример 53

rac-N-[(3,5-Дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[4-(4-метилазепан-1-ил)пиперидин-1-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид



N,N-Диизопропилэтиламин (49 мкл, 280 мкмоль) и уксусную кислоту (9.7 мкл, 170 мкмоль) добавляли последовательно в раствор *N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-(4-оксопиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамида (50.0 мг, 142 мкмоль) и *rac*-4-

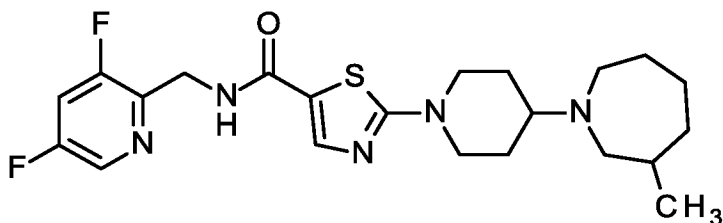
метилазепана (32.1 мг, 284 мкмоль) в 2.5 мл дихлорметана, и смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Затем, триацетоксиборгидрид натрия (45.1 мг, 213 мкмоль) добавляли и перемешивание смеси при комнатной температуре продолжали. Через 2 ч насыщ. раствор NaHCO_3 добавляли и реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу концентрировали на роторном испарителе и остаток растворяли в DMSO и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (устройство: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100x30 мм; подвижная фракция А: вода, подвижная фракция В: ацетонитрил, подвижная фракция С: 2% аммиак в воде, подвижная фракция D: ацетонитрил/вода (80 об.%/20 об.%); общая скорость потока: 80 мл/мин; комнатная температура; длина волны: 200-400 нм, полный впрыск; профиль градиента: подвижная фракция А 0 - 2 мин 47 мл, подвижная фракция В 0 - 2 мин 23 мл, подвижная фракция А 2 - 10 мин от 47 мл до 23 мл и подвижная фракция В от 23 мл до 47 мл, 10 - 12 мин 0 мл подвижная фракция А и 70 мл подвижная фракция В. Постоянная скорость потока подвижной фракции С и подвижной фракции D 5 мл/мин в каждом случае за все время прохода). Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали. Получали 43.0 мг (100% чистота, 67% от теоретического выхода) указанного в названии соединения.

LC-MS (способ 1): $R_t = 0.98$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 450$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H -ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.874 (16.00), 0.886 (15.94), 1.166 (1.35), 1.173 (2.14), 1.180 (1.44), 1.189 (2.16), 1.195 (1.69), 1.206 (1.49), 1.223 (2.09), 1.240 (2.28), 1.257 (1.07), 1.262 (0.94), 1.417 (1.40), 1.431 (3.73), 1.438 (3.97), 1.451 (4.78), 1.457 (4.63), 1.471 (3.48), 1.478 (2.98), 1.491 (1.13), 1.499 (0.91), 1.566 (1.97), 1.572 (1.71), 1.590 (2.05), 1.609 (1.83), 1.632 (4.40), 1.642 (4.13), 1.649 (3.78), 1.727 (2.59), 1.747 (4.36), 1.766 (2.28), 2.519 (3.82), 2.525 (2.88), 2.567 (1.76), 2.574 (1.84), 2.588 (3.16), 2.594 (2.42), 2.603 (2.38), 2.610 (2.22), 2.636 (3.23), 2.645 (6.11), 2.653 (6.12), 2.664 (4.76), 2.675 (3.65), 2.684 (1.53), 3.020 (3.04), 3.038 (5.45), 3.059 (3.16), 3.327 (0.99), 3.921 (4.02), 3.941 (3.84), 4.523 (7.77), 4.532 (7.71), 7.819 (13.98), 7.877 (1.85), 7.881 (1.92), 7.895 (3.21), 7.897 (3.22), 7.909 (1.86), 7.913 (1.83), 8.458 (6.41), 8.462 (6.13), 8.662 (2.36), 8.671 (4.40), 8.680 (2.29).

Пример 54

rac-N-[(3,5-Дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[4-(3-метилазепан-1-ил)пиперидин-1-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид



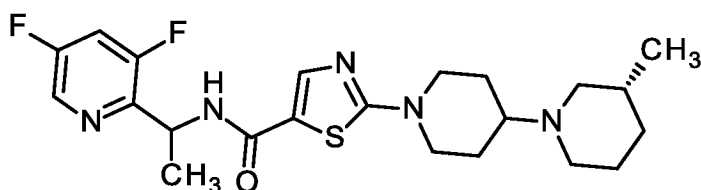
N,N-Диизопропилэтиламин (49 мкл, 280 мкмоль) и уксусную кислоту (9.7 мкл, 170 мкмоль) добавляли последовательно в раствор *N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-(4-оксопиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамида (50.0 мг, 142 мкмоль) и *rac*-3-метилазепан гидрохлорида (42.5 мг, 284 мкмоль) в 2.5 мл дихлорметана, и смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Затем, триацетоксиборгидрид натрия (45.1 мг, 213 мкмоль) добавляли и перемешивание смеси при комнатной температуре продолжали. После того, как 2 ч насыщ. раствор NaHCO_3 добавляли и реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу концентрировали на роторном испарителе и остаток растворяли в DMSO и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (устройство: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100x30 мм; подвижная фракция А: вода, подвижная фракция В: ацетонитрил, подвижная фракция С: 2% аммиак в воде, подвижная фракция D: ацетонитрил/вода (80 об.%/20 об.%); общая скорость потока: 80 мл/мин; комнатная температура; длина волны: 200-400 нм, полный впрыск; профиль градиента: подвижная фракция А 0 - 2 мин 47 мл, подвижная фракция В 0 - 2 мин 23 мл, подвижная фракция А 2 - 10 мин от 47 мл до 23 мл и подвижная фракция В от 23 мл до 47 мл, 10 - 12 мин 0 мл подвижная фракция А и 70 мл подвижная фракция В. Постоянная скорость потока подвижной фракции С и подвижной фракции D 5 мл/мин в каждом случае за все время прохода). Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали. Получали 40.0 мг (чистота 100%, 63% от теоретического выхода) целевого соединения.

LC-MS (способ 1): $R_t = 0.97$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 450$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H -ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ [ppm]: 0.813 (15.55), 0.823 (16.00), 1.127 (0.63), 1.144 (1.47), 1.151 (1.29), 1.168 (1.44), 1.409 (0.90), 1.422 (3.44), 1.428 (3.08), 1.440 (5.99), 1.449 (4.90), 1.461 (3.41), 1.468 (2.80), 1.481 (1.05), 1.561 (1.44), 1.573 (1.70), 1.589 (0.97), 1.610 (3.22), 1.629 (4.80), 1.637 (3.85), 1.648 (2.15), 1.738 (3.86), 1.757 (3.39), 2.188 (2.20), 2.202 (2.24), 2.210 (2.45), 2.224 (2.31), 2.569 (0.93), 2.578 (1.13), 2.591 (2.08), 2.600 (2.09), 2.609 (1.71), 2.630 (1.60), 2.639 (4.89), 2.644 (4.73), 2.660 (4.71), 2.664 (4.78), 2.683 (1.26), 3.018 (2.77), 3.035 (5.01), 3.039 (4.91), 3.056 (2.76), 3.256 (0.45), 3.933 (3.56), 3.953 (3.40), 4.524 (7.13), 4.533 (7.07), 7.819 (13.92), 7.880 (1.63), 7.883 (1.71), 7.896 (2.87), 7.899 (2.96), 7.911 (1.68), 7.915 (1.70), 8.460 (6.36), 8.463 (6.29), 8.662 (2.12), 8.672 (4.27), 8.681 (2.16).

Пример 55

diamix-N-[1-(3,5-Дифторпиридин-2-ил)этил]-2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид



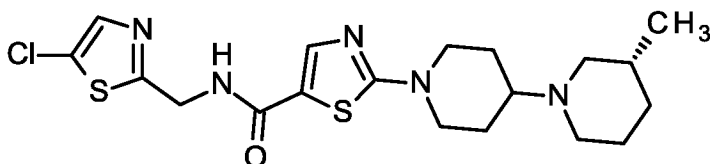
N,N-Диизопропилэтиламин (182 мкл, 105 мкмоль) и пропилфосфоновой кислоты ангидрид (86 мкл, 50% в этилацетате, 290 мкмоль) добавляли в раствор 2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоновой кислоты дигидрохлорида (100 мг, 262 мкмоль) и *rac*-1-(3,5-дифторпиридин-2-ил)этанамин (45.5 мг, 288 мкмоль) в 5 мл ацетонитрила, и смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Реакционную смесь концентрировали на роторном испарителе и остаток растворяли в DMSO, фильтровали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (устройство: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100x30 мм; подвижная фракция А: вода, подвижная фракция В: ацетонитрил, подвижная фракция С: 2% аммиак в воде, подвижная фракция D: ацетонитрил/вода (80 об.%/20 об.%); общая скорость потока: 80 мл/мин; комнатная температура; длина волны: 200-400 нм, полный впрыск; профиль градиента: подвижная фракция А 0 - 2 мин 47 мл, подвижная фракция В 0 - 2 мин 23 мл, подвижная фракция А 2 - 10 мин от 47 мл до 23 мл и подвижная фракция В от 23 мл до 47 мл, 10 - 12 мин 0 мл подвижная фракция А и 70 мл подвижная фракция В. Постоянная скорость потока подвижной фракции С и подвижной фракции D 5 мл/мин в каждом случае за все время прохода). Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали. Получали 12.0 мг (чистота 100%, 10% от теоретического выхода) целевого соединения.

LC-MS (способ 1): $R_t = 1.02$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 450 [M+H]^+$.

^1H -ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.788 (0.72), 0.811 (14.96), 0.822 (16.00), 0.843 (0.68), 1.389 (1.55), 1.409 (1.64), 1.440 (14.70), 1.452 (14.49), 1.480 (2.90), 1.502 (2.05), 1.564 (1.99), 1.586 (1.51), 1.615 (1.65), 1.636 (1.56), 1.735 (1.85), 1.753 (4.97), 1.779 (3.32), 2.032 (1.18), 2.049 (2.19), 2.069 (1.17), 2.423 (0.65), 2.466 (1.28), 2.653 (0.49), 2.716 (2.04), 2.731 (3.74), 2.748 (1.88), 3.015 (2.36), 3.036 (4.36), 3.057 (2.38), 3.224 (0.42), 3.249 (0.65), 3.316 (0.89), 3.913 (2.65), 5.317 (0.57), 5.329 (2.00), 5.341 (3.01), 5.353 (1.96), 7.861 (1.44), 7.876 (2.73), 7.893 (1.49), 7.912 (11.30), 8.468 (5.59), 8.531 (3.80), 8.543 (3.75).

Пример 56

N-[(5-Хлор-1,3-тиазол-2-ил)метил]-2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид



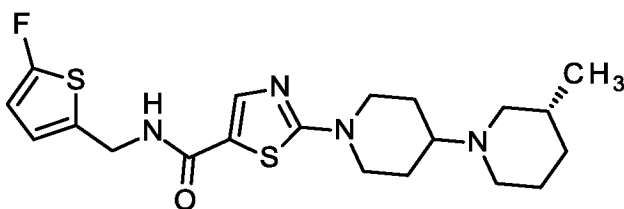
N,N-Диизопропилэтиламин (230 мкл, 1.3 ммоль) и пропилфосфоновой кислоты ангидрид (86 мкл, 50% в этилацетате, 290 мкмоль) добавляли в раствор 2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоновой кислоты дигидрохлорида (100 мг, 262 мкмоль) и 1-(5-хлор-1,3-тиазол-2-ил)метанамин гидрохлорида (53.2 мг, 288 мкмоль) в 5 мл ацетонитрила, и смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Реакционную смесь концентрировали на роторном испарителе и остаток растворяли в DMSO, фильтровали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (устройство: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100x30 мм; подвижная фракция А: вода, подвижная фракция В: ацетонитрил, подвижная фракция С: 2% аммиак в воде, подвижная фракция D: ацетонитрил/вода (80 об.%/20 об.%); общая скорость потока: 80 мл/мин; комнатная температура; длина волны: 200-400 нм, полный впрыск; профиль градиента: подвижная фракция А 0 - 2 мин 47 мл, подвижная фракция В 0 - 2 мин 23 мл, подвижная фракция А 2 - 10 мин от 47 мл до 23 мл и подвижная фракция В от 23 мл до 47 мл, 10 - 12 мин 0 мл подвижная фракция А и 70 мл подвижная фракция В. Постоянная скорость потока подвижной фракции С и подвижной фракции D 5 мл/мин в каждом случае за все время прохода). Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали. Получали 14.0 мг (чистота 100%, 12% от теоретического выхода) целевого соединения.

LC-MS (способ 1): $R_t = 1.00$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 440 [M+H]^+$.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.149 (0.78), 0.146 (0.87), 0.811 (14.60), 0.827 (16.00), 1.475 (2.13), 1.498 (2.88), 1.605 (1.71), 1.729 (1.52), 1.756 (3.69), 1.802 (2.53), 2.051 (1.90), 2.366 (1.52), 2.710 (2.65), 3.041 (2.14), 3.067 (3.51), 3.098 (1.95), 3.937 (2.72), 3.966 (2.56), 4.573 (8.03), 4.588 (7.85), 7.731 (15.89), 7.837 (15.31), 9.094 (1.71), 9.108 (3.31), 9.122 (1.68).

Пример 57

N-[(5-Фтор-2-тиенил)метил]-2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид



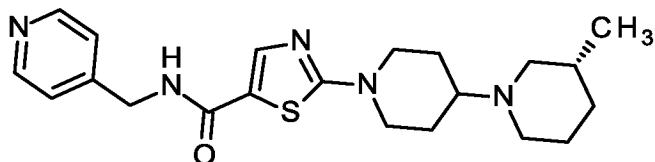
N,N-Диизопропилэтиламин (180 мкл, 1.0 ммоль) и пропилфосфоновой кислоты ангидрид (86 мкл, 50% в этилацетате, 290 мкмоль) добавляли в раствор 2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоновой кислоты дигидрохлорида (100 мг, 262 мкмоль) и 1-(5-фтор-2-тиенил)метанамин (37.7 мг, 288 мкмоль) в 5 мл ацетонитрила, и смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Реакционную смесь концентрировали на роторном испарителе и остаток растворяли в DMSO, фильтровали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (устройство: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100x30 мм; подвижная фракция А: вода, подвижная фракция В: ацетонитрил, подвижная фракция С: 2% аммиак в воде, подвижная фракция D: ацетонитрил/вода (80 об.%/20 об.%); общая скорость потока: 80 мл/мин; комнатная температура; длина волны: 200-400 нм, полный впрыск; профиль градиента: подвижная фракция А 0 - 2 мин 47 мл, подвижная фракция В 0 - 2 мин 23 мл, подвижная фракция А 2 - 10 мин от 47 мл до 23 мл и подвижная фракция В от 23 мл до 47 мл, 10 - 12 мин 0 мл подвижная фракция А и 70 мл подвижная фракция В. Постоянная скорость потока подвижной фракции С и подвижной фракции D 5 мл/мин в каждом случае за все время прохода). Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали. Получали 12.0 мг (чистота 100%, 11% от теоретического выхода) целевого соединения.

LC-MS (способ 1): $R_t = 1.09$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 423$ $[M+H]^+$.

^1H -ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.783 (0.52), 0.790 (0.59), 0.813 (15.03), 0.824 (16.00), 0.843 (0.57), 0.850 (0.47), 1.370 (0.50), 1.391 (1.25), 1.411 (1.35), 1.431 (0.57), 1.454 (0.72), 1.474 (1.98), 1.494 (2.47), 1.511 (1.80), 1.529 (0.96), 1.540 (0.58), 1.565 (1.59), 1.571 (1.23), 1.582 (0.96), 1.587 (1.28), 1.616 (1.32), 1.637 (1.24), 1.737 (1.79), 1.754 (3.23), 1.771 (4.08), 1.788 (2.51), 2.036 (1.05), 2.050 (1.91), 2.054 (1.88), 2.069 (1.04), 2.471 (1.13), 2.477 (0.78), 2.722 (1.66), 2.734 (3.05), 2.752 (1.45), 3.031 (1.84), 3.035 (2.16), 3.052 (3.73), 3.055 (3.70), 3.072 (2.12), 3.077 (1.85), 3.257 (0.59), 3.278 (0.99), 3.927 (2.78), 3.948 (2.65), 4.394 (4.22), 4.398 (4.54), 4.404 (4.54), 4.408 (4.29), 6.512 (3.08), 6.516 (3.37), 6.518 (3.69), 6.522 (3.52), 6.660 (2.25), 6.666 (4.14), 6.672 (2.16), 7.780 (13.01), 8.786 (1.58), 8.796 (3.27), 8.806 (1.66).

Пример 58

2-[(3*R*)-3-Метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-*N*-(пиридин-4-илметил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид



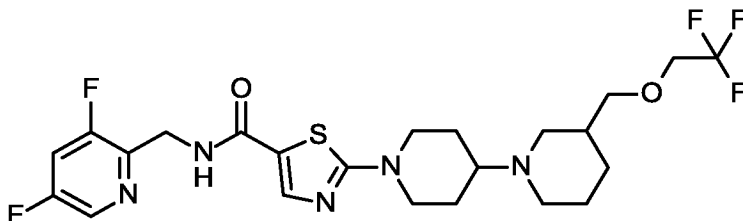
N,N-Диизопропилэтиламин (180 мкл, 1.0 ммоль) и пропилфосфоновой кислоты ангидрид (86 мкл, 50% в этилацетате, 290 мкмоль) добавляли в раствор 2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоновой кислоты дигидрохлорида (100 мг, 262 мкмоль) и 1-(пиридин-4-ил)метанамина (31.1 мг, 288 мкмоль) в 5 мл ацетонитрила, и смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Реакционную смесь концентрировали на роторном испарителе и остаток растворяли в DMSO, фильтровали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (устройство: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100x30 мм; подвижная фракция А: вода, подвижная фракция В: ацетонитрил, подвижная фракция С: 2% аммиак в воде, подвижная фракция D: ацетонитрил/вода (80 об.%/20 об.%); общая скорость потока: 80 мл/мин; комнатная температура; длина волны: 200-400 нм, полный впрыск; профиль градиента: подвижная фракция А 0 - 2 мин 55 мл, подвижная фракция В 0 - 2 мин 15 мл, подвижная фракция А 2 - 10 мин от 55 мл до 31 мл и подвижная фракция В от 15 мл до 39 мл, 10 - 12 мин 0 мл подвижная фракция А и 70 мл подвижная фракция В. Постоянная скорость потока подвижной фракции С и подвижной фракции D 5 мл/мин в каждом случае за все время прохода). Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали. Получали 7.00 мг (чистота 100%, 7% от теоретического выхода) целевого соединения.

LC-MS (способ 1): $R_t = 0.48$ мин; MS (ESI^{neg}): $m/z = 398$ [M-H]⁻.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0.776 (0.54), 0.796 (1.55), 0.812 (14.81), 0.828 (16.00), 0.855 (0.65), 0.865 (0.55), 0.950 (1.20), 0.966 (1.16), 1.356 (0.44), 1.387 (1.16), 1.417 (1.35), 1.446 (1.24), 1.474 (2.25), 1.499 (2.83), 1.525 (1.95), 1.534 (1.73), 1.563 (1.86), 1.604 (1.82), 1.645 (1.30), 1.731 (1.87), 1.758 (4.55), 1.783 (2.68), 1.796 (2.56), 2.030 (1.05), 2.052 (1.88), 2.058 (1.85), 2.080 (1.06), 2.366 (0.57), 2.473 (1.30), 2.725 (2.30), 2.741 (2.70), 3.031 (2.07), 3.057 (3.71), 3.088 (2.13), 3.932 (2.97), 3.965 (2.79), 4.401 (6.43), 4.416 (6.43), 7.269 (4.34), 7.280 (4.58), 7.849 (13.88), 8.505 (1.83), 8.800 (1.58), 8.815 (3.27), 8.830 (1.59).

Пример 59

rac-N-[(3,5-Дифторпиридин-2-ил)метил]-2-{3-[(2,2,2-трифторэтокси)метил][1,4'-бипиперидин]-1'-ил}-1,3-тиазол-5-карбоксамид



2-Бром-N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид (118 мг, 353 мкмоль) и *rac*-3-[(2,2,2-трифторэтокси)метил]-1,4'-бипиперидин дигидрохлорид (164 мг,

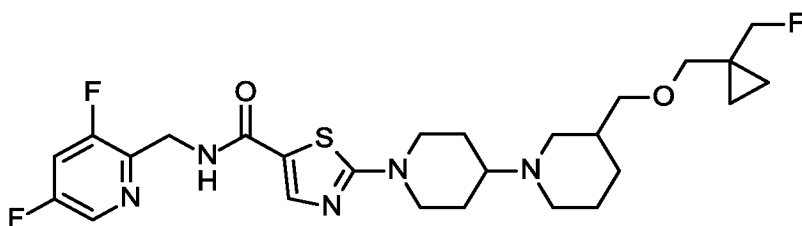
чистота 75%, 348 мкмоль) объединяли и перемешивали при 120°C в 2 мл раствора карбоната натрия (2 мл, 2.0 М, 4 ммоль) в течение 1 ч. Реакционную смесь затем разбавляли водой и экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу сушили над Na₂SO₄, Осушитель отфильтровывали и фильтрат концентрировали на роторном испарителе. Остаток растворяли в DMSO и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (устройство: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100x30 мм; подвижная фракция А: вода, подвижная фракция В: ацетонитрил, подвижная фракция С: 2% аммиак в воде, подвижная фракция D: ацетонитрил/вода (80 об.%/20 об.%); общая скорость потока: 80 мл/мин; комнатная температура; длина волны 200-400 нм, полный впрыск; профиль градиента: подвижная фракция А 0 - 2 мин 47 мл, подвижная фракция В 0 - 2 мин 23 мл, подвижная фракция А 2 - 10 мин от 47 мл до 23 мл и подвижная фракция В от 23 мл до 47 мл, 10 - 12 мин 0 мл подвижная фракция А и 70 мл подвижная фракция В. Постоянная скорость потока подвижной фракции С и подвижной фракции D 5 мл/мин в каждом случае за все время прохода). Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали. Получали 56.0 мг (чистота 100%, 30% от теоретического выхода) целевого соединения.

LC-MS (способ 5): R_t = 1.64 мин; MS (ESIpos): m/z = 534 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0.937 (0.65), 0.955 (1.56), 0.970 (1.59), 0.988 (0.67), 1.381 (0.58), 1.402 (1.31), 1.420 (1.45), 1.431 (1.19), 1.439 (1.22), 1.452 (2.08), 1.458 (1.80), 1.465 (1.92), 1.471 (3.02), 1.478 (1.98), 1.485 (1.91), 1.492 (2.15), 1.505 (0.81), 1.512 (0.59), 1.589 (3.51), 1.605 (3.09), 1.767 (4.45), 1.952 (1.98), 1.969 (3.12), 1.986 (1.74), 2.133 (1.36), 2.148 (2.51), 2.166 (1.33), 2.513 (2.55), 2.689 (1.93), 2.707 (1.83), 2.776 (2.08), 2.791 (2.00), 3.029 (2.57), 3.049 (4.90), 3.070 (2.56), 3.425 (0.45), 3.443 (7.66), 3.454 (8.96), 3.925 (3.82), 3.947 (3.63), 3.976 (3.33), 3.992 (9.56), 4.008 (9.29), 4.023 (3.00), 4.525 (7.17), 4.534 (7.14), 7.824 (16.00), 7.877 (1.74), 7.881 (1.86), 7.897 (2.97), 7.909 (1.76), 7.913 (1.81), 8.458 (6.85), 8.462 (6.81), 8.666 (2.27), 8.676 (4.58), 8.685 (2.26).

Пример 60

rac-N-[(3,5-Дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[3-({[1-(фторметил)циклопропил]метокси}метил)[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид



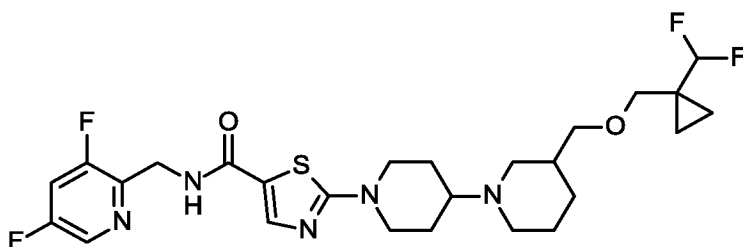
2-Бром-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксаимид (75.5 мг, 226 мкмоль) и *rac*-3-({[1-(фторметил)циклопропил]метокси}метил)-1,4'-бипиперидин дигидрохлорид (133 мг) объединяли и перемешивали при 120°C в 2 мл раствора карбоната натрия (2 мл, 2.0 М, 4 ммоль) в течение 1 ч. Реакционную смесь затем разбавляли водой и экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу сушили над Na₂SO₄, Осушитель отфильтровывали и фильтрат концентрировали на ротормном испарителе. Остаток растворяли в DMSO и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (устройство: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100x30 мм; подвижная фракция А: вода, подвижная фракция В: ацетонитрил, подвижная фракция С: 2% аммиак в воде, подвижная фракция D: ацетонитрил/вода (80 об.%/20 об.%); общая скорость потока: 80 мл/мин; комнатная температура; длина волны 200-400 нм, полный впрыск; профиль градиента: подвижная фракция А 0 - 2 мин 47 мл, подвижная фракция В 0 - 2 мин 23 мл, подвижная фракция А 2 - 10 мин от 47 мл до 23 мл и подвижная фракция В от 23 мл до 47 мл, 10 - 12 мин 0 мл подвижная фракция А и 70 мл подвижная фракция В. Постоянная скорость потока подвижной фракции С и подвижной фракции D 5 мл/мин в каждом случае за все время прохода). Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали. Получали 10.5 мг (чистота 100%, 9% от теоретического выхода) целевого соединения.

LC-MS (способ 5): R_t = 1.65 мин; MS (ESIpos): m/z = 538 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0.500 (0.62), 0.507 (0.85), 0.526 (0.86), 0.531 (1.03), 1.601 (0.40), 3.051 (0.52), 3.242 (1.08), 3.253 (1.11), 3.279 (2.71), 3.289 (16.00), 3.923 (0.41), 3.943 (0.40), 4.219 (0.96), 4.301 (0.97), 4.524 (0.77), 4.533 (0.76), 7.824 (1.56), 8.459 (0.67), 8.463 (0.68), 8.675 (0.48).

Пример 61

rac-2-[3-({[1-(Дифторметил)циклопропил]метокси}метил)[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксаимид



2-Бром-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксаимид (100 мг, 300 мкмоль) и *rac*-3-({[1-(дифторметил)циклопропил]метокси}метил)-1,4'-бипиперидин дигидрохлорид (112 мг) объединяли и перемешивали при 120°C в 2 мл раствора карбоната натрия (2 мл, 2.0 М, 4 ммоль) в течение 1 ч. Реакционную смесь затем разбавляли водой и экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу сушили над Na₂SO₄, Осушитель

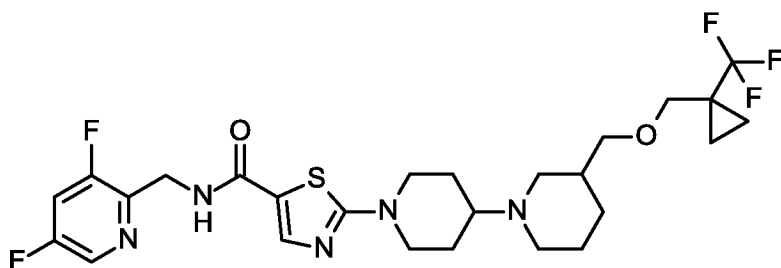
отфильтровывали и фильтрат концентрировали на роторном испарителе. Остаток растворяли в DMSO и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (устройство: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100x30 мм; подвижная фракция А: вода, подвижная фракция В: ацетонитрил, подвижная фракция С: 2% аммиак в воде, подвижная фракция D: ацетонитрил/вода (80 об.%/20 об.%); общая скорость потока: 80 мл/мин; комнатная температура; длина волны 200-400 нм, полный впрыск; профиль градиента: подвижная фракция А 0 - 2 мин 47 мл, подвижная фракция В 0 - 2 мин 23 мл, подвижная фракция А 2 - 10 мин от 47 мл до 23 мл и подвижная фракция В от 23 мл до 47 мл, 10 - 12 мин 0 мл подвижная фракция А и 70 мл подвижная фракция В. Постоянная скорость потока подвижной фракции С и подвижной фракции D 5 мл/мин в каждом случае за все время прохода). Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали. Получали 49.8 мг (чистота 100%, 30% от теоретического выхода) целевого соединения.

LC-MS (способ 5): $R_t = 1.71$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 556$ $[M+H]^+$.

^1H -ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.608 (6.75), 0.611 (6.72), 0.725 (3.50), 0.733 (9.17), 0.735 (8.79), 0.743 (2.54), 0.904 (0.57), 0.921 (1.21), 0.936 (1.35), 0.955 (0.59), 1.372 (0.53), 1.391 (1.17), 1.411 (1.22), 1.437 (0.65), 1.444 (0.72), 1.456 (1.67), 1.466 (1.85), 1.476 (2.47), 1.485 (1.95), 1.496 (1.74), 1.515 (0.52), 1.587 (2.51), 1.592 (2.61), 1.599 (2.32), 1.722 (1.44), 1.739 (1.01), 1.759 (2.61), 1.781 (2.25), 1.909 (1.70), 1.926 (2.76), 1.943 (1.48), 2.109 (1.17), 2.125 (2.16), 2.142 (1.16), 2.486 (1.43), 2.522 (1.19), 2.699 (1.73), 2.718 (1.60), 2.791 (1.81), 2.806 (1.75), 3.029 (2.22), 3.050 (4.07), 3.071 (2.19), 3.237 (7.84), 3.248 (8.49), 3.384 (0.66), 3.403 (16.00), 3.422 (0.65), 3.922 (3.21), 3.943 (3.05), 4.524 (6.21), 4.533 (6.24), 5.805 (2.61), 5.901 (5.22), 5.996 (2.47), 7.824 (12.56), 7.878 (1.45), 7.882 (1.55), 7.897 (2.60), 7.910 (1.53), 7.914 (1.57), 8.458 (5.72), 8.462 (5.73), 8.666 (1.94), 8.675 (3.99), 8.684 (2.01).

Пример 62

rac-N-[(3,5-Дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[3-({[1-(трифторметил)циклопропил]метокси}метил)[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид



2-Бром-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид (110 мг, 329 мкмоль) и *rac*-3-({[1-(трифторметил)циклопропил]метокси}метил)-1,4'-бипиперидин

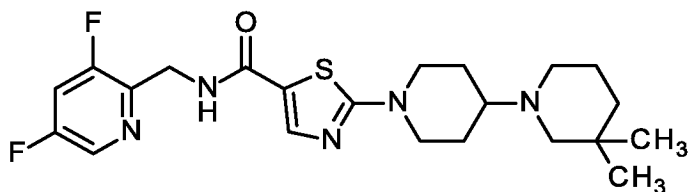
дигидрохлорид (129 мг) объединяли и перемешивали при 120°C в 2 мл раствора карбоната натрия (2 мл, 2.0 М, 4 ммоль) в течение 1 ч. Реакционную смесь затем разбавляли водой и экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу сушили над Na₂SO₄, Осушитель отфильтровывали и фильтрат концентрировали на роторном испарителе. Остаток растворяли в DMSO и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (устройство: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100x30 мм; подвижная фракция А: вода, подвижная фракция В: ацетонитрил, подвижная фракция С: 2% аммиак в воде, подвижная фракция D: ацетонитрил/вода (80 об.%/20 об.%); общая скорость потока: 80 мл/мин; комнатная температура; длина волны 200-400 нм, полный впрыск; профиль градиента: подвижная фракция А 0 - 2 мин 47 мл, подвижная фракция В 0 - 2 мин 23 мл, подвижная фракция А 2 - 10 мин от 47 мл до 23 мл и подвижная фракция В от 23 мл до 47 мл, 10 - 12 мин 0 мл подвижная фракция А и 70 мл подвижная фракция В. Постоянная скорость потока подвижной фракции С и подвижной фракции D 5 мл/мин в каждом случае за все время прохода). Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали. Получали 56.0 мг (чистота 100%, 30% от теоретического выхода) целевого соединения.

LC-MS (способ 5): R_t = 1.78 мин; MS (ESIpos): m/z = 574 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0.808 (7.29), 0.908 (0.91), 0.926 (1.41), 0.934 (3.81), 0.942 (9.64), 0.953 (2.74), 1.393 (1.17), 1.411 (1.23), 1.432 (0.90), 1.440 (0.99), 1.452 (1.48), 1.460 (2.20), 1.470 (2.07), 1.480 (2.36), 1.500 (0.99), 1.584 (2.93), 1.600 (2.53), 1.721 (1.36), 1.757 (2.85), 1.779 (2.43), 1.907 (1.65), 1.925 (2.68), 1.941 (1.46), 2.110 (1.18), 2.125 (2.13), 2.144 (1.12), 2.482 (1.29), 2.519 (1.31), 2.699 (1.69), 2.717 (1.59), 2.788 (1.78), 2.804 (1.71), 3.031 (2.12), 3.052 (3.86), 3.073 (2.08), 3.233 (0.60), 3.252 (5.22), 3.262 (7.02), 3.456 (0.42), 3.475 (16.00), 3.495 (0.43), 3.920 (3.15), 3.942 (3.00), 4.524 (6.08), 4.533 (6.04), 7.824 (11.55), 7.879 (1.35), 7.883 (1.50), 7.897 (2.52), 7.911 (1.45), 7.914 (1.45), 8.459 (5.46), 8.462 (5.45), 8.666 (1.84), 8.675 (3.81), 8.685 (1.89).

Пример 63

N-[(3,5-Дифторпиридин-2-ил)метил]-2-(3,3-диметил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид



2-Бром-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид (50.0 мг, 150 мкмоль) и 3,3-диметил-1,4'-бипиперидин дигидрохлорид (52.3 мг) изначально загружали в 1 мл воды. Карбонат натрия (63.4 мг, 599 мкмоль) добавляли и смесь перемешивали при

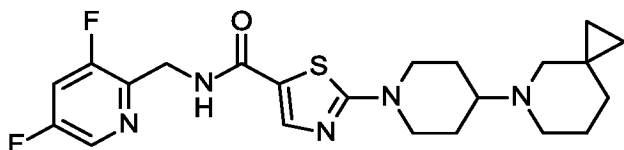
120°C в течение 1 ч. Реакционную смесь затем разбавляли водой и экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу сушили над Na₂SO₄, Осушитель отфильтровывали и фильтрат концентрировали на роторном испарителе. Остаток растворяли в DMSO и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (устройство: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100x30 мм; подвижная фракция А: вода, подвижная фракция В: ацетонитрил, подвижная фракция С: 2% аммиак в воде, подвижная фракция D: ацетонитрил/вода (80 об.%/20 об.%); общая скорость потока: 80 мл/мин; комнатная температура; длина волны 200-400 нм, полный впрыск; профиль градиента: подвижная фракция А 0 - 2 мин 39 мл, подвижная фракция В 0 - 2 мин 31 мл, подвижная фракция А 2 - 10 мин от 39 мл до 15 мл и подвижная фракция В от 31 мл до 55 мл, 10 - 12 мин 0 мл подвижная фракция А и 70 мл подвижная фракция В. Постоянная скорость потока подвижной фракции С и подвижной фракции D 5 мл/мин в каждом случае за все время прохода). Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали. Получали 37.0 мг (чистота 100%, 55% от теоретического выхода) целевого соединения.

LC-MS (способ 1): R_t = 0.95 мин; MS (ESIpos): m/z = 450 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0.882 (16.00), 1.150 (0.79), 1.160 (1.14), 1.170 (0.89), 1.468 (1.40), 1.479 (1.32), 1.488 (1.33), 1.729 (0.86), 1.747 (0.73), 2.097 (2.01), 2.392 (0.76), 2.473 (0.61), 3.034 (0.54), 3.038 (0.63), 3.056 (1.10), 3.076 (0.63), 3.080 (0.54), 3.902 (0.87), 3.923 (0.82), 4.520 (1.58), 4.529 (1.56), 7.826 (3.86), 7.894 (0.42), 7.898 (0.44), 7.911 (0.63), 7.913 (0.67), 7.926 (0.43), 7.930 (0.43), 8.464 (1.64), 8.468 (1.59), 8.699 (0.51), 8.709 (1.03), 8.719 (0.50).

Пример 64

2-[4-(5-Азаспиро[2.5]октан-5-ил)пиперидин-1-ил]-N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид



2-Бром-N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид (200 мг, 599 мкмоль) и 5-(пиперидин-4-ил)-5-азаспиро[2.5]октан дигидрохлорид (180 мг) изначально загружали в 2 мл воды. Карбонат натрия (254 мг, 2.39 ммоль) добавляли и смесь перемешивали при 120°C в течение 1 ч. Реакционную смесь затем разбавляли водой и экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу сушили над Na₂SO₄, Осушитель отфильтровывали и фильтрат концентрировали на роторном испарителе. Остаток растворяли в DMSO и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (устройство: Waters

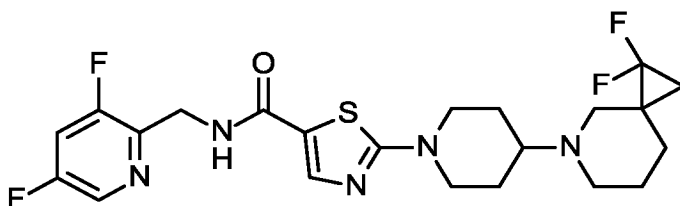
Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100x30 мм; подвижная фракция А: вода, подвижная фракция В: ацетонитрил, подвижная фракция С: 2% аммиак в воде, подвижная фракция D: ацетонитрил/вода (80 об.%/20 об.%); общая скорость потока: 80 мл/мин; комнатная температура; длина волны 200-400 нм, полный впрыск; профиль градиента: подвижная фракция А 0 - 2 мин 55 мл, подвижная фракция В 0 - 2 мин 15 мл, подвижная фракция А 2 - 10 мин от 55 мл до 31 мл и подвижная фракция В от 15 мл до 39 мл, 10 - 12 мин 0 мл подвижная фракция А и 70 мл подвижная фракция В. Постоянная скорость потока подвижной фракции С и подвижной фракции D 5 мл/мин в каждом случае за все время прохода). Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали. Получали 108 мг (чистота 100%, 40% от теоретического выхода) целевого соединения.

LC-MS (способ 1): $R_t = 0.90$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 448 [M+H]^+$.

^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: δ 8.70 (t, 1H), 8.46 (d, 1H), 7.94-7.89 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 4.52 (d, 2H), 3.90 (d br, 2H), 3.08-3.02 (m, 2H), 2.47-2.40 (m, 3H), 2.19 (s, 2H) 1.77 (d br, 2H), 1.57 (m, 2H), 1.50-1.40 (m, 2H), 1.24 (t, 2H), 0.28-0.21 (m, 4H).

Пример 65

rac-2-[4-(1,1-Дифтор-5-азаспиро[2.5]октан-5-ил)пиперидин-1-ил]-*N*-[(3,5-дифторпиперидин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид



2-Бром-*N*-[(3,5-дифторпиперидин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид (100 мг, 299 мкмоль) и *rac*-1,1-дифтор-5-(пиперидин-4-ил)-5-азаспиро[2.5]октан дигидрохлорид (104 мг) изначально загружали в 1 мл воды. Карбонат натрия (127 мг, 1.20 ммоль) добавляли и смесь перемешивали при 120°C в течение 1 ч. Реакционную смесь затем разбавляли водой и экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , Осушитель отфильтровывали и фильтрат концентрировали на ротонном испарителе. Остаток растворяли в DMSO и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (устройство: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100x30 мм; подвижная фракция А: вода, подвижная фракция В: ацетонитрил, подвижная фракция С: 2% аммиак в воде, подвижная фракция D: ацетонитрил/вода (80 об.%/20 об.%); общая скорость потока: 80 мл/мин; комнатная температура; длина волны 200-400 нм, полный впрыск; профиль градиента: подвижная фракция А 0 - 2 мин 55 мл, подвижная фракция В 0 - 2 мин 15 мл, подвижная фракция А 2 - 10 мин от 55 мл до 31 мл и подвижная фракция В от 15 мл до 39 мл, 10 - 12

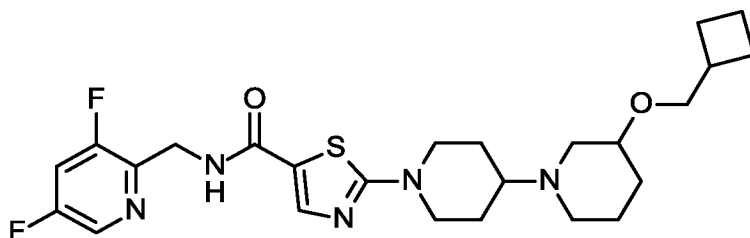
мин 0 мл подвижная фракция А и 70 мл подвижная фракция В. Постоянная скорость потока подвижной фракции С и подвижной фракции D 5 мл/мин в каждом случае за все время прохода). Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали. Получали 62.0 мг (чистота 100%, 43% от теоретического выхода) целевого соединения.

LC-MS (способ 5): $R_t = 1.56$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 484$ $[M+H]^+$.

^1H .ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: δ 8.71 (t, 1H), 8.46 (d, 1H), 7.94-7.89 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 4.52 (d, 2H), 3.92 (d br, 2H), 3.10-3.02 (m, 2H), 2.67-2.57 (m, 3H), 2.44-2.37 (m, 2H), 1.78 (t br, 2H), 1.60 (m, 1H), 1.53-1.42 (m, 5H), 1.26-1.14 (m, 2H).

Пример 66

rac-2-[3-(Циклобутилметокси)[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид



N,N-Диизопропилэтиламин (49 мкл, 280 мкмоль) и уксусную кислоту (12 мкл, 210 мкмоль) добавляли последовательно в раствор N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-(4-оксопиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид (50.0 мг, 142 мкмоль) и *rac*-3-(циклобутилметокси)пиперидин гидрохлорида (58.4 мг, 284 мкмоль) в 5 мл дихлорметана, и смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Затем, триацетоксиборгидрид натрия (36.1 мг, 170 мкмоль) добавляли и перемешивание смеси при комнатной температуре продолжали. Через еще 1.5 ч триацетоксиборгидрид натрия (36.1 мг, 170 мкмоль) добавляли и перемешивание смеси при комнатной температуре продолжали. Через 2 ч насыщ. раствор NaHCO_3 добавляли и реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу концентрировали на роторном испарителе и остаток растворяли в DMSO и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (устройство: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100x30 мм; подвижная фракция А: вода, подвижная фракция В: ацетонитрил, подвижная фракция С: 2% аммиак в воде, подвижная фракция D: ацетонитрил/вода (80 об.%/20 об.%); общая скорость потока: 80 мл/мин; комнатная температура; длина волны: 200-400 нм, полный впрыск; профиль градиента: подвижная фракция А 0 - 2 мин 47 мл, подвижная фракция В 0 - 2 мин 23 мл, подвижная фракция А 2 - 10 мин от 47 мл до 23 мл и подвижная фракция В от 23 мл до 47 мл, 10 - 12 мин 0 мл подвижная фракция А и 70 мл подвижная фракция В. Постоянная скорость потока подвижной фракции С и подвижной фракции D 5 мл/мин в

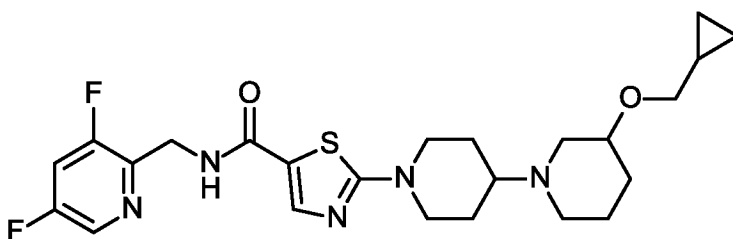
каждом случае за все время прохода). Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали. Получали 5.00 мг (чистота 100%, 7% от теоретического выхода) целевого соединения.

LC-MS (способ 1): $R_t = 1.22$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 506$ $[M+H]^+$.

^1H -ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.009 (0.53), 1.016 (0.59), 1.029 (1.45), 1.036 (1.37), 1.053 (1.53), 1.066 (0.71), 1.074 (0.56), 1.316 (0.60), 1.337 (1.44), 1.357 (1.50), 1.376 (0.65), 1.453 (0.95), 1.472 (2.73), 1.492 (2.83), 1.511 (1.08), 1.610 (1.84), 1.632 (1.99), 1.643 (3.00), 1.657 (3.90), 1.672 (3.26), 1.685 (1.32), 1.759 (3.93), 1.781 (4.11), 1.796 (2.12), 1.808 (3.21), 1.822 (4.29), 1.836 (2.48), 1.840 (1.45), 1.849 (0.87), 1.854 (0.98), 1.867 (0.44), 1.890 (1.64), 1.904 (1.62), 1.919 (1.99), 1.931 (3.81), 1.945 (6.23), 1.953 (3.44), 1.961 (4.23), 1.974 (1.09), 2.059 (1.35), 2.073 (2.48), 2.092 (1.33), 2.403 (1.00), 2.415 (2.19), 2.427 (2.80), 2.440 (2.11), 2.452 (0.94), 2.564 (1.15), 2.652 (2.37), 2.669 (1.88), 2.942 (1.96), 2.954 (1.82), 3.018 (2.55), 3.038 (4.84), 3.058 (2.54), 3.205 (1.36), 3.214 (1.73), 3.221 (2.34), 3.229 (1.64), 3.237 (1.32), 3.244 (0.74), 3.293 (0.74), 3.354 (1.90), 3.365 (2.08), 3.370 (5.42), 3.382 (7.32), 3.394 (5.38), 3.399 (2.01), 3.410 (1.64), 3.929 (3.33), 3.949 (3.21), 4.520 (6.95), 4.530 (6.93), 7.828 (16.00), 7.894 (1.82), 7.898 (1.94), 7.913 (2.92), 7.926 (1.83), 7.930 (1.88), 8.465 (7.15), 8.468 (7.02), 8.701 (2.24), 8.711 (4.57), 8.721 (2.24).

Пример 67

rac-2-[3-(Циклопропилметокси)[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид



2-Бром-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид (60.8 мг, 182 мкмоль) и *rac*-3-(циклопропилметокси)-1,4'-бипиперидин дигидрохлорид (50.0 мг) объединяли и перемешивали при 120°C в 2 мл раствора карбоната натрия (2 мл, 2.0 М, 4 ммоль) в течение 1 часа. Реакционную смесь затем разбавляли водой и экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , осушитель отфильтровывали и фильтрат концентрировали на роторном испарителе. Остаток растворяли в DMSO и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (устройство: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100x30 мм; подвижная фракция А: вода, подвижная фракция В: ацетонитрил, подвижная фракция С: 2% аммиак в воде, подвижная фракция D: ацетонитрил/вода (80 об.%/20 об.%); общая скорость потока: 80 мл/мин; комнатная

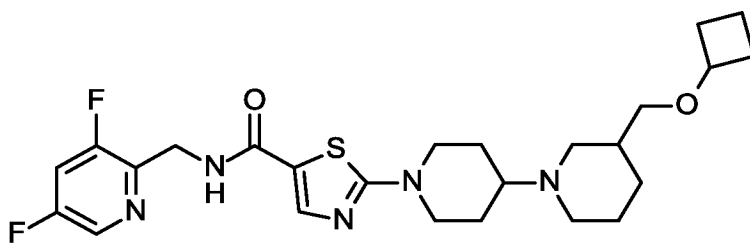
температура; длина волны 200-400 нм, полный впрыск; профиль градиента: подвижная фракция А 0 - 2 мин 55 мл, подвижная фракция В 0 - 2 мин 15 мл, подвижная фракция А 2 - 10 мин от 55 мл до 31 мл и подвижная фракция В от 15 мл до 39 мл, 10 - 12 мин 0 мл подвижная фракция А и 70 мл подвижная фракция В. Постоянная скорость потока подвижной фракции С и подвижной фракции D 5 мл/мин в каждом случае за все время прохода). Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали. Получали 20.0 мг (чистота 100%, 22% от теоретического выхода) целевого соединения.

LC-MS (способ 1): $R_t = 1.06$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 492$ $[M+H]^+$.

1H -ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.114 (2.20), 0.122 (7.19), 0.129 (7.41), 0.137 (2.33), 0.410 (2.11), 0.416 (6.34), 0.419 (6.12), 0.430 (6.52), 0.433 (6.08), 0.439 (1.85), 0.923 (1.53), 0.935 (2.28), 0.947 (1.44), 1.024 (0.64), 1.038 (1.55), 1.060 (1.59), 1.075 (0.78), 1.316 (0.66), 1.336 (1.50), 1.357 (1.60), 1.376 (0.70), 1.451 (1.00), 1.471 (2.74), 1.482 (2.39), 1.491 (2.85), 1.499 (1.88), 1.511 (1.16), 1.610 (1.97), 1.633 (1.67), 1.758 (3.91), 1.777 (3.38), 1.886 (1.71), 1.900 (1.62), 1.926 (2.05), 1.942 (3.48), 1.959 (2.11), 2.062 (1.42), 2.077 (2.57), 2.095 (1.40), 2.423 (0.62), 2.520 (1.90), 2.558 (1.22), 2.652 (2.62), 2.669 (2.02), 2.943 (2.00), 2.956 (1.92), 3.018 (2.70), 3.037 (5.11), 3.057 (2.70), 3.240 (13.81), 3.251 (14.04), 3.264 (2.67), 3.271 (1.87), 3.280 (1.60), 3.288 (1.56), 3.344 (0.84), 3.927 (3.48), 3.946 (3.30), 4.520 (7.38), 4.529 (7.39), 7.827 (16.00), 7.895 (1.83), 7.899 (1.91), 7.915 (3.15), 7.927 (1.89), 7.931 (1.94), 8.465 (7.46), 8.469 (7.11), 8.702 (2.42), 8.711 (4.84), 8.721 (2.39).

Пример 68

rac-2-{3-[(Циклобутилокси)метил][1,4'-бипиперидин]-1'-ил}-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид



2-Бром-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид (100 мг, 299 мкмоль) и *rac*-3-[(циклобутилокси)метил]-1,4'-бипиперидин дигидрохлорид (144 мг) объединяли и перемешивали при 120°C в 2 мл раствора карбоната натрия (2 мл, 2.0 М, 4 ммоль) в течение 1 часа. Реакционную смесь затем разбавляли водой и экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , осушитель отфильтровывали и фильтрат концентрировали на роторном испарителе. Остаток растворяли в DMSO и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (устройство: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100x30 мм; подвижная фракция А: вода, подвижная фракция

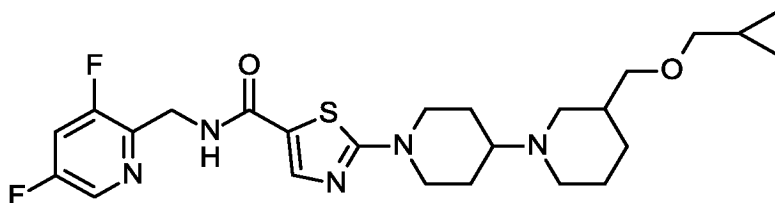
В: ацетонитрил, подвижная фракция С: 2% аммиак в воде, подвижная фракция D: ацетонитрил/вода (80 об.%/20 об.%); общая скорость потока: 80 мл/мин; комнатная температура; длина волны: 200-400 нм, полный впрыск; профиль градиента: подвижная фракция А 0 - 2 мин 47 мл, подвижная фракция В 0 - 2 мин 23 мл, подвижная фракция А 2 - 10 мин от 47 мл до 23 мл и подвижная фракция В от 23 мл до 47 мл, 10 - 12 мин 0 мл подвижная фракция А и 70 мл подвижная фракция В. Постоянная скорость потока подвижной фракции С и подвижной фракции D 5 мл/мин в каждом случае за все время прохода). Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали. Получали 38.0 мг (чистота 100%, 25% от теоретического выхода) целевого соединения.

LC-MS (способ 1): $R_t = 1.11$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 506$ $[M+H]^+$.

^1H -ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.880 (0.72), 0.897 (1.70), 0.913 (1.85), 0.932 (0.78), 1.361 (0.72), 1.381 (1.75), 1.387 (1.75), 1.404 (2.77), 1.418 (3.45), 1.435 (3.99), 1.443 (2.72), 1.450 (3.84), 1.463 (3.80), 1.483 (2.61), 1.574 (4.23), 1.588 (6.01), 1.604 (4.37), 1.622 (1.30), 1.659 (1.93), 1.753 (6.08), 1.761 (6.58), 1.768 (6.61), 1.774 (6.32), 1.804 (0.59), 1.883 (2.18), 1.900 (3.68), 1.917 (1.93), 2.099 (5.66), 2.113 (7.26), 2.131 (2.89), 2.522 (1.55), 2.691 (2.43), 2.709 (2.25), 2.788 (2.57), 2.802 (2.45), 3.022 (3.24), 3.041 (6.13), 3.061 (3.30), 3.084 (4.70), 3.098 (4.88), 3.101 (5.01), 3.111 (4.67), 3.117 (2.12), 3.127 (1.53), 3.294 (0.66), 3.357 (0.67), 3.793 (0.85), 3.805 (3.00), 3.818 (4.35), 3.829 (2.93), 3.842 (0.82), 3.924 (4.69), 3.945 (4.39), 4.520 (8.81), 4.529 (8.73), 7.827 (16.00), 7.896 (1.92), 7.911 (3.69), 7.926 (1.86), 8.464 (7.34), 8.467 (7.27), 8.700 (2.70), 8.709 (5.37), 8.719 (2.66).

Пример 69

rac-2-{3-[(Циклопропилметокси)метил][1,4'-бипиперидин]-1'-ил}-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид



2-Бром-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид (50.9 мг, 152 мкмоль) и *rac*-3-[(циклопропилметокси)метил]-1,4'-бипиперидин дигидрохлорид (44.0 мг) объединяли и перемешивали при 120°C в 2 мл раствора карбоната натрия (2 мл, 2.0 М, 4 ммоль) в течение 1 часа. Реакционную смесь затем разбавляли водой и экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , осушитель отфильтровывали и фильтрат концентрировали на роторном испарителе. Остаток растворяли в DMSO и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (устройство: Waters Prep LC/MS System,

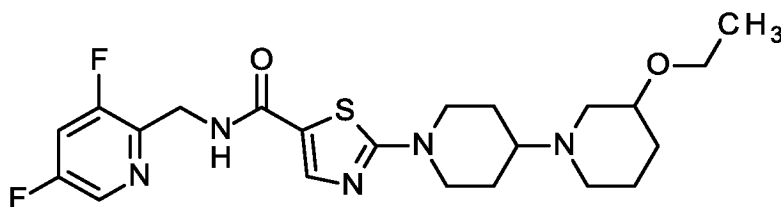
колонка: XBridge C18 5 мкм 100х30 мм; подвижная фракция А: вода, подвижная фракция В: ацетонитрил, подвижная фракция С: 2% аммиак в воде, подвижная фракция D: ацетонитрил/вода (80 об.%/20 об.%); общая скорость потока: 80 мл/мин; комнатная температура; длина волны 200-400 нм, полный впрыск; профиль градиента: подвижная фракция А 0 - 2 мин 55 мл, подвижная фракция В 0 - 2 мин 15 мл, подвижная фракция А 2 - 10 мин от 55 мл до 31 мл и подвижная фракция В от 15 мл до 39 мл, 10 - 12 мин 0 мл подвижная фракция А и 70 мл подвижная фракция В. Постоянная скорость потока подвижной фракции С и подвижной фракции D 5 мл/мин в каждом случае за все время прохода). Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали. Получали 15.0 мг (чистота 100%, 19% от теоретического выхода) целевого соединения.

LC-MS (способ 1): $R_t = 1.12$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 506$ $[M+H]^+$.

^1H -ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.118 (2.25), 0.126 (9.10), 0.134 (9.17), 0.142 (2.22), 0.419 (2.38), 0.426 (7.33), 0.427 (7.44), 0.439 (7.57), 0.441 (7.33), 0.448 (1.98), 0.889 (0.73), 0.904 (1.72), 0.922 (2.00), 0.947 (2.51), 0.958 (2.65), 0.969 (1.73), 0.978 (0.81), 1.369 (0.75), 1.388 (1.75), 1.409 (1.76), 1.428 (1.26), 1.435 (1.20), 1.447 (2.46), 1.467 (3.67), 1.487 (2.56), 1.507 (0.71), 1.573 (2.43), 1.579 (2.59), 1.593 (4.27), 1.609 (2.19), 1.705 (1.94), 1.766 (3.63), 1.894 (2.27), 1.911 (3.77), 1.928 (1.94), 2.099 (1.66), 2.114 (3.06), 2.132 (1.60), 2.526 (1.44), 2.701 (2.49), 2.719 (2.26), 2.802 (2.62), 2.817 (2.51), 3.026 (3.23), 3.045 (6.22), 3.064 (3.23), 3.147 (0.41), 3.165 (13.68), 3.176 (13.45), 3.191 (1.65), 3.206 (5.08), 3.219 (9.08), 3.228 (5.08), 3.234 (1.95), 3.244 (1.30), 3.296 (0.60), 3.923 (4.82), 3.944 (4.45), 4.521 (8.96), 4.530 (8.75), 7.827 (16.00), 7.893 (2.03), 7.896 (2.11), 7.911 (3.75), 7.924 (2.05), 7.928 (2.02), 8.464 (8.06), 8.467 (7.70), 8.700 (2.76), 8.710 (5.37), 8.719 (2.62).

Пример 70

rac-*N*-[(3,5-Дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[3-этокси[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид



Уксусную кислоту (12 мкл, 210 мкмоль) добавляли к раствору *N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-(4-оксопиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид (50.0 мг, 142 мкмоль) и *rac*-3-этоксипиперидина (36.7 мг, 284 мкмоль) в 5 мл дихлорметана, и смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Затем, триацетоксиборгидрид натрия (36.1 мг, 170 мкмоль) добавляли и перемешивание смеси при комнатной

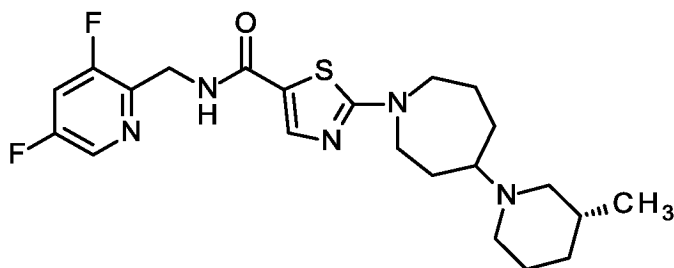
температуре продолжали. Через 4 ч насыщ. раствор NaHCO_3 добавляли и реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу концентрировали на ротаторном испарителе и остаток растворяли в DMSO и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (устройство: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100x30 мм; подвижная фракция А: вода, подвижная фракция В: ацетонитрил, подвижная фракция С: 2% аммиак в воде, подвижная фракция D: ацетонитрил/вода (80 об.%/20 об.%); общая скорость потока: 80 мл/мин; комнатная температура; длина волны 200-400 нм, полный впрыск; профиль градиента: подвижная фракция А 0 - 2 мин 55 мл, подвижная фракция В 0 - 2 мин 15 мл, подвижная фракция А 2 - 10 мин от 55 мл до 31 мл и подвижная фракция В от 15 мл до 39 мл, 10 - 12 мин 0 мл подвижная фракция А и 70 мл подвижная фракция В. Постоянная скорость потока подвижной фракции С и подвижной фракции D 5 мл/мин в каждом случае за все время прохода). Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали. Получали 15.0 мг (чистота 100%, 23% от теоретического выхода) целевого соединения.

LC-MS (способ 1): $R_t = 0.94$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 466$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H -ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.021 (0.44), 1.035 (0.92), 1.042 (0.86), 1.057 (8.38), 1.068 (16.00), 1.080 (8.12), 1.320 (0.40), 1.342 (0.87), 1.360 (0.89), 1.472 (1.63), 1.492 (1.70), 1.511 (0.65), 1.611 (1.11), 1.617 (0.92), 1.627 (0.80), 1.634 (1.00), 1.759 (2.28), 1.778 (1.99), 1.887 (0.97), 1.901 (0.93), 1.935 (1.27), 1.951 (2.00), 1.967 (1.30), 2.062 (0.81), 2.076 (1.56), 2.080 (1.49), 2.095 (0.84), 2.523 (1.00), 2.561 (0.76), 2.652 (1.54), 2.670 (1.13), 2.938 (1.14), 2.949 (1.07), 3.019 (1.52), 3.038 (2.87), 3.058 (1.56), 3.221 (0.46), 3.228 (0.88), 3.235 (1.05), 3.244 (1.46), 3.251 (1.03), 3.259 (0.83), 3.266 (0.45), 3.346 (0.70), 3.351 (0.76), 3.423 (0.98), 3.427 (1.06), 3.434 (1.21), 3.438 (4.04), 3.450 (6.06), 3.461 (4.04), 3.465 (1.20), 3.473 (1.09), 3.477 (0.96), 3.927 (1.96), 3.948 (1.87), 4.521 (4.14), 4.530 (4.13), 7.828 (11.05), 7.895 (1.16), 7.899 (1.24), 7.912 (1.70), 7.914 (1.80), 7.927 (1.19), 7.931 (1.24), 8.465 (4.56), 8.469 (4.52), 8.702 (1.37), 8.712 (2.80), 8.721 (1.38).

Пример 71

N-[(3,5-Дифторпиридин-2-ил)метил]-2-{4-[(3*R*)-3-метилпиперидин-1-ил]азепан-1-ил}-1,3-тиазол-5-карбоксамид



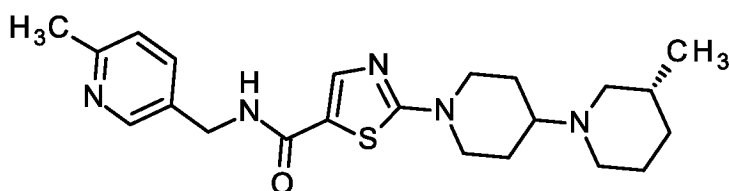
2-Бром-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид (70.0 мг, 209 мкмоль) и 4-[(3*R*)-3-метилпиперидин-1-ил]азепан дигидрохлорид (48.8 мг) изначально загружали в 1 мл воды. Карбонат натрия (88.8 мг, 838 мкмоль) добавляли и смесь перемешивали при 120°C в течение 1 ч. Реакционную смесь затем разбавляли водой и экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу сушили над Na₂SO₄, Осушитель отфильтровывали и фильтрат концентрировали на роторном испарителе. Остаток растворяли в DMSO и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (устройство: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100x30 мм; подвижная фракция А: вода, подвижная фракция В: ацетонитрил, подвижная фракция С: 2% аммиак в воде, подвижная фракция D: ацетонитрил/вода (80 об.%/20 об.%); общая скорость потока: 80 мл/мин; комнатная температура; длина волны 200-400 нм, полный впрыск; профиль градиента: подвижная фракция А 0 - 2 мин 47 мл, подвижная фракция В 0 - 2 мин 23 мл, подвижная фракция А 2 - 10 мин от 47 мл до 23 мл и подвижная фракция В от 23 мл до 47 мл, 10 - 12 мин 0 мл подвижная фракция А и 70 мл подвижная фракция В. Постоянная скорость потока подвижной фракции С и подвижной фракции D 5 мл/мин в каждом случае за все время прохода). Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали. Получали 38.0 мг (чистота 100%, 40% от теоретического выхода) целевого соединения.

LC-MS (способ 5): R_t = 1.80 мин; MS (ESIpos): m/z = 450 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0.763 (0.66), 0.790 (11.01), 0.794 (11.81), 0.800 (12.77), 0.805 (11.44), 1.354 (1.54), 1.368 (3.05), 1.373 (2.83), 1.387 (2.70), 1.409 (1.20), 1.488 (1.52), 1.534 (2.35), 1.556 (2.32), 1.593 (2.70), 1.614 (2.01), 1.688 (1.57), 1.705 (1.69), 1.722 (0.79), 1.740 (1.27), 1.757 (4.10), 1.773 (4.04), 1.790 (2.51), 1.894 (3.01), 2.065 (1.69), 2.383 (1.59), 2.399 (2.60), 2.417 (1.27), 2.599 (4.31), 2.615 (3.21), 3.354 (1.52), 3.378 (2.77), 3.397 (2.73), 3.655 (1.75), 4.519 (7.77), 4.528 (7.74), 7.825 (16.00), 7.893 (1.86), 7.897 (1.91), 7.909 (3.18), 7.924 (1.95), 7.928 (1.92), 8.463 (7.52), 8.467 (7.26), 8.646 (2.37), 8.656 (4.74), 8.665 (2.33).

Пример 72

2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-*N*-[(6-метилпиридин-3-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид



N,N-Диизопропилэтиламин (180 мкл, 1.0 ммоль) и пропилфосфоновой кислоты ангидрид (86 мкл, 50% в этилацетате, 290 мкмоль) добавляли в раствор 2-[(3*R*)-3-

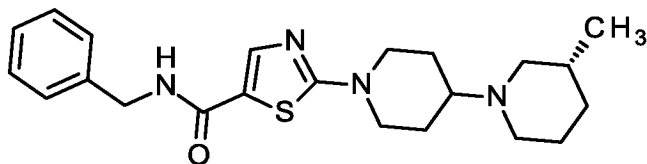
метил[1,4'-биперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоновой кислоты дигидрохлорида (100 мг, 262 мкмоль) и 1-(6-метилпиридин-3-ил)метанамина (35.1 мг, 288 мкмоль) в 5 мл ацетонитрила, и смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Реакционную смесь концентрировали на роторном испарителе и остаток растворяли в DMSO, фильтровали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (устройство: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100x30 мм; подвижная фракция А: вода, подвижная фракция В: ацетонитрил, подвижная фракция С: 2% аммиак в воде, подвижная фракция D: ацетонитрил/вода (80 об.%/20 об.%); общая скорость потока: 80 мл/мин; комнатная температура; длина волны 200-400 нм, полный впрыск; профиль градиента: подвижная фракция А 0 - 2 мин 55 мл, подвижная фракция В 0 - 2 мин 15 мл, подвижная фракция А 2 - 10 мин от 55 мл до 31 мл и подвижная фракция В от 15 мл до 39 мл, 10 - 12 мин 0 мл подвижная фракция А и 70 мл подвижная фракция В. Постоянная скорость потока подвижной фракции С и подвижной фракции D 5 мл/мин в каждом случае за все время прохода). Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали. Получали 19.0 мг (чистота 100%, 18% от теоретического выхода) целевого соединения.

LC-MS (способ 1): $R_t = 0.55$ мин; MS (ESI^{neg}): $m/z = 412$ [M-H]⁻.

¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0.799 (0.74), 0.811 (7.56), 0.822 (8.04), 1.388 (0.65), 1.408 (0.66), 1.466 (1.03), 1.490 (1.23), 1.508 (0.93), 1.519 (0.60), 1.525 (0.54), 1.564 (0.83), 1.580 (0.51), 1.586 (0.67), 1.615 (0.70), 1.636 (0.67), 1.732 (0.88), 1.750 (1.63), 1.767 (2.09), 1.783 (1.34), 2.032 (0.52), 2.046 (0.96), 2.050 (0.94), 2.065 (0.52), 2.431 (16.00), 2.470 (0.64), 2.720 (0.87), 2.734 (1.57), 2.751 (0.74), 3.026 (1.11), 3.044 (1.97), 3.064 (1.13), 3.924 (1.42), 3.945 (1.35), 4.349 (3.74), 4.359 (3.72), 7.196 (2.33), 7.210 (2.52), 7.556 (1.53), 7.560 (1.54), 7.570 (1.45), 7.573 (1.43), 7.795 (6.86), 8.366 (2.40), 8.370 (2.40), 8.711 (0.92), 8.721 (1.84), 8.731 (0.92).

Пример 73

N-Бензил-2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-биперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид



N,N-Диизопропилэтиламин (100 мкл, 580 мкмоль) и пропилфосфоновой кислоты ангидрид (47 мкл, 50% в этилацетате, 160 мкмоль) добавляли в раствор 2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-биперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоновой кислоты гидрохлорида (50.0 мг, 145 мкмоль) и 1-фенилметанамина (17 мкл, 160 мкмоль) в 5 мл ацетонитрила, и смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 30 мин реакцию смесь

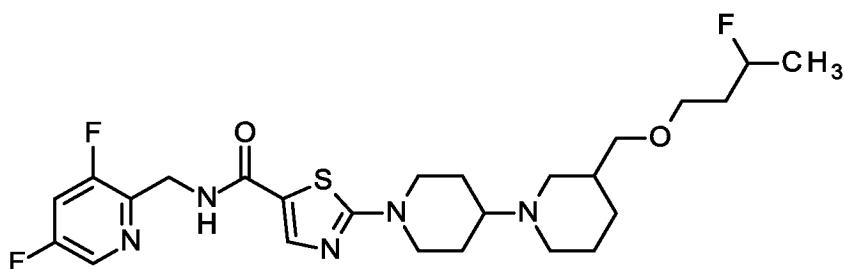
концентрировали на роторном испарителе и остаток растворяли в DMSO, фильтровали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (устройство: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100x30 мм; подвижная фракция А: вода, подвижная фракция В: ацетонитрил, подвижная фракция С: 2% аммиак в воде, подвижная фракция D: ацетонитрил/вода (80 об.%/20 об.%); общая скорость потока: 80 мл/мин; комнатная температура; длина волны 200-400 нм, полный впрыск; профиль градиента: подвижная фракция А 0 - 2 мин 47 мл, подвижная фракция В 0 - 2 мин 23 мл, подвижная фракция А 2 - 10 мин от 47 мл до 23 мл и подвижная фракция В от 23 мл до 47 мл, 10 - 12 мин 0 мл подвижная фракция А и 70 мл подвижная фракция В. Постоянная скорость потока подвижной фракции С и подвижной фракции D 5 мл/мин в каждом случае за все время прохода). Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали. Получали 25.0 мг (чистота 100%, 43% от теоретического выхода) целевого соединения.

LC-MS (способ 1): $R_t = 1.04$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 399 [M+H]^+$.

^1H -ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.785 (0.53), 0.791 (0.62), 0.815 (14.94), 0.826 (16.00), 0.844 (0.63), 0.851 (0.53), 1.372 (0.52), 1.393 (1.35), 1.407 (0.92), 1.413 (1.45), 1.433 (0.62), 1.458 (0.78), 1.477 (2.21), 1.496 (2.75), 1.513 (2.00), 1.531 (1.04), 1.542 (0.63), 1.567 (1.74), 1.572 (1.34), 1.583 (1.05), 1.589 (1.39), 1.617 (1.47), 1.638 (1.39), 1.739 (1.91), 1.757 (3.65), 1.773 (4.17), 1.788 (2.83), 2.038 (1.12), 2.053 (2.08), 2.056 (2.04), 2.071 (1.14), 2.471 (1.17), 2.477 (0.82), 2.724 (1.87), 2.736 (3.43), 2.754 (1.63), 3.030 (2.28), 3.048 (4.18), 3.068 (2.31), 3.929 (3.15), 3.951 (2.98), 4.387 (7.95), 4.397 (7.93), 7.225 (1.22), 7.237 (3.31), 7.248 (2.13), 7.277 (4.54), 7.289 (8.70), 7.310 (6.60), 7.322 (7.31), 7.336 (2.52), 7.822 (11.60), 8.684 (1.68), 8.694 (3.35), 8.704 (1.70).

Пример 74

diamix-N-[(3,5-Дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[3-({[3-фторбутил]окси}метил)[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксаимид



2-Бром-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксаимид (100 мг, 299 мкмоль) и *diamix*-3-[(3-фторбутокс)метил]-1,4'-бипиперидин дигидрохлорид (92.4 мг) объединяли и перемешивали при 120°C в 2 мл раствора карбоната натрия (2 мл, 2.0 М, 4 ммоль) в течение 1 часа. Реакционную смесь затем разбавляли водой и экстрагировали

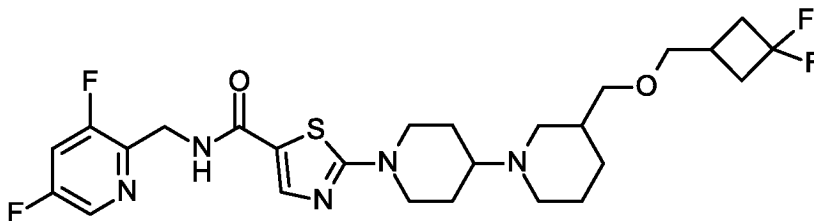
дихлорметаном. Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , Осушитель отфильтровывали и фильтрат концентрировали на роторном испарителе. Остаток растворяли в DMSO и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (устройство: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100x30 мм; подвижная фракция А: вода, подвижная фракция В: ацетонитрил, подвижная фракция С: 2% аммиак в воде, подвижная фракция D: ацетонитрил/вода (80 об.%/20 об.%); общая скорость потока: 80 мл/мин; комнатная температура; длина волны 200-400 нм, полный впрыск; профиль градиента: подвижная фракция А 0 - 2 мин 55 мл, подвижная фракция В 0 - 2 мин 15 мл, подвижная фракция А 2 - 10 мин от 55 мл до 31 мл и подвижная фракция В от 15 мл до 39 мл, 10 - 12 мин 0 мл подвижная фракция А и 70 мл подвижная фракция В. Постоянная скорость потока подвижной фракции С и подвижной фракции D 5 мл/мин в каждом случае за все время прохода). Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали. Получали 45.0 мг (чистота 100%, 29% от теоретического выхода) целевого соединения.

LC-MS (способ 1): $R_t = 1.10$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 526$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H -ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.894 (0.51), 0.910 (1.21), 0.927 (1.31), 0.946 (0.55), 1.231 (1.01), 1.249 (9.88), 1.259 (9.97), 1.289 (9.92), 1.300 (9.69), 1.367 (0.53), 1.387 (1.24), 1.407 (1.28), 1.426 (0.92), 1.434 (0.92), 1.445 (1.68), 1.455 (1.93), 1.465 (2.52), 1.476 (2.04), 1.485 (1.80), 1.493 (0.81), 1.504 (0.53), 1.574 (1.89), 1.589 (2.71), 1.595 (2.68), 1.698 (1.15), 1.710 (1.65), 1.721 (1.89), 1.729 (1.76), 1.734 (1.74), 1.742 (2.56), 1.752 (3.56), 1.758 (3.71), 1.768 (3.79), 1.771 (3.66), 1.777 (3.74), 1.780 (3.74), 1.787 (2.97), 1.799 (1.97), 1.808 (0.76), 1.900 (1.21), 1.915 (2.14), 1.931 (1.08), 2.101 (1.15), 2.115 (2.11), 2.133 (1.13), 2.485 (1.36), 2.522 (1.14), 2.698 (1.78), 2.716 (1.64), 2.788 (1.77), 2.804 (1.72), 3.023 (2.35), 3.043 (4.47), 3.064 (2.31), 3.181 (0.85), 3.197 (1.94), 3.209 (5.46), 3.221 (4.27), 3.231 (1.98), 3.237 (1.28), 3.247 (0.88), 3.368 (0.58), 3.378 (1.01), 3.384 (1.18), 3.387 (0.79), 3.394 (1.92), 3.401 (3.11), 3.411 (4.27), 3.421 (2.19), 3.428 (1.41), 3.431 (1.34), 3.441 (1.12), 3.444 (0.79), 3.457 (0.56), 3.921 (3.36), 3.943 (3.18), 4.521 (6.49), 4.530 (6.43), 4.687 (0.71), 4.698 (0.98), 4.708 (0.96), 4.718 (0.66), 4.769 (0.74), 4.780 (1.12), 4.790 (1.10), 4.800 (0.71), 7.828 (16.00), 7.892 (1.77), 7.896 (1.83), 7.909 (2.66), 7.911 (2.78), 7.924 (1.78), 7.928 (1.78), 8.463 (7.00), 8.467 (6.72), 8.701 (2.17), 8.710 (4.39), 8.720 (2.11).

Пример 75

rac-2-(3-{[(3,3-Дифторциклобутил)метокси]метил}[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)-*N*-[(3,5-дифторпиперидин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид



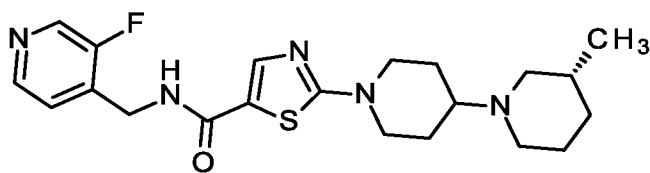
2-Бром-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид (100 мг, 299 мкмоль) и *rac*-3-{[(3,3-дифторциклобутил)метокси]метил}-1,4'-бипиперидин дигидрохлорид (286 мг) объединяли и перемешивали при 120°C в 2 мл раствора карбоната натрия (2 мл, 2.0 М, 4 ммоль) в течение 1 часа. Реакционную смесь затем разбавляли водой и экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу сушили над Na₂SO₄, Осушитель отфильтровывали и фильтрат концентрировали на ротормном испарителе. Остаток растворяли в DMSO и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (устройство: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100x30 мм; подвижная фракция А: вода, подвижная фракция В: ацетонитрил, подвижная фракция С: 2% аммиак в воде, подвижная фракция D: ацетонитрил/вода (80 об.%/20 об.%); общая скорость потока: 80 мл/мин; комнатная температура; длина волны 200-400 нм, полный впрыск; профиль градиента: подвижная фракция А 0 - 2 мин 47 мл, подвижная фракция В 0 - 2 мин 23 мл, подвижная фракция А 2 - 10 мин от 47 мл до 23 мл и подвижная фракция В от 23 мл до 47 мл, 10 - 12 мин 0 мл подвижная фракция А и 70 мл подвижная фракция В. Постоянная скорость потока подвижной фракции С и подвижной фракции D 5 мл/мин в каждом случае за все время прохода). Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали. Получали 42.0 мг (чистота 100%, 25% от теоретического выхода) целевого соединения.

LC-MS (способ 1): R_t = 1.20 мин; MS (ESIpos): m/z = 556 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0.911 (0.78), 0.928 (1.72), 0.945 (1.85), 0.963 (0.81), 1.374 (0.78), 1.394 (1.76), 1.414 (1.76), 1.434 (1.28), 1.441 (1.17), 1.454 (2.40), 1.466 (2.42), 1.473 (3.58), 1.486 (2.51), 1.493 (2.58), 1.596 (3.83), 1.731 (2.04), 1.759 (4.07), 1.917 (2.39), 1.935 (3.91), 1.952 (2.04), 2.110 (1.73), 2.126 (3.13), 2.144 (1.58), 2.261 (0.89), 2.274 (1.32), 2.295 (3.70), 2.317 (5.95), 2.336 (3.61), 2.485 (2.03), 2.521 (1.62), 2.564 (2.23), 2.574 (2.41), 2.578 (2.59), 2.587 (3.86), 2.601 (2.66), 2.611 (2.16), 2.701 (2.47), 2.719 (2.29), 2.789 (2.63), 2.804 (2.46), 3.029 (3.08), 3.050 (5.72), 3.070 (3.05), 3.231 (0.68), 3.247 (9.82), 3.258 (11.25), 3.358 (0.88), 3.381 (7.63), 3.389 (5.10), 3.405 (0.86), 3.921 (4.65), 3.943 (4.34), 4.524 (8.79), 4.534 (8.71), 7.823 (16.00), 7.878 (1.95), 7.882 (2.02), 7.897 (3.64), 7.910 (1.95), 7.914 (2.00), 8.458 (7.56), 8.462 (7.46), 8.665 (2.65), 8.674 (5.27), 8.684 (2.62).

Пример 76

N-[(3-Фторпиридин-4-ил)метил]-2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид



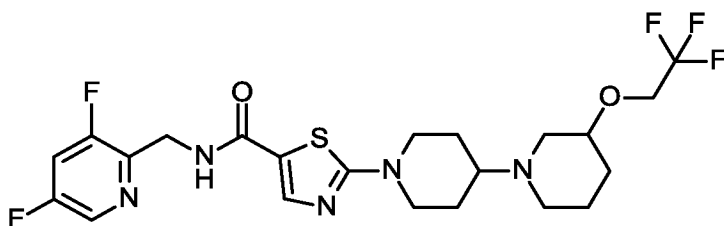
N,N-Диизопропилэтиламин (180 мкл, 1.0 ммоль) и пропилфосфоновой кислоты ангидрид (86 мкл, 50% в этилацетате, 290 мкмоль) добавляли в раствор 2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоновой кислоты гидрохлорида (100 мг, 262 мкмоль) и 1-(3-фторпиридин-4-ил)метанамина (36.3 мг, 288 мкмоль) в 5 мл ацетонитрила, и смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Реакционную смесь затем концентрировали на роторном испарителе и остаток растворяли в DMSO, фильтровали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (устройство: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100x30 мм; подвижная фракция А: вода, подвижная фракция В: ацетонитрил, подвижная фракция С: 2% аммиак в воде, подвижная фракция D: ацетонитрил/вода (80 об.%/20 об.%); общая скорость потока: 80 мл/мин; комнатная температура; длина волны 200-400 нм, полный впрыск; профиль градиента: подвижная фракция А 0 - 2 мин 55 мл, подвижная фракция В 0 - 2 мин 15 мл, подвижная фракция А 2 - 10 мин от 55 мл до 31 мл и подвижная фракция В от 15 мл до 39 мл, 10 - 12 мин 0 мл подвижная фракция А и 70 мл подвижная фракция В. Постоянная скорость потока подвижной фракции С и подвижной фракции D 5 мл/мин в каждом случае за все время прохода). Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали. Получали 21.0 мг (чистота 100%, 19% от теоретического выхода) целевого соединения.

LC-MS (способ 1): $R_t = 0.82$ мин; MS (ESI^{neg}): $m/z = 416$ [M-H]⁻.

¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0.788 (0.58), 0.814 (15.04), 0.825 (16.00), 0.842 (0.70), 1.371 (0.56), 1.392 (1.36), 1.412 (1.46), 1.432 (0.62), 1.473 (2.29), 1.493 (2.88), 1.511 (2.09), 1.568 (1.79), 1.589 (1.42), 1.618 (1.54), 1.640 (1.49), 1.738 (1.72), 1.756 (3.14), 1.773 (4.60), 1.792 (2.86), 2.037 (1.07), 2.056 (2.00), 2.071 (1.12), 2.425 (0.56), 2.520 (1.70), 2.653 (0.50), 2.726 (1.87), 2.738 (3.35), 2.757 (1.60), 3.042 (2.38), 3.059 (4.22), 3.080 (2.39), 3.287 (0.93), 3.937 (3.04), 3.959 (2.92), 4.466 (7.56), 4.476 (7.60), 7.336 (2.33), 7.345 (3.35), 7.355 (2.45), 7.859 (12.63), 8.383 (4.52), 8.391 (4.59), 8.511 (6.60), 8.513 (6.51), 8.819 (1.88), 8.829 (3.81), 8.839 (1.85).

Пример 77

rac-*N*-[(3,5-Дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[3-(2,2,2-трифторэтоксипиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид



Уксусную кислоту (12 мкл, 210 мкмоль) добавляли к раствору *N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-(4-оксопиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамида (50.0 мг, 142 мкмоль) и *rac*-3-(2,2,2-трифторэтоксипиперидина (52.0 мг, 284 мкмоль) в 5 мл дихлорметана, и смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Затем, триацетоксиборгидрид натрия (36.1 мг, 170 мкмоль) добавляли и перемешивание смеси при комнатной температуре продолжали. Через еще 1.5 ч триацетоксиборгидрид натрия (36.1 мг, 170 мкмоль) добавляли и перемешивание смеси при комнатной температуре продолжали. Через 2 ч насыщ. раствор NaHCO_3 добавляли и реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу концентрировали на роторном испарителе и остаток растворяли в DMSO и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (устройство: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100x30 мм; подвижная фракция А: вода, подвижная фракция В: ацетонитрил, подвижная фракция С: 2% аммиак в воде, подвижная фракция D: ацетонитрил/вода (80 об.%/20 об.%); общая скорость потока: 80 мл/мин; комнатная температура; длина волны 200-400 нм, полный впрыск; профиль градиента: подвижная фракция А 0 - 2 мин 55 мл, подвижная фракция В 0 - 2 мин 15 мл, подвижная фракция А 2 - 10 мин от 55 мл до 31 мл и подвижная фракция В от 15 мл до 39 мл, 10 - 12 мин 0 мл подвижная фракция А и 70 мл подвижная фракция В. Постоянная скорость потока подвижной фракции С и подвижной фракции D 5 мл/мин в каждом случае за все время прохода). Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали. Получали 7.00 мг (чистота 100%, 9% от теоретического выхода) целевого соединения.

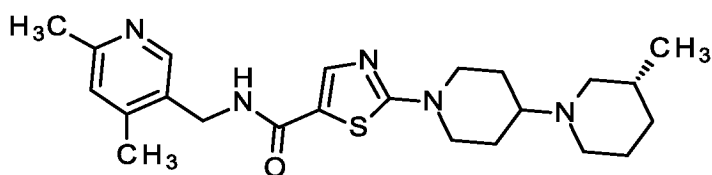
LC-MS (способ 1): $R_t = 1.06$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 520$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H -ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.124 (1.34), 1.147 (1.39), 1.160 (0.64), 1.343 (1.36), 1.365 (1.39), 1.475 (1.80), 1.496 (2.67), 1.516 (1.84), 1.637 (1.77), 1.658 (1.46), 1.758 (3.69), 1.777 (3.15), 1.916 (1.56), 2.015 (1.74), 2.032 (2.94), 2.048 (1.77), 2.106 (1.29), 2.120 (2.39), 2.138 (1.28), 2.423 (0.93), 2.565 (2.35), 2.584 (0.93), 2.640 (1.95), 2.652 (2.04), 2.658 (1.76), 2.969 (1.90), 2.981 (1.80), 3.025 (2.41), 3.045 (4.81), 3.065 (2.50), 3.282 (1.41), 3.289

(0.62), 3.345 (1.02), 3.350 (0.92), 3.447 (1.28), 3.455 (1.66), 3.462 (2.19), 3.470 (1.56), 3.478 (1.17), 3.934 (3.16), 3.953 (3.03), 4.042 (1.46), 4.049 (1.60), 4.058 (4.17), 4.065 (4.12), 4.073 (4.05), 4.081 (3.91), 4.096 (1.27), 4.520 (6.74), 4.529 (6.68), 7.828 (16.00), 7.895 (1.76), 7.900 (1.83), 7.915 (2.87), 7.927 (1.78), 7.931 (1.82), 8.465 (6.78), 8.469 (6.85), 8.703 (2.10), 8.712 (4.35), 8.722 (2.21).

Пример 78

N-[(4,6-диметилпиридин-3-ил)метил]-2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид



N,N-Диизопропилэтиламин (180 мкл, 1.0 ммоль) и пропилфосфоновой кислоты ангидрид (86 мкл, 50% в этилацетате, 290 мкмоль) добавляли в раствор 2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоновой кислоты гидрохлорида (100 мг, 262 мкмоль) и 1-(4,6-диметилпиридин-3-ил)метанамина (39.2 мг, 288 мкмоль) в 5 мл ацетонитрила, и смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Реакционную смесь затем концентрировали на роторном испарителе и остаток растворяли в DMSO, фильтровали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (устройство: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100x30 мм; подвижная фракция А: вода, подвижная фракция В: ацетонитрил, подвижная фракция С: 2% аммиак в воде, подвижная фракция D: ацетонитрил/вода (80 об.%/20 об.%); общая скорость потока: 80 мл/мин; комнатная температура; длина волны 200-400 нм, полный впрыск; профиль градиента: подвижная фракция А 0 - 2 мин 55 мл, подвижная фракция В 0 - 2 мин 15 мл, подвижная фракция А 2 - 10 мин от 55 мл до 31 мл и подвижная фракция В от 15 мл до 39 мл, 10 - 12 мин 0 мл подвижная фракция А и 70 мл подвижная фракция В. Постоянная скорость потока подвижной фракции С и подвижной фракции D 5 мл/мин в каждом случае за все время прохода). Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали. Получали 8.00 мг (чистота 100%, 7% от теоретического выхода) целевого соединения.

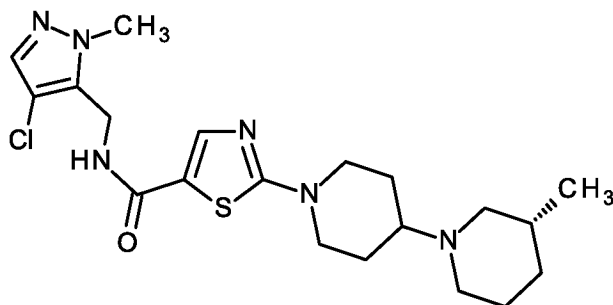
LC-MS (способ 1): $R_t = 0.53$ мин; MS (ESI^{neg}): $m/z = 426$ [M-H]⁻.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ [ppm]: -0.149 (0.57), 0.146 (0.57), 0.808 (8.12), 0.825 (8.74), 1.382 (0.62), 1.413 (0.76), 1.422 (0.69), 1.465 (1.17), 1.486 (1.46), 1.494 (1.54), 1.513 (0.97), 1.559 (0.97), 1.601 (0.93), 1.640 (0.67), 1.724 (1.01), 1.751 (2.71), 1.776 (1.44), 1.786 (1.36), 2.023 (0.58), 2.045 (0.99), 2.073 (0.56), 2.263 (16.00), 2.327 (0.71), 2.366 (1.24), 2.386 (15.84), 2.459 (0.67), 2.669 (0.76), 2.674 (0.57), 2.710 (2.03), 2.736 (1.41), 3.013 (1.10), 3.039

(1.91), 3.070 (1.13), 3.294 (2.40), 3.916 (1.56), 3.949 (1.50), 4.352 (3.75), 4.366 (3.82), 7.051 (3.86), 7.802 (8.23), 8.243 (4.42), 8.518 (0.89), 8.532 (1.87), 8.546 (0.89).

Пример 79

N-[(4-Хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)метил]-2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид



30.9 мг (0.10 ммоль) 2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоновой кислоты, 53.2 мг (0.14 ммоль) НАТУ и 50 мкл 4-метилморфолина растворяли в 0.7 мл DMF и перемешивали при RT в течение 30 мин. Затем добавляют раствор - 29,2 мг (0,20 ммоль) 1-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)метанамина, который изначально загружали в лунку 96-луночного мультититрационного планшета, и мультититровальный планшет запечатывали и встряхивали при комнатной температуре всю ночь. Затем добавляли 0,2 мл воды, смесь фильтровали и фильтрат разделяли на компоненты с помощью препаративной ЖХ-МС с использованием одного из следующих способов:

Препаративные LC-MS способы:

MS устройство: Waters, HPLC устройство: Waters (колонка Waters X-Bridge C18, 19 мм x 50 мм, 5 мкм, подвижная фракция А: вода + 0.375% аммиака, подвижная фракция В: ацетонитрил (ULC) + 0.375% аммиака с градиентом; скорость потока: 40 мл/мин; УФ обнаружение: DAD; 210-400 нм).

или альтернативно:

MS устройство: Waters, HPLC устройство: Waters (колонка Phenomenex Luna 5μ C18(2) 100A, AXIA Tech. 50 x 21.2 мм, подвижная фракция А: вода + 0.0375% муравьиная кислота, подвижная фракция В: ацетонитрил (ULC) + 0.0375% муравьиная кислота с градиентом; скорость потока: 40 мл/мин; УФ обнаружение: DAD; 210-400 нм).

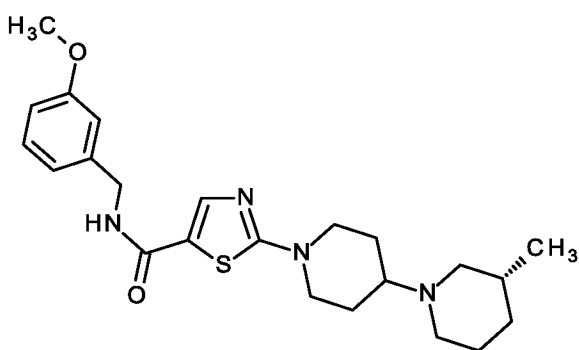
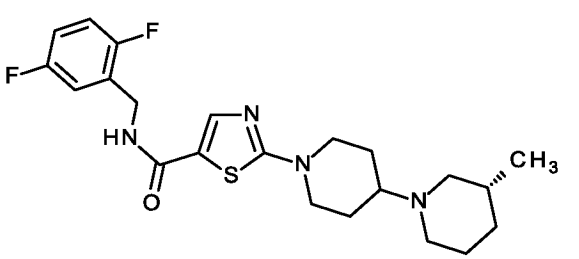
Таким образом получали 27.7 мг (63% от теоретического выхода, 96% чистота) указанного в названии соединения.

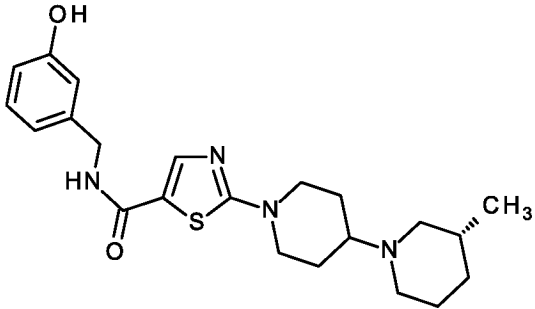
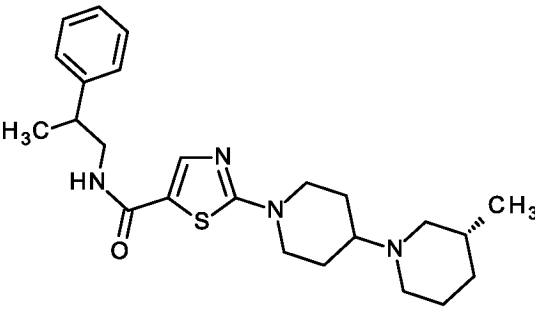
LC-MS (способ 6, ESIPos): R_t = 0.69 мин; m/z = 437 ($M+H$)⁺.

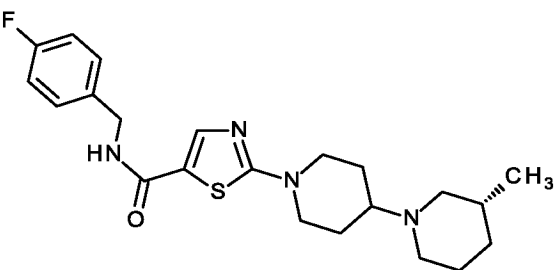
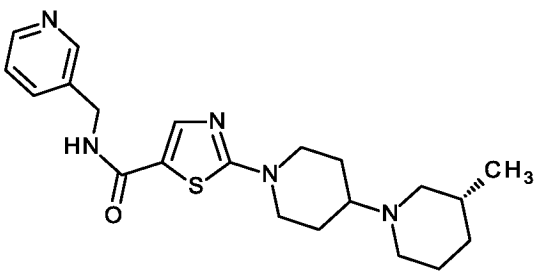
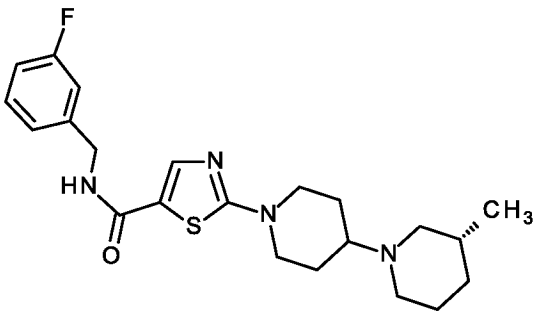
¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 0.90 (d, 3H), 1.03-1.15 (m, 1H), 1.60-1.90 (m, 6H), 2.05-2.14 (m, 2H), 2.56-2.65 (m, 1H), 2.80-2.91 (m, 1H), 3.12 (br. t, 2H), 3.33 (br. d, 1H),

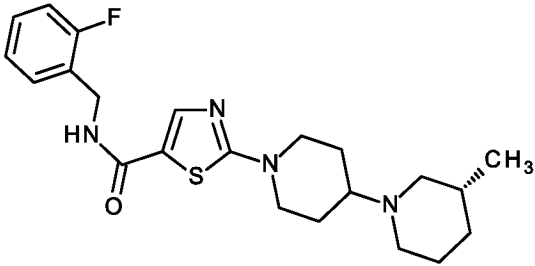
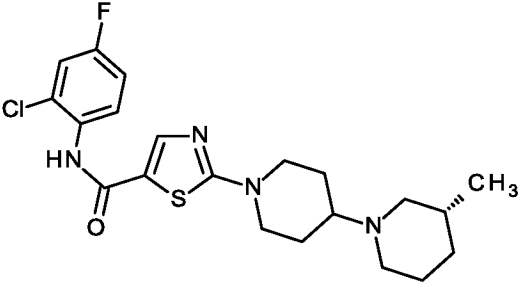
3.36-3.51 (m, 1H, частично затенен H₂O), 3.82 (s, 3H), 4.08 (br. d, 2H), 4.45 (d, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.68 (t, 1H), 8.96-9.04 (m, 1H).

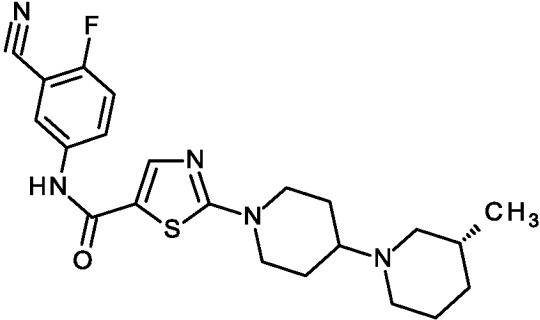
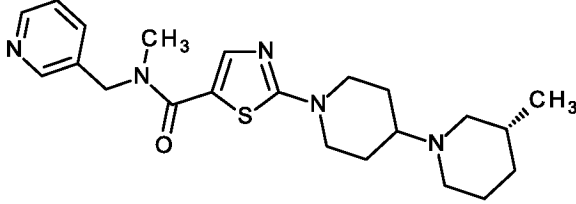
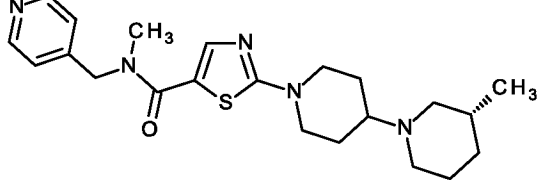
Параллельным синтетическим способом аналогично Примеру 79, следующие соединения согласно Примерам 80-98 получали из 2-[(3R)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоновой кислоты и соответствующего амина или его соли:

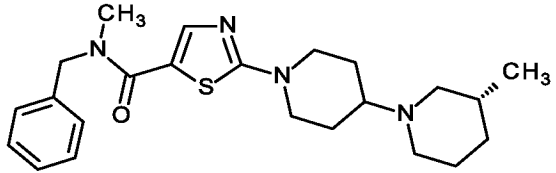
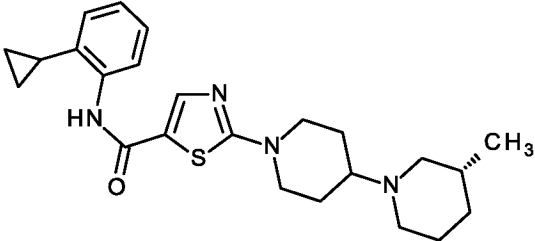
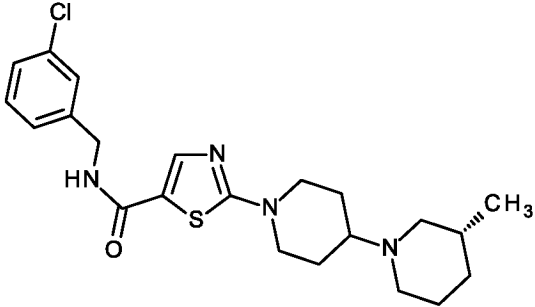
Пример	Название ИЮПАК/структура (выход; чистота)	LC-MS (Способ 6)
80	<i>N</i>-(3-метоксибензил)-2-[(3<i>R</i>)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид  (66% от теоретического выхода; чистота 94%)	$R_t = 0.73$ мин; $m/z = 429$ ($M+H$)⁺
81	<i>N</i>-(2,5-дифторбензил)-2-[(3<i>R</i>)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид  (16% от теоретического выхода; чистота 100%)	$R_t = 0.75$ мин; $m/z = 435$ ($M+H$)⁺

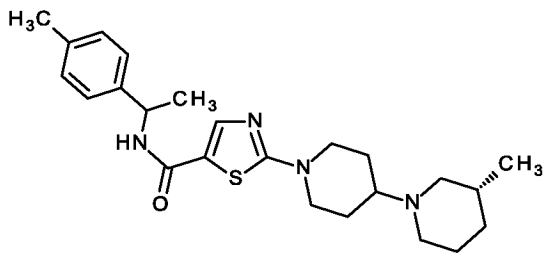
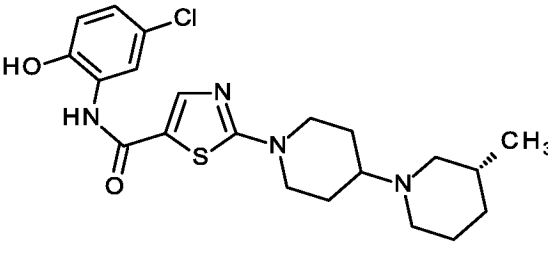
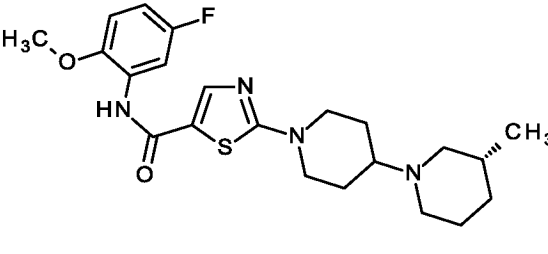
Пример	Название ИЮПАК/структура (выход; чистота)	LC-MS (Способ 6)
82	<i>N</i>-(3-гидроксибензил)-2-[(3<i>R</i>)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид  (67% от теоретического выхода; чистота 90%)	$R_t = 0.66$ мин; $m/z = 415$ ($M+H$)⁺
83	<i>rel</i>-2-[(3<i>R</i>)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-<i>N</i>-[(2<i>R</i>)-2-фенилпропил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид (2 диастереомера)  (50% от теоретического выхода; чистота 98%)	$R_t = 0.76$ мин; $m/z = 427$ ($M+H$)⁺

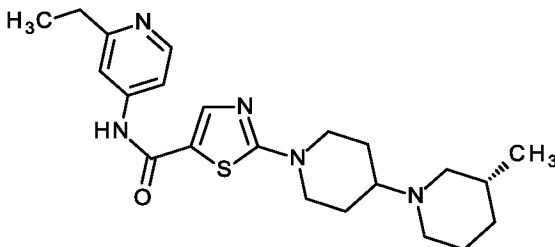
Пример	Название ИЮПАК/структура (выход; чистота)	LC-MS (Способ 6)
84	<i>N</i>-(4-фторбензил)-2-[(3<i>R</i>)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид  (81% от теоретического выхода; чистота 99%)	$R_t = 0.73$ мин; $m/z = 417$ ($M+H$)⁺
85	2-[(3<i>R</i>)-3-Метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-<i>N</i>-(пиридин-3-илметил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид  (32% от теоретического выхода; чистота 90%)	$R_t = 0.63$ мин; $m/z = 400$ ($M+H$)⁺
86	<i>N</i>-(3-фторбензил)-2-[(3<i>R</i>)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид  (96% от теоретического выхода; чистота 91%)	$R_t = 0.72$ мин; $m/z = 417$ ($M+H$)⁺

Пример	Название ИЮПАК/структура (выход; чистота)	LC-MS (Способ 6)
87	<i>N</i>-(2-фторбензил)-2-[(3<i>R</i>)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид  (72% от теоретического выхода; чистота 93%)	$R_t = 0.73$ мин; $m/z = 417$ ($M+H$)⁺
88	<i>N</i>-(2-хлор-4-фторфенил)-2-[(3<i>R</i>)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид  (10% от теоретического выхода; чистота 100%)	$R_t = 0.76$ мин; $m/z = 437$ ($M+H$)⁺

Пример	Название ИЮПАК/структура (выход; чистота)	LC-MS (Способ 6)
89	<i>N</i>-(3-циано-4-фторфенил)-2-[(3<i>R</i>)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид  (14% от теоретического выхода; чистота 94%)	$R_t = 0.77$ мин; $m/z = 428$ ($M+H$)⁺
90	<i>N</i>-метил-2-[(3<i>R</i>)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-<i>N</i>-(пиридин-3-илметил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид  (41% от теоретического выхода; чистота 96%)	$R_t = 0.60$ мин; $m/z = 414$ ($M+H$)⁺
91	<i>N</i>-метил-2-[(3<i>R</i>)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-<i>N</i>-(пиридин-4-илметил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид  (47% от теоретического выхода; чистота 96%)	$R_t = 0.57$ мин; $m/z = 414$ ($M+H$)⁺

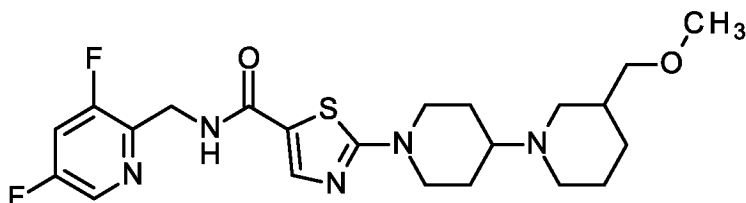
Пример	Название ИЮПАК/структура (выход; чистота)	LC-MS (Способ 6)
92	<i>N</i>-бензил-<i>N</i>-метил-2-[(3<i>R</i>)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид  (11% от теоретического выхода; чистота 100%)	$R_t = 0.75$ мин; $m/z = 413$ ($M+H$)⁺
93	<i>N</i>-(2-циклопропилфенил)-2-[(3<i>R</i>)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид  (6% от теоретического выхода; чистота 100%)	$R_t = 0.87$ мин; $m/z = 425$ ($M+H$)⁺
94	<i>N</i>-(3-хлорбензил)-2-[(3<i>R</i>)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид  (35% от теоретического выхода; чистота 98%)	$R_t = 0.85$ мин; $m/z = 433$ ($M+H$)⁺

Пример	Название ИЮПАК/структура (выход; чистота)	LC-MS (Способ 6)
95	<i>rel</i>-2-[(3<i>R</i>)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-<i>N</i>-[(1<i>R</i>)-1-(4-метилфенил)этил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид (2 диастереомера)  (12% от теоретического выхода; чистота 99%)	$R_t = 0.87$ мин; $m/z = 427$ ($M+H$)⁺
96	<i>N</i>-(5-хлор-2-гидроксифенил)-2-[(3<i>R</i>)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид  (12% от теоретического выхода; чистота 96%)	$R_t = 0.85$ мин; $m/z = 435$ ($M+H$)⁺
97	<i>N</i>-(5-фтор-2-метоксифенил)-2-[(3<i>R</i>)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид  (22% от теоретического выхода; чистота 97%)	$R_t = 0.87$ мин; $m/z = 433$ ($M+H$)⁺

Пример	Название ИЮПАК/структура (выход; чистота)	LC-MS (Способ 6)
98	<i>N</i>-(2-этилпиридин-4-ил)-2-[(3<i>R</i>)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид  (4% от теоретического выхода; чистота 91%)	$R_t = 0.65$ мин; $m/z = 414$ ($M+H$)⁺

Пример 99

ent-N-[(3,5-Дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[3-(метоксиметил)[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид (энантиомер 1)



45 мг *rac-N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[3-(метоксиметил)[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид разделяли на энантиомеры посредством хиральной ВЭЖХ (препаративная ВЭЖХ: колонка Daicel® Chiralpak IG, 5 мкм, 250 x 20 мм; подвижная фракция: 100% этанол + 0.2% диэтиламин; скорость потока 15 мл/мин; температура 55°C, обнаружение: 220 нм). Энантиомер, имеющий время удерживания 10.838 мин (HPLC: колонка Daicel® Chiralpak IE 5 мкм, скорость потока 1 мл/мин; подвижная фракция: 100% этанол + 0.2% диэтиламин; температура 60°C; обнаружение: 220 нм), собирали. Посредством удаления растворителей получали 23 мг (99% ee) указанного в названии соединения.

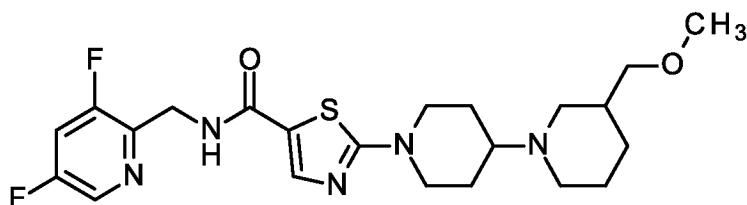
LC-MS (способ 1): $R_t = 0.89$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 466$ [$M+H$]⁺.

¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0.911 (0.66), 0.927 (0.72), 1.392 (0.58), 1.410 (0.63), 1.436 (0.52), 1.457 (1.21), 1.477 (1.28), 1.497 (0.51), 1.582 (1.53), 1.598 (1.39), 1.719 (0.66), 1.758 (1.52), 1.778 (1.33), 1.887 (0.89), 1.904 (1.48), 1.921 (0.77), 2.097 (0.59), 2.114 (1.12), 2.132 (0.59), 2.707 (0.80), 2.726 (0.79), 2.796 (0.89), 2.809 (0.83), 3.026 (1.13), 3.044

(2.13), 3.065 (1.14), 3.136 (0.55), 3.151 (1.82), 3.164 (3.39), 3.173 (1.89), 3.189 (0.57), 3.203 (16.00), 3.919 (1.63), 3.941 (1.53), 4.522 (2.97), 4.531 (2.96), 7.822 (5.28), 7.879 (0.69), 7.897 (1.23), 7.910 (0.69), 8.459 (2.58), 8.462 (2.46), 8.663 (0.90), 8.673 (1.76), 8.682 (0.91).

Пример 100

ent-N-[(3,5-Дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[3-(метоксиметил)[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид (энантиомер 2)



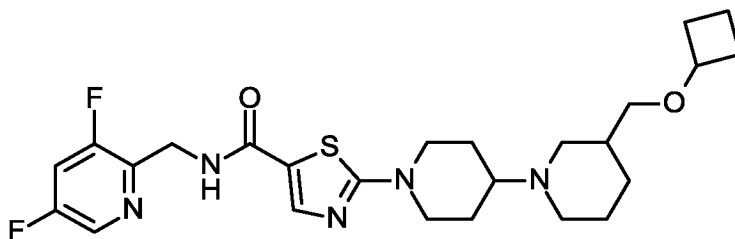
45 мг *rac-N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[3-(метоксиметил)[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид разделяли на энантиомеры посредством хиральной ВЭЖХ (препаративная ВЭЖХ: колонка Daicel® Chiralpak IG, 5 мкм, 250 x 20 мм; подвижная фракция: 100% этанол + 0.2% диэтиламин; скорость потока 15 мл/мин; температура 55°C, обнаружение: 220 нм). Энантиомер, имеющий время удерживания 11.879 мин (HPLC: колонка Daicel® Chiralpak IE 5 мкм, скорость потока 1 мл/мин; подвижная фракция: 100% этанол + 0.2% диэтиламин; температура 60°C; обнаружение: 220 нм), собирали. Посредством удаления растворителей получали 19 мг (99% ее) указанного в названии соединения.

LC-MS (способ 1): $R_t = 0.87$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 466 [M+H]^+$.

^1H -ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.912 (0.54), 0.927 (0.59), 1.393 (0.47), 1.411 (0.49), 1.437 (0.45), 1.458 (0.99), 1.469 (0.70), 1.478 (1.03), 1.497 (0.43), 1.582 (1.26), 1.599 (1.14), 1.720 (0.53), 1.759 (1.25), 1.778 (1.08), 1.887 (0.77), 1.904 (1.24), 1.921 (0.65), 2.098 (0.48), 2.113 (0.90), 2.132 (0.48), 2.521 (0.54), 2.708 (0.69), 2.725 (0.65), 2.795 (0.72), 2.809 (0.70), 3.027 (0.95), 3.044 (1.74), 3.065 (0.96), 3.136 (0.52), 3.151 (1.62), 3.164 (3.04), 3.173 (1.73), 3.179 (0.62), 3.189 (0.51), 3.203 (16.00), 3.920 (1.30), 3.942 (1.23), 4.523 (2.44), 4.532 (2.44), 7.822 (5.22), 7.878 (0.60), 7.882 (0.63), 7.897 (1.01), 7.910 (0.61), 7.914 (0.60), 8.459 (2.33), 8.462 (2.25), 8.664 (0.75), 8.673 (1.50), 8.683 (0.73).

Пример 101

ent-2-{3-[(Циклобутилокси)метил][1,4'-бипиперидин]-1'-ил}-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид (энантиомер 1)



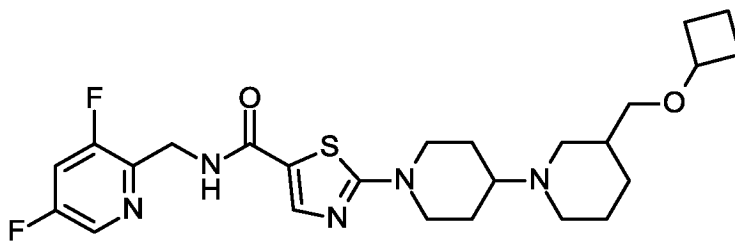
28 мг *rac*-2-{3-[(циклобутилокси)метил][1,4'-бипиперидин]-1'-ил}-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид разделяли на энантиомеры посредством хиральной ВЭЖХ (препаративная ВЭЖХ: колонка Daicel® Chiralpak IG, 5 мкм, 250 x 20 мм; подвижная фракция: 100% этанол + 0.2% диэтиламин; скорость потока 15 мл/мин; температура 35°C, обнаружение: 220 нм). Энантиомер, имеющий время удерживания 13.192 мин (HPLC: колонка Daicel® Chiralpak IG 5 мкм, скорость потока 1 мл/мин; подвижная фракция: 100% этанол + 0.2% диэтиламин; температура 40°C; обнаружение: 220 нм), собирали. Посредством удаления растворителей получали 11 мг (99% ee) указанного в названии соединения.

LC-MS (способ 4): $R_t = 0.61$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 506$ $[M+H]^+$.

^1H -ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.890 (0.70), 0.905 (1.48), 0.923 (1.66), 0.941 (0.75), 1.236 (0.70), 1.365 (0.68), 1.384 (1.52), 1.391 (1.55), 1.405 (2.41), 1.409 (2.43), 1.422 (3.30), 1.426 (2.37), 1.436 (2.51), 1.439 (3.65), 1.453 (3.11), 1.457 (3.28), 1.469 (3.44), 1.477 (2.22), 1.488 (2.22), 1.576 (3.79), 1.592 (5.01), 1.608 (3.25), 1.626 (1.13), 1.661 (1.66), 1.736 (0.87), 1.757 (5.34), 1.765 (5.46), 1.772 (5.55), 1.779 (5.30), 1.809 (0.51), 1.892 (2.15), 1.909 (3.40), 1.926 (1.85), 2.088 (1.66), 2.092 (2.09), 2.105 (5.13), 2.120 (5.86), 2.132 (1.97), 2.136 (2.23), 2.421 (0.40), 2.523 (1.40), 2.693 (2.11), 2.711 (1.92), 2.788 (2.15), 2.803 (2.11), 3.027 (2.76), 3.045 (5.15), 3.065 (2.86), 3.077 (1.68), 3.093 (4.48), 3.106 (7.14), 3.117 (4.69), 3.123 (1.81), 3.132 (1.31), 3.260 (0.75), 3.797 (0.82), 3.810 (2.77), 3.822 (3.96), 3.834 (2.63), 3.846 (0.73), 3.924 (4.03), 3.945 (3.80), 4.523 (7.43), 4.532 (7.38), 7.822 (16.00), 7.878 (1.81), 7.882 (1.92), 7.897 (3.16), 7.910 (1.88), 7.913 (1.87), 8.458 (7.01), 8.462 (6.89), 8.664 (2.34), 8.673 (4.66), 8.683 (2.34).

Пример 102

ent-2-{3-[(Циклобутилокси)метил][1,4'-бипиперидин]-1'-ил}-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид (энантиомер 2)



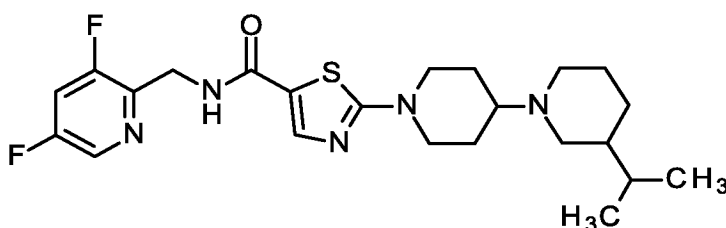
28 мг *rac*-2-{3-[(циклобутилокси)метил][1,4'-бипиперидин]-1'-ил}-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамида разделяли на энантиомеры посредством хиральной ВЭЖХ (препаративная ВЭЖХ: колонка Daicel® Chiralpak IG, 5 мкм, 250 x 20 мм; подвижная фракция: 100% этанол + 0.2% диэтиламин; скорость потока 15 мл/мин; температура 35°C, обнаружение: 220 нм). Энантиомер, имеющий время удерживания 15.649 мин (HPLC: колонка Daicel® Chiralpak IG 5 мкм, скорость потока 1 мл/мин; подвижная фракция: 100% этанол + 0.2% диэтиламин; температура 40°C; обнаружение: 220 нм), собирали. Посредством удаления растворителей получали 15 мг (99% ee) указанного в названии соединения.

LC-MS (способ 4): $R_t = 0.61$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 506$ $[M+H]^+$.

^1H -ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.892 (0.70), 0.911 (1.47), 0.925 (1.61), 0.944 (0.75), 1.181 (0.58), 1.236 (0.75), 1.393 (1.83), 1.406 (2.67), 1.410 (2.79), 1.423 (3.49), 1.427 (2.71), 1.437 (2.88), 1.441 (3.93), 1.454 (3.44), 1.458 (3.62), 1.471 (3.83), 1.479 (2.52), 1.490 (2.38), 1.578 (4.21), 1.593 (5.37), 1.609 (3.64), 1.627 (1.42), 1.664 (1.80), 1.737 (1.27), 1.758 (5.60), 1.766 (5.97), 1.773 (5.87), 1.781 (5.68), 1.810 (0.82), 1.898 (1.60), 1.915 (2.56), 1.931 (1.34), 2.089 (2.00), 2.093 (2.40), 2.107 (5.04), 2.111 (4.26), 2.117 (4.59), 2.122 (4.87), 2.136 (2.03), 2.423 (0.43), 2.572 (0.60), 2.697 (1.87), 2.716 (1.71), 2.793 (2.04), 2.808 (1.91), 3.028 (2.85), 3.046 (5.10), 3.066 (3.05), 3.078 (2.04), 3.094 (4.70), 3.108 (6.61), 3.118 (4.75), 3.124 (2.06), 3.134 (1.53), 3.798 (0.78), 3.811 (2.64), 3.822 (3.74), 3.835 (2.51), 3.847 (0.68), 3.926 (3.99), 3.947 (3.69), 4.524 (7.26), 4.533 (7.00), 7.824 (16.00), 7.878 (2.01), 7.882 (2.03), 7.895 (2.96), 7.898 (2.98), 7.910 (1.94), 7.914 (1.86), 8.459 (7.08), 8.463 (6.55), 8.665 (2.41), 8.675 (4.52), 8.684 (2.21).

Пример 103

rac-*N*-[(3,5-Дифторпиридин-2-ил)метил]-2-(3-изопропил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид



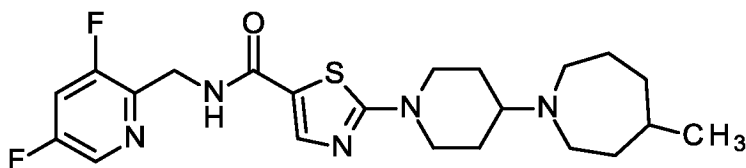
N,N-Диизопропилэтиламин (49 мкл, 280 мкмоль) и уксусную кислоту (9.7 мкл, 170 мкмоль) добавляли последовательно в раствор *N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-(4-оксопиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамида (50.0 мг, 142 мкмоль) и *rac*-3-изопропилпиперидина (36.1 мг, 284 мкмоль) в 3 мл дихлорметана, и смесь перемешивали при комнатной температуре 6 ч. Затем, триацетоксиборгидрид натрия (45.1 мг, 213 мкмоль) добавляли и перемешивание смеси при комнатной температуре продолжали. Через 15 ч насыщ. раствор NaHCO₃ добавляли и реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу концентрировали на роторном испарителе и остаток растворяли в DMSO и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (устройство: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100x30 мм. Подвижная фракция А: вода, подвижная фракция В: ацетонитрил, подвижная фракция С: 2% аммиак в воде, подвижная фракция D: ацетонитрил/вода (80 об.%/20 об.%) общая скорость потока: 80 мл/мин; комнатная температура; длина волны 200-400 нм, полный впрыск. Профиль градиента: подвижная фракция А 0 - 2 мин 47 мл, подвижная фракция В 0 - 2 мин 23 мл, подвижная фракция А 2 - 10 мин от 47 мл до 23 мл и подвижная фракция В от 23 мл до 47 мл, 10 - 12 мин 0 мл подвижная фракция А и 70 мл подвижная фракция В. Постоянная скорость потока подвижной фракции С и подвижной фракции D 5 мл/мин в каждом случае за все время прохода). Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали. Получали 23.0 мг (100% чистота, 35% от теоретического выхода) указанного в названии соединения.

LC-MS (способ 5): R_t = 1.85 мин; MS (ESIpos): m/z = 464 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0.837 (14.82), 0.843 (15.99), 0.848 (16.00), 0.854 (15.31), 0.877 (1.10), 0.883 (1.12), 0.897 (1.16), 0.903 (1.14), 0.917 (0.49), 0.923 (0.43), 1.160 (0.54), 1.171 (0.93), 1.177 (1.09), 1.183 (0.97), 1.188 (1.09), 1.195 (0.85), 1.206 (0.49), 1.334 (0.44), 1.354 (1.17), 1.375 (1.58), 1.387 (1.58), 1.398 (2.24), 1.409 (1.94), 1.420 (1.12), 1.441 (0.42), 1.448 (0.49), 1.461 (1.12), 1.467 (1.32), 1.486 (1.96), 1.506 (1.42), 1.525 (0.55), 1.533 (0.43), 1.600 (1.43), 1.606 (1.16), 1.616 (0.92), 1.622 (1.22), 1.627 (0.94), 1.647 (1.19), 1.668 (1.14), 1.765 (1.59), 1.778 (2.27), 1.792 (1.35), 1.866 (1.66), 1.883 (3.02), 1.901 (1.55), 2.024 (1.02), 2.038 (1.80), 2.042 (1.78), 2.057 (1.01), 2.524 (1.03), 2.733 (1.42), 2.751 (1.37), 2.770 (1.47), 2.786 (1.40), 3.020 (1.59), 3.026 (1.23), 3.041 (2.88), 3.057 (1.18), 3.063 (1.59), 3.931 (2.24), 3.948 (2.14), 4.523 (4.92), 4.532 (4.94), 7.821 (13.40), 7.879 (1.40), 7.883 (1.52), 7.895 (2.03), 7.898 (2.11), 7.910 (1.43), 7.914 (1.50), 8.459 (5.28), 8.462 (5.28), 8.662 (1.61), 8.672 (3.25), 8.681 (1.63).

Пример 104

ent-N-[(3,5-Дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[4-(4-метилазепан-1-ил)пиперидин-1-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид (энантиомер 1)



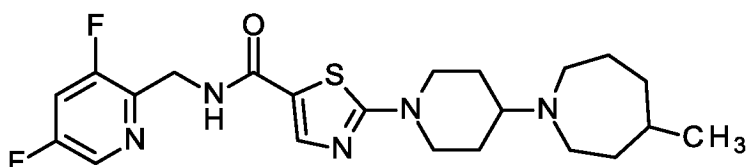
33 мг *rac-N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[4-(4-метилазепан-1-ил)пиперидин-1-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамида разделяли на энантиомеры посредством хиральной ВЭЖХ (препаративная ВЭЖХ: колонка Daicel® Chiralpak AY-H, 5 мкм, 250 x 20 мм; подвижная фракция: 70% н-гептан, подвижная фракция В: 30% этанол + 0.2% диэтиламин в В; скорость потока 15 мл/мин; температура 60°C, обнаружение: 220 нм). Энантиомер, имеющий время удерживания 10.241 мин (HPLC: колонка Daicel® Chiralpak AY-H 5 мкм, скорость потока 1 мл/мин; подвижная фракция А: 70% н-гептан, подвижная фракция В: 30% этанол + 0.2 % диэтиламин в В; температура 60°C; обнаружение: 220 нм), собирали. Посредством удаления растворителей получали 15 мг (99% ee) указанного в названии соединения.

LC-MS (способ 1): $R_t = 0.98$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 450$ $[M+H]^+$.

^1H -ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.876 (16.00), 0.887 (15.94), 1.181 (1.40), 1.200 (1.81), 1.223 (2.27), 1.240 (2.37), 1.257 (1.01), 1.446 (2.85), 1.460 (3.55), 1.479 (2.38), 1.572 (1.57), 1.595 (1.81), 1.613 (1.45), 1.619 (1.81), 1.642 (3.31), 1.648 (3.08), 1.655 (2.78), 1.756 (2.90), 2.422 (0.41), 2.611 (1.54), 2.668 (2.96), 3.023 (2.75), 3.040 (5.00), 3.061 (2.82), 3.926 (3.42), 3.946 (3.24), 4.523 (7.45), 4.532 (7.44), 7.820 (14.18), 7.879 (1.77), 7.882 (1.83), 7.895 (3.04), 7.910 (1.83), 7.914 (1.85), 8.458 (6.84), 8.462 (6.66), 8.663 (2.10), 8.672 (4.24), 8.682 (2.21).

Пример 105

ent-N-[(3,5-Дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[4-(4-метилазепан-1-ил)пиперидин-1-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид (энантиомер 2)



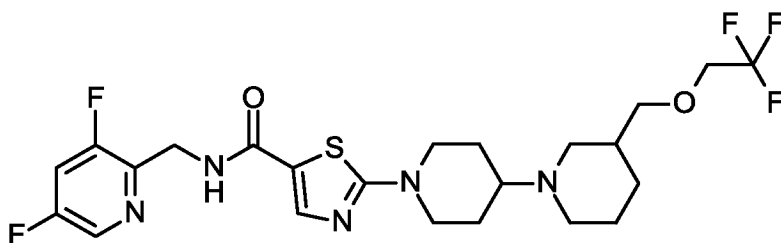
33 мг *rac-N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[4-(4-метилазепан-1-ил)пиперидин-1-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамида разделяли на энантиомеры посредством хиральной ВЭЖХ (препаративная ВЭЖХ: колонка Daicel® Chiralpak AY-H, 5 мкм, 250 x

20 мм; подвижная фракция: 70% н-гептан, подвижная фракция В: 30% этанол + 0.2% диэтиламин в В; скорость потока 15 мл/мин; температура 60°C, обнаружение: 220 нм). Энантиомер, имеющий время удерживания 10.783 мин (HPLC: колонка Daicel® Chiralpak AY-H 5 мкм, скорость потока 1 мл/мин; подвижная фракция А: 70% н-гептан, подвижная фракция В: 30% этанол + 0.2 % диэтиламин в В; температура 60°C; обнаружение: 220 нм), собирали. Посредством удаления растворителей получали 16 мг (99% ee) указанного в названии соединения.

(3.56), 1.771 (4.73), 1.974 (1.76), 2.155 (1.88), 2.697 (1.60), 2.780 (1.80), 2.796 (1.72), 3.030 (2.88), 3.051 (5.58), 3.071 (2.93), 3.322 (0.44), 3.426 (0.55), 3.443 (8.06), 3.454 (9.47), 3.926 (4.21), 3.948 (4.04), 3.977 (3.49), 3.993 (10.05), 4.008 (9.84), 4.024 (3.21), 4.524 (8.20), 4.533 (8.19), 7.823 (16.00), 7.879 (1.88), 7.882 (2.06), 7.898 (3.42), 7.910 (1.91), 7.914 (2.03), 8.458 (7.35), 8.462 (7.51), 8.667 (2.44), 8.676 (4.94), 8.685 (2.45).

Пример 107

ent-N-[(3,5-Дифторпиридин-2-ил)метил]-2-{3-[(2,2,2-трифторэтокси)метил][1,4'-бипиперидин]-1'-ил}-1,3-тиазол-5-карбоксаимид (энантиомер 2)



53

мг

rac-N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-{3-[(2,2,2-

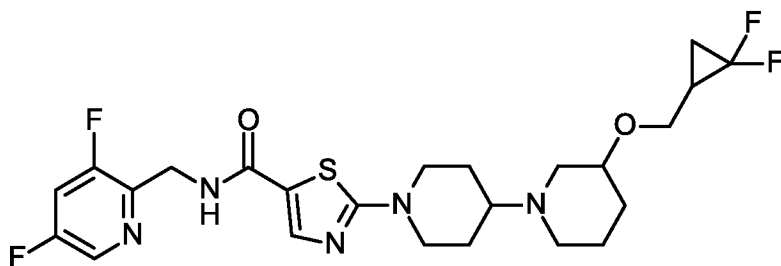
трифторэтокси)метил][1,4'-бипиперидин]-1'-ил}-1,3-тиазол-5-карбоксамида разделяли на энантиомеры посредством хиральной ВЭЖХ (препаративная ВЭЖХ: колонка Daicel® Chiralpak AY-H, 5 мкм, 250 x 20 мм; подвижная фракция А: 55% н-гептан, подвижная фракция В: 45% этанол + 0.2% диэтиламин в В; скорость потока 15 мл/мин; температура 60°C, обнаружение: 220 нм). Энантиомер, имеющий время удерживания 6.301 мин (HPLC: колонка Daicel® Chiralpak AY-H 5 мкм, скорость потока 1 мл/мин; подвижная фракция А: 50% н-гептан, подвижная фракция В: 50% этанол + 0.2 % диэтиламин в В; температура 70°C; обнаружение: 220 нм), собирали. Посредством удаления растворителей получали 25 мг (99% ee) указанного в названии соединения.

LC-MS (способ 1): $R_t = 1.08$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 534$ $[M+H]^+$.

^1H -ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.956 (1.27), 0.972 (1.33), 1.403 (1.14), 1.422 (1.29), 1.433 (1.11), 1.453 (1.79), 1.473 (2.52), 1.493 (1.88), 1.592 (3.06), 1.608 (2.89), 1.770 (3.84), 1.973 (1.45), 2.154 (1.54), 2.693 (1.28), 2.780 (1.42), 2.794 (1.42), 3.030 (2.30), 3.050 (4.43), 3.071 (2.43), 3.426 (0.52), 3.443 (6.29), 3.454 (7.83), 3.926 (3.34), 3.947 (3.28), 3.977 (3.35), 3.992 (9.35), 4.008 (9.05), 4.024 (3.07), 4.524 (6.38), 4.532 (6.45), 7.823 (16.00), 7.878 (1.79), 7.882 (1.93), 7.895 (2.60), 7.897 (2.76), 7.910 (1.89), 7.914 (1.90), 8.458 (6.68), 8.462 (6.64), 8.666 (2.02), 8.676 (4.13), 8.685 (2.11).

Пример 108

diatix-2-{3-[(2,2-Дифторциклопропил)метокси][1,4'-бипиперидин]-1'-ил}-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксаимид



N,N-Диизопропилэтиламин (200 мкл, 1.1 ммоль) добавляли к раствору *diamix-3*-[(2,2-дифторциклопропил)метоксипиперидин сульфат гидрохлорида (185 мг, 568 мкмоль) в 5 мл дихлорметана, и смесь перемешивали в течение 5 мин, после чего *N*-[(3,5-дифторпирдин-2-ил)метил-2-(4-оксопиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид (100 мг, 284 мкмоль) и уксусную кислоту (19 мкл, 340 мкмоль) добавляли в смесь. Смесь затем перемешивали при комнатной температуре. Через 3 ч триацетоксиборгидрид натрия (90.2 мг, 426 мкмоль) добавляли в смесь и смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Насыщ. раствор NaHCO_3 добавляли и реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу промывали водой и сушили над Na_2SO_4 . Осушитель отфильтровывали и фильтрат концентрировали. Остаток растворяли в DMSO и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (устройство: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100x30 мм. Подвижная фракция А: вода, подвижная фракция В: ацетонитрил, подвижная фракция С: 2% аммиак в воде, подвижная фракция D: ацетонитрил/вода (80 об.%/20 об.%) общая скорость потока: 80 мл/мин; комнатная температура; длина волны 200-400 нм, полный впрыск. Профиль градиента: подвижная фракция А 0 - 2 мин 55 мл, подвижная фракция В 0 - 2 мин 15 мл, подвижная фракция А 2 - 10 мин от 55 мл до 31 мл и подвижная фракция В от 15 мл до 39 мл, 10 - 12 мин 0 мл подвижная фракция А и 70 мл подвижная фракция В. Постоянная скорость потока подвижной фракции С и подвижной фракции D 5 мл/мин в каждом случае за все время прохода). Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали, а остаток сушили в высоком вакууме. Получали 10.0 мг (чистота 100%, 7% от теоретического выхода) целевого соединения.

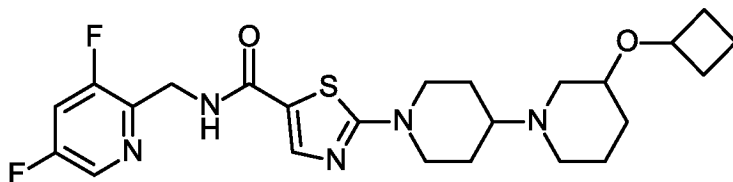
LC-MS (способ 1): $R_t = 1.05$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 528$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H -ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1.074 (1.61), 1.091 (1.50), 1.237 (1.72), 1.251 (1.61), 1.348 (1.50), 1.367 (1.61), 1.488 (2.47), 1.548 (1.93), 1.556 (1.40), 1.568 (1.83), 1.623 (1.83), 1.764 (3.97), 1.783 (3.54), 1.907 (2.58), 1.963 (1.61), 1.982 (2.79), 1.997 (1.61), 2.098 (1.83), 2.383 (0.97), 2.422 (1.29), 2.566 (1.40), 2.611 (0.86), 2.651 (2.79), 2.942 (2.04), 2.956 (1.93), 3.023 (2.79), 3.043 (5.26), 3.063 (2.79), 3.254 (1.40), 3.260 (0.64), 3.315 (3.76), 3.322 (3.97), 3.375 (1.07), 3.391 (2.58), 3.406 (2.79), 3.423 (1.40), 3.570 (2.04), 3.581 (1.93), 3.928

(3.65), 3.950 (3.44), 4.524 (7.73), 4.532 (7.84), 7.822 (16.00), 7.879 (1.93), 7.883 (2.15), 7.897 (3.22), 7.910 (2.04), 7.914 (2.04), 8.459 (7.30), 8.462 (7.41), 8.666 (2.36), 8.675 (4.83), 8.685 (2.36).

Пример 109

rac-2-[3-(Циклобутилокси)[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-*N*-[(3,5-дифторпиперидин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид



N,N-Диизопропилэтиламин (200 мкл, 1.1 ммоль) и уксусную кислоту (19 мкл, 340 мкмоль) добавляли последовательно в раствор *N*-[(3,5-дифторпиперидин-2-ил)метил]-2-(4-оксопиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамида (100 мг, 284 мкмоль) и *rac*-3-(циклобутилокси)пиперидин сульфат гидрохлорида (164 мг, 568 мкмоль) в 5 мл дихлорметана, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Затем, триацетоксиборгидрид натрия (90.2 мг, 426 мкмоль) добавляли и смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Насыщ. раствор NaHCO_3 добавляли и реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу промывали водой и сушили над Na_2SO_4 . Осушитель отфильтровывали и фильтрат концентрировали. Остаток растворяли в DMSO и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (устройство: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100x30 мм. Подвижная фракция А: вода, подвижная фракция В: ацетонитрил, подвижная фракция С: 2% аммиак в воде, подвижная фракция D: ацетонитрил/вода (80 об.%/20 об.%) общая скорость потока: 80 мл/мин; комнатная температура; длина волны 200-400 нм, полный впрыск. Профиль градиента: подвижная фракция А 0 - 2 мин 55 мл, подвижная фракция В 0 - 2 мин 15 мл, подвижная фракция А 2 - 10 мин от 55 мл до 31 мл и подвижная фракция В от 15 мл до 39 мл, 10 - 12 мин 0 мл подвижная фракция А и 70 мл подвижная фракция В. Постоянная скорость потока подвижной фракции С и подвижной фракции D 5 мл/мин в каждом случае за все время прохода). Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали, а остаток сушили в высоком вакууме. Получали 10.0 мг (чистота 100%, 7% от теоретического выхода) целевого соединения.

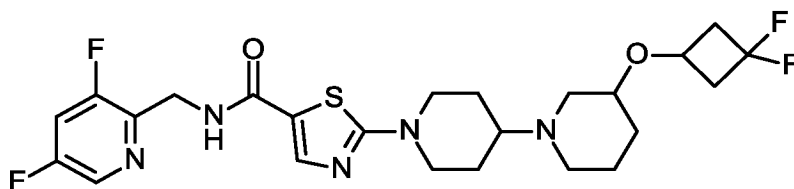
LC-MS (способ 1): $R_t = 1.04$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 492$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H -ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1.034 (0.72), 1.046 (1.63), 1.069 (1.63), 1.083 (0.81), 1.091 (0.68), 1.311 (0.68), 1.333 (1.54), 1.352 (1.72), 1.372 (1.08), 1.385 (1.04), 1.390 (1.58), 1.403 (2.76), 1.407 (1.72), 1.416 (1.72), 1.420 (3.07), 1.433 (1.99), 1.438 (2.26), 1.445

(1.31), 1.458 (2.98), 1.464 (3.12), 1.478 (3.30), 1.485 (3.12), 1.498 (1.45), 1.505 (1.27), 1.550 (0.90), 1.567 (2.53), 1.585 (2.71), 1.600 (2.85), 1.623 (1.76), 1.757 (4.84), 1.777 (6.37), 1.790 (4.07), 1.810 (3.30), 1.823 (2.53), 1.838 (1.76), 1.937 (2.21), 1.953 (3.66), 1.969 (2.26), 2.046 (1.49), 2.064 (2.71), 2.079 (1.54), 2.112 (3.44), 2.120 (3.39), 2.383 (0.45), 2.422 (0.59), 2.465 (0.50), 2.611 (0.54), 2.641 (2.26), 2.651 (1.94), 2.659 (2.12), 2.864 (2.08), 2.882 (1.94), 3.019 (2.89), 3.037 (5.24), 3.057 (2.94), 3.234 (1.63), 3.243 (2.12), 3.250 (2.85), 3.257 (3.12), 3.924 (3.98), 3.946 (3.84), 3.968 (0.90), 3.980 (2.71), 3.993 (3.80), 4.005 (2.62), 4.017 (0.77), 4.523 (7.73), 4.532 (7.73), 7.823 (16.00), 7.879 (1.90), 7.882 (2.08), 7.897 (3.30), 7.910 (1.99), 7.914 (2.03), 8.459 (7.28), 8.462 (7.37), 8.666 (2.44), 8.676 (4.79), 8.685 (2.44).

Пример 110

rac-2-{3-[(3,3-Дифторциклобутил)окси][1,4'-бипиперидин]-1'-ил}-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид



N,N-Диизопропилэтиламин (200 мкл, 1.1 ммоль) и уксусную кислоту (19 мкл, 340 мкмоль) добавляли последовательно в раствор *N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-(4-оксопиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамида (100 мг, 284 мкмоль) и *rac*-3-[(3,3-дифторциклобутил)окси]пиперидин сульфат гидрохлорида (185 мг, 568 мкмоль) в 5 мл дихлорметана, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Затем, триацетоксиборгидрид натрия (90.2 мг, 426 мкмоль) добавляли и смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Насыщ. раствор NaHCO_3 добавляли и реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу промывали водой и сушили над Na_2SO_4 . Осушитель отфильтровывали и фильтрат концентрировали. Остаток растворяли в DMSO и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (устройство: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100x30 мм. Подвижная фракция А: вода, подвижная фракция В: ацетонитрил, подвижная фракция С: 2% аммиак в воде, подвижная фракция D: ацетонитрил/вода (80 об.%/20 об.%) общая скорость потока: 80 мл/мин; комнатная температура; длина волны 200-400 нм, полный впрыск. Профиль градиента: подвижная фракция А 0 - 2 мин 55 мл, подвижная фракция В 0 - 2 мин 15 мл, подвижная фракция А 2 - 10 мин от 55 мл до 31 мл и подвижная фракция В от 15 мл до 39 мл, 10 - 12 мин 0 мл подвижная фракция А и 70 мл подвижная фракция В. Постоянная скорость потока подвижной фракции С и подвижной фракции D 5 мл/мин в каждом случае за все время прохода). Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали, а остаток

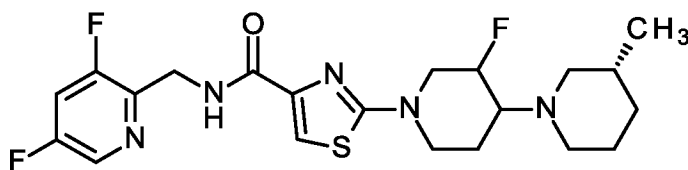
сушили в высоком вакууме. Получали 30.0 мг (чистота 100%, 20% от теоретического выхода) целевого соединения.

LC-MS (способ 1): $R_t = 1.06$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 528 [M+H]^+$.

^1H -ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.083 (0.83), 1.097 (2.04), 1.119 (2.12), 1.134 (0.94), 1.324 (0.86), 1.344 (1.99), 1.364 (2.10), 1.384 (0.88), 1.478 (3.86), 1.498 (4.08), 1.518 (1.52), 1.621 (2.46), 1.643 (2.15), 1.757 (5.57), 1.777 (4.80), 1.853 (2.32), 1.867 (2.21), 2.003 (2.54), 2.019 (4.36), 2.035 (2.65), 2.084 (1.85), 2.100 (3.42), 2.117 (1.88), 2.422 (2.26), 2.431 (2.76), 2.441 (2.59), 2.446 (2.68), 2.451 (2.73), 2.459 (2.87), 2.468 (2.12), 2.524 (2.07), 2.561 (1.68), 2.636 (2.87), 2.654 (2.79), 2.874 (4.00), 2.884 (5.49), 2.901 (3.70), 3.019 (3.59), 3.040 (6.90), 3.061 (3.56), 3.257 (0.66), 3.265 (0.69), 3.308 (2.37), 3.317 (2.76), 3.325 (3.06), 3.331 (2.48), 3.340 (1.74), 3.929 (5.08), 3.951 (4.86), 4.101 (2.37), 4.524 (9.90), 4.533 (9.74), 7.824 (16.00), 7.882 (2.21), 7.897 (4.14), 7.914 (2.18), 8.459 (7.92), 8.462 (8.17), 8.667 (2.84), 8.677 (5.71), 8.686 (2.92).

Пример 111

diamix-*N*-[(3,5-Дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3*R*)-3'-фтор-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид



2-Бром-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид (100 мг, 299 мкмоль) и *diamix*-(3*R*)-3'-фтор-3-метил-1,4'-бипиперидин дигидрохлорид (70.9 мг, 259 мкмоль) объединяли и перемешивали при 120°C в 2 мл раствора карбоната натрия (2 мл, 2.0 М, 4 ммоль) в течение 1 ч. Реакционную смесь затем разбавляли водой и экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 и фильтровали и фильтрат концентрировали на роторном испарителе. Остаток растворяли в DMSO и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (устройство: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100x30 мм, подвижная фракция А: вода, подвижная фракция В: ацетонитрил, подвижная фракция С: 2% аммиак в воде, подвижная фракция D: ацетонитрил/вода (80 об.%/20 об.%) общая скорость потока: 80 мл/мин; комнатная температура; длина волны 200-400 нм, полный впрыск. Профиль градиента: подвижная фракция А 0 - 2 мин 47 мл, подвижная фракция В 0 - 2 мин 23 мл, подвижная фракция А 2 - 10 мин от 47 мл до 23 мл и подвижная фракция В от 23 мл до 47 мл, 10 - 12 мин 0 мл подвижная фракция А и 70 мл подвижная фракция В. Постоянная скорость потока подвижной фракции С и подвижной фракции D 5 мл/мин в каждом случае за все время

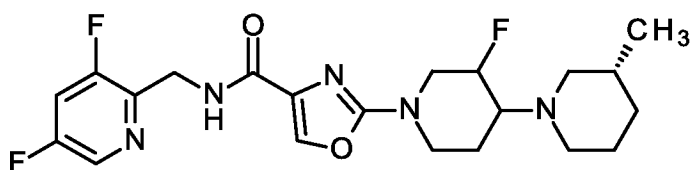
прохода). Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали. Получали 78.0 мг (чистота 100%, 57% от теоретического выхода) целевого соединения.

LC-MS (способ 1): $R_t = 0.95$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 454 [M+H]^+$.

^1H -ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.816 (10.43), 0.823 (12.35), 0.826 (12.52), 0.834 (10.93), 0.849 (1.65), 0.869 (0.67), 1.386 (0.84), 1.406 (1.13), 1.428 (1.10), 1.448 (0.90), 1.469 (0.43), 1.497 (0.61), 1.503 (0.75), 1.514 (0.75), 1.552 (0.84), 1.572 (2.20), 1.588 (1.25), 1.594 (1.45), 1.629 (1.77), 1.649 (1.68), 1.689 (1.68), 1.706 (1.97), 1.887 (1.48), 1.896 (1.86), 1.904 (2.87), 1.917 (2.26), 1.923 (2.52), 1.938 (1.57), 1.946 (1.48), 1.958 (0.55), 1.965 (0.43), 2.175 (1.28), 2.193 (2.38), 2.210 (1.19), 2.591 (1.04), 2.596 (1.01), 2.611 (1.25), 2.650 (1.25), 2.672 (1.01), 2.838 (3.19), 2.846 (3.16), 3.105 (1.42), 3.122 (2.61), 3.126 (2.52), 3.143 (1.42), 3.213 (2.09), 3.236 (2.17), 3.262 (0.78), 3.279 (3.51), 3.302 (2.87), 4.028 (1.68), 4.049 (1.59), 4.189 (1.10), 4.210 (2.03), 4.229 (1.01), 4.578 (7.30), 4.588 (7.30), 5.065 (2.26), 5.149 (2.29), 7.373 (16.00), 7.883 (1.88), 7.887 (2.00), 7.902 (2.96), 7.915 (1.88), 7.919 (1.94), 8.452 (7.65), 8.456 (8.70), 8.467 (4.12), 8.477 (2.09).

Пример 112

diamix-*N*-[(3,5-Дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3*R*)-3'-фтор-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-оксазол-4-карбоксамид



2-Хлор-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-оксазол-4-карбоксамид (100 мг, 314 мкмоль) и *diamix*-(3*R*)-3'-фтор-3-метил-1,4'-бипиперидин дигидрохлорид (86.5 мг, 317 мкмоль) объединяли и перемешивали при 120°C в 2 мл раствора карбоната натрия (2 мл, 2.0 М, 4 ммоль) в течение 1 часа. Реакционную смесь затем разбавляли водой и экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 и фильтровали и фильтрат концентрировали на роторном испарителе. Остаток растворяли в DMSO и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (устройство: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100x30 мм, подвижная фракция А: вода, подвижная фракция В: ацетонитрил, подвижная фракция С: 2% аммиак в воде, подвижная фракция D: ацетонитрил/вода (80 об.%/20 об.%) общая скорость потока: 80 мл/мин; комнатная температура; длина волны 200-400 нм, полный впрыск. Профиль градиента: подвижная фракция А 0 - 2 мин 47 мл, подвижная фракция В 0 - 2 мин 23 мл, подвижная фракция А 2 - 10 мин от 47 мл до 23 мл и подвижная фракция В от 23 мл до 47 мл, 10 - 12 мин 0 мл подвижная фракция А и 70 мл подвижная фракция В. Постоянная скорость потока

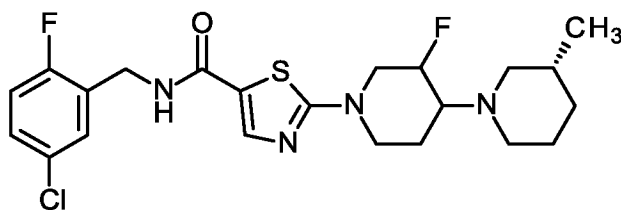
подвижной фракции С и подвижной фракции D 5 мл/мин в каждом случае за все время прохода). Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали. Получали 81.0 мг (чистота 100%, 51% от теоретического выхода) целевого соединения.

LC-MS (способ 1): $R_t = 0.88$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 438 [M+H]^+$.

^1H -ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.809 (11.35), 0.817 (14.02), 0.820 (14.57), 0.827 (12.10), 0.841 (2.08), 0.862 (0.75), 1.379 (1.01), 1.398 (1.40), 1.419 (1.40), 1.440 (1.11), 1.460 (0.55), 1.505 (0.91), 1.564 (2.73), 1.586 (1.85), 1.623 (2.24), 1.644 (4.13), 1.665 (2.50), 1.864 (1.53), 1.880 (3.45), 1.889 (3.32), 1.900 (2.57), 1.906 (2.57), 2.068 (5.46), 2.160 (1.56), 2.178 (3.09), 2.197 (1.63), 2.578 (1.40), 2.615 (1.46), 2.636 (1.33), 2.824 (4.33), 3.057 (1.72), 3.075 (3.28), 3.096 (1.76), 3.181 (2.67), 3.205 (2.83), 3.246 (2.83), 3.259 (1.01), 3.271 (3.77), 3.317 (0.52), 4.085 (2.37), 4.106 (2.28), 4.130 (1.63), 4.150 (2.67), 4.173 (1.46), 4.561 (9.04), 4.570 (9.01), 5.028 (2.86), 5.111 (2.89), 7.883 (2.02), 7.887 (2.05), 7.901 (3.64), 7.915 (2.05), 7.919 (2.02), 8.004 (16.00), 8.207 (2.47), 8.217 (4.81), 8.226 (2.37), 8.459 (7.93), 8.463 (7.61).

Пример 113

diamix-N-(5-Хлор-2-фторбензил)-2-[(3*R*)-3'-фтор-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид



2-Бром-*N*-(5-хлор-2-фторбензил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид (100 мг, 286 мкмоль) и *diamix*-(3*R*)-3'-фтор-3-метил-1,4'-бипиперидин дигидрохлорид (67.7 мг, 248 мкмоль) объединяли и перемешивали при 120°C в 2 мл раствора карбоната натрия (2 мл, 2.0 М, 4 ммоль) в течение 1 ч. Реакционную смесь затем разбавляли водой и экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 и фильтровали и фильтрат концентрировали на ротационном испарителе. Остаток растворяли в DMSO и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (устройство: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100x30 мм, подвижная фракция А: вода, подвижная фракция В: ацетонитрил, подвижная фракция С: 2% аммиак в воде, подвижная фракция D: ацетонитрил/вода (80 об.%/20 об.%) общая скорость потока: 80 мл/мин; комнатная температура; длина волны 200-400 нм, полный впрыск. Профиль градиента: подвижная фракция А 0 - 2 мин 47 мл, подвижная фракция В 0 - 2 мин 23 мл, подвижная фракция А 2 - 10 мин от 47 мл до 23 мл и подвижная фракция В от 23 мл до 47 мл, 10 - 12 мин 0 мл подвижная фракция А и 70 мл подвижная фракция В. Постоянная скорость потока

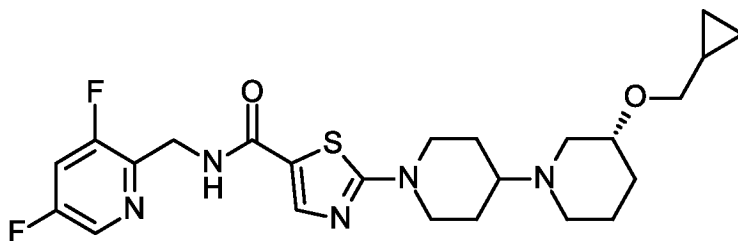
подвижной фракции С и подвижной фракции D 5 мл/мин в каждом случае за все время прохода). Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали. Получали 25.0 мг (чистота 97%, 18% от теоретического выхода) целевого соединения.

LC-MS (способ 1): $R_t = 1.17$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 469$ $[M+H]^+$.

^1H -ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.809 (11.21), 0.818 (13.98), 0.820 (14.09), 0.828 (11.39), 0.843 (2.02), 0.863 (0.72), 1.122 (0.47), 1.381 (0.94), 1.401 (1.30), 1.423 (1.26), 1.443 (1.08), 1.464 (0.58), 1.496 (0.90), 1.565 (2.85), 1.587 (1.84), 1.623 (2.16), 1.645 (2.09), 1.681 (1.98), 1.699 (2.38), 1.884 (3.14), 1.892 (3.71), 1.909 (2.56), 1.927 (0.58), 2.162 (1.41), 2.180 (2.70), 2.199 (1.41), 2.384 (0.43), 2.422 (0.47), 2.607 (1.37), 2.622 (1.15), 2.665 (1.15), 2.682 (1.15), 2.823 (4.07), 3.143 (1.62), 3.160 (3.03), 3.181 (1.69), 3.241 (2.59), 3.265 (3.96), 3.307 (3.14), 3.332 (2.49), 3.411 (0.86), 4.001 (2.09), 4.024 (1.98), 4.174 (1.37), 4.195 (2.34), 4.217 (1.23), 4.405 (10.20), 4.414 (10.13), 5.058 (2.77), 5.140 (2.74), 7.231 (3.17), 7.247 (6.09), 7.262 (3.96), 7.352 (4.36), 7.362 (6.56), 7.375 (2.56), 7.382 (2.45), 7.822 (16.00), 8.713 (2.52), 8.722 (5.01), 8.732 (2.56).

Пример 114

2-[(3*R*)-3-(Циклопропилметокси)[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид



2-Бром-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид (80.2 мг, 240 мкмоль) и (3*R*)-3-(циклопропилметокси)-1,4'-бипиперидин дигидрохлорид (66.0 мг, 212 мкмоль) объединяли и перемешивали при 120°C в 2 мл раствора карбоната натрия (2 мл, 2.0 М, 4 ммоль) в течение 1 часа. Реакционную смесь затем разбавляли водой и экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 и фильтровали и фильтрат концентрировали на роторном испарителе. Остаток растворяли в DMSO и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (устройство: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100x30 мм, подвижная фракция А: вода, подвижная фракция В: ацетонитрил, подвижная фракция С: 2% аммиак в воде, подвижная фракция D: ацетонитрил/вода (80 об.%/20 об.%) общая скорость потока: 80 мл/мин; комнатная температура, длина волны 200-400 нм, полный впрыск; профиль градиента: подвижная фракция А 0 - 2 мин 55 мл, подвижная фракция В 0 - 2 мин 15 мл, подвижная фракция А 2 - 10 мин от 55 мл до 31 мл и подвижная фракция В от 15 мл до 39 мл, 10 - 12 мин 0 мл

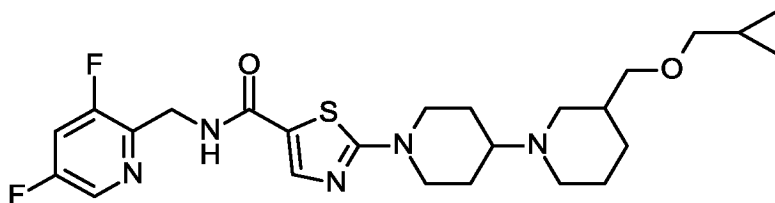
подвижная фракция А и 70 мл подвижная фракция В. Постоянная скорость потока подвижной фракции С и подвижной фракции D 5 мл/мин в каждом случае за все время прохода). Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали. Получали 46.0 мг (чистота 100%, 39% от теоретического выхода) целевого соединения.

LC-MS (способ 1): $R_t = 1.01$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 492 [M+H]^+$.

^1H -ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.116 (2.25), 0.124 (7.52), 0.131 (7.71), 0.140 (2.25), 0.411 (2.21), 0.417 (6.60), 0.420 (6.38), 0.431 (6.78), 0.433 (6.27), 0.440 (1.84), 0.915 (0.77), 0.926 (1.59), 0.937 (2.32), 0.948 (1.55), 1.023 (0.59), 1.030 (0.66), 1.044 (1.59), 1.067 (1.66), 1.080 (0.77), 1.088 (0.66), 1.320 (0.70), 1.339 (1.59), 1.359 (1.62), 1.380 (0.70), 1.455 (1.11), 1.474 (2.95), 1.486 (2.40), 1.494 (3.13), 1.514 (1.25), 1.613 (2.06), 1.636 (1.73), 1.762 (4.17), 1.781 (3.65), 1.885 (1.81), 1.900 (1.73), 1.933 (2.21), 1.949 (3.69), 1.965 (2.25), 2.067 (1.51), 2.081 (2.73), 2.099 (1.47), 2.422 (0.44), 2.521 (1.73), 2.557 (1.33), 2.652 (2.54), 2.671 (2.14), 2.943 (2.18), 2.955 (2.03), 3.021 (2.80), 3.040 (5.46), 3.060 (2.88), 3.243 (14.49), 3.255 (14.56), 3.268 (3.61), 3.320 (0.81), 3.927 (3.80), 3.946 (3.61), 4.523 (7.74), 4.532 (7.71), 7.822 (16.00), 7.878 (1.92), 7.882 (1.99), 7.895 (3.17), 7.910 (1.95), 7.914 (1.92), 8.459 (7.37), 8.462 (7.12), 8.665 (2.43), 8.675 (4.83), 8.684 (2.40).

Пример 115

ent-2-{3-[(Циклопропилметокси)метил][1,4'-бипиперидин]-1'-ил}-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид (*энантиомер 1*)



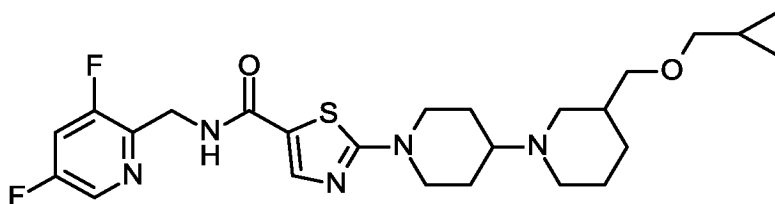
67 мг *rac*-2-{3-[(циклопропилметокси)метил][1,4'-бипиперидин]-1'-ил}-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид разделяли на энантиомеры посредством хиральной ВЭЖХ (препаративная ВЭЖХ: колонка Daicel® Chiralpak AY-H, 5 мкм, 250 x 20 мм; подвижная фракция А: 60% н-гептан, подвижная фракция В: 40% этанол + 0.2% диэтиламин в В; скорость потока 15 мл/мин; температура 55°C, обнаружение: 220 нм). Энантиомер, имеющий время удерживания 8.062 мин (HPLC: колонка Daicel® Chiralpak AY-H 5 мкм, скорость потока 1 мл/мин; подвижная фракция А: 50% н-гептан, подвижная фракция В: 50% этанол + 0.2 % диэтиламин в В; температура 55°C; обнаружение: 220 нм), собирали. Посредством удаления растворителей получали 30 мг (99% ee) указанного в названии соединения.

LC-MS (способ 1): $R_t = 1.07$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 506 [M+H]^+$.

¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: -0.146 (2.10), -0.024 (1.44), -0.017 (5.45), -0.009 (5.51), 0.275 (1.55), 0.282 (4.53), 0.285 (4.49), 0.288 (2.09), 0.295 (4.69), 0.298 (4.42), 0.305 (1.34), 0.755 (0.46), 0.773 (1.01), 0.791 (1.41), 0.794 (1.44), 0.804 (1.40), 0.807 (1.47), 0.815 (1.92), 0.823 (1.00), 0.826 (1.08), 0.835 (0.50), 1.230 (0.43), 1.249 (1.00), 1.269 (1.02), 1.290 (0.76), 1.298 (0.72), 1.310 (1.42), 1.322 (1.47), 1.330 (2.10), 1.338 (1.53), 1.350 (1.51), 1.369 (0.44), 1.433 (1.41), 1.439 (1.58), 1.451 (2.33), 1.467 (1.38), 1.566 (1.12), 1.617 (2.07), 1.623 (2.07), 1.764 (0.92), 1.781 (1.55), 1.798 (0.81), 1.965 (0.79), 1.983 (1.44), 2.000 (0.76), 2.352 (9.20), 2.355 (11.79), 2.357 (8.79), 2.369 (1.29), 2.394 (16.00), 2.580 (1.15), 2.662 (1.37), 2.678 (1.31), 2.885 (1.91), 2.904 (3.60), 2.923 (1.91), 3.026 (9.38), 3.037 (9.30), 3.053 (1.05), 3.069 (3.29), 3.080 (5.47), 3.089 (3.47), 3.095 (1.22), 3.105 (0.91), 3.143 (10.67), 3.780 (2.83), 3.801 (2.66), 4.379 (5.25), 4.388 (5.22), 7.679 (11.00), 7.732 (1.28), 7.735 (1.33), 7.748 (2.15), 7.750 (2.18), 7.763 (1.30), 7.767 (1.30), 8.313 (4.95), 8.316 (4.80), 8.520 (1.64), 8.529 (3.26), 8.538 (1.62).

Пример 116

ent-2-{3-[(Циклопропилметокси)метил][1,4'-бипиперидин]-1'-ил}-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид (энантиомер 2)



67 мг *rac*-2-{3-[(циклопропилметокси)метил][1,4'-бипиперидин]-1'-ил}-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамида разделяли на энантиомеры посредством хиральной ВЭЖХ (препаративная ВЭЖХ: колонка Daicel® Chiralpak AY-H, 5 мкм, 250 x 20 мм; подвижная фракция А: 60% н-гептан, подвижная фракция В: 40% этанол + 0.2% диэтиламин в В; скорость потока 15 мл/мин; температура 55°C, обнаружение: 220 нм). Энантиомер, имеющий время удерживания 8.740 мин (HPLC: колонка Daicel® Chiralpak AY-H 5 мкм, скорость потока 1 мл/мин; подвижная фракция А: 50% н-гептан, подвижная фракция В: 50% этанол + 0.2 % диэтиламин в В; температура 55°C; обнаружение: 220 нм), собирали. Посредством удаления растворителей получали 28 мг (99% ee) указанного в названии соединения.

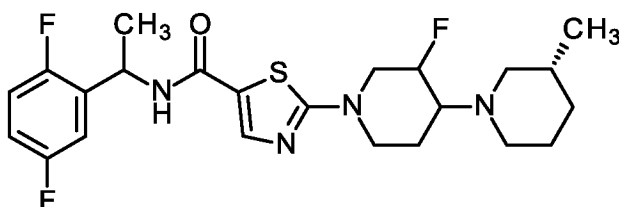
LC-MS (способ 1): R_t = 1.07 мин; MS (ESIpos): m/z = 506 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: -0.146 (2.11), -0.024 (0.87), -0.017 (3.12), -0.015 (3.03), -0.009 (3.17), -0.007 (3.10), 0.275 (0.95), 0.282 (2.68), 0.285 (2.76), 0.288 (1.22), 0.292 (1.19), 0.295 (2.78), 0.298 (2.72), 0.305 (0.83), 0.774 (0.55), 0.791 (0.83), 0.793 (0.81),

0.804 (0.78), 0.807 (0.82), 0.815 (1.19), 0.823 (0.58), 0.826 (0.62), 1.250 (0.55), 1.270 (0.56), 1.291 (0.42), 1.298 (0.41), 1.310 (0.79), 1.322 (0.82), 1.330 (1.17), 1.338 (0.85), 1.350 (0.84), 1.452 (1.28), 1.467 (0.79), 1.567 (0.60), 1.623 (1.14), 1.766 (0.43), 1.783 (0.69), 1.984 (0.68), 2.351 (8.08), 2.354 (10.97), 2.357 (8.10), 2.369 (0.63), 2.393 (16.00), 2.581 (0.58), 2.662 (0.72), 2.679 (0.68), 2.886 (1.09), 2.904 (2.03), 2.924 (1.09), 3.026 (5.94), 3.037 (5.84), 3.054 (0.64), 3.069 (1.97), 3.081 (3.29), 3.089 (2.05), 3.095 (0.72), 3.105 (0.53), 3.141 (15.73), 3.779 (1.60), 3.801 (1.51), 4.378 (3.00), 4.387 (2.96), 7.678 (7.07), 7.732 (0.80), 7.736 (0.84), 7.749 (1.21), 7.751 (1.24), 7.764 (0.81), 7.768 (0.81), 8.312 (3.04), 8.316 (2.99), 8.519 (0.96), 8.529 (1.94), 8.538 (0.95).

Пример 117

diamix-N-[1-(2,5-Дифторфенил)этил]-2-[(3*R*)-3'-фтор-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид



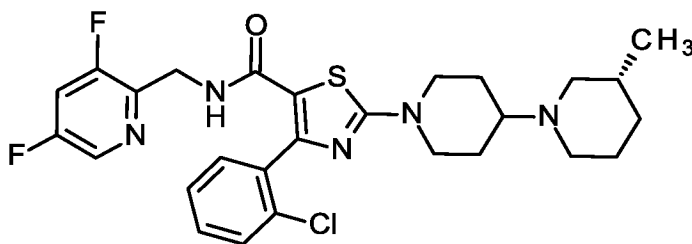
rac-2-Бром-*N*-[1-(2,5-дифторфенил)этил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид (145 мг, 418 мкмоль) и *diamix*-(3*R*)-3'-фтор-3-метил-1,4'-бипиперидин дигидрохлорид (98.9 мг, 362 мкмоль) объединяли и перемешивали при 120°C в 2 мл раствора карбоната натрия (2 мл, 2.0 М, 4 ммоль) в течение 1 ч. Реакционную смесь затем разбавляли водой и экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу сушили над Na₂SO₄ и фильтровали и фильтрат концентрировали на роторном испарителе. Остаток растворяли в DMSO и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (устройство: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100x30 мм. Подвижная фракция А: вода, подвижная фракция В: ацетонитрил, подвижная фракция С: 2% аммиак в воде, подвижная фракция D: ацетонитрил/вода (80 об.%/20 об.%) общая скорость потока: 80 мл/мин; комнатная температура; длина волны 200-400 нм, полный впрыск. Профиль градиента: подвижная фракция А 0 - 2 мин 47 мл, подвижная фракция В 0 - 2 мин 23 мл, подвижная фракция А 2 - 10 мин от 47 мл до 23 мл и подвижная фракция В от 23 мл до 47 мл, 10 - 12 мин 0 мл подвижная фракция А и 70 мл подвижная фракция В. Постоянная скорость потока подвижной фракции С и подвижной фракции D 5 мл/мин в каждом случае за все время прохода). Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали. Получали 117 мг (чистота 100%, 60% от теоретического выхода) целевого соединения.

LC-MS (способ 1): R_t = 1.18 мин; MS (ESIpos): m/z = 467 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0.808 (6.23), 0.816 (13.24), 0.826 (12.53), 0.841 (1.66), 0.861 (0.65), 1.378 (1.12), 1.398 (1.48), 1.417 (16.00), 1.429 (15.57), 1.544 (1.06), 1.563 (2.56), 1.580 (1.42), 1.585 (1.64), 1.622 (1.79), 1.643 (1.71), 1.675 (1.64), 1.693 (1.97), 1.863 (1.00), 1.872 (2.46), 1.888 (3.25), 1.905 (2.33), 2.157 (1.20), 2.176 (2.36), 2.194 (1.22), 2.617 (1.14), 2.655 (1.04), 2.676 (1.00), 2.805 (1.54), 2.820 (3.23), 3.131 (1.10), 3.153 (2.11), 3.175 (1.10), 3.232 (1.60), 3.257 (2.09), 3.322 (1.73), 3.998 (1.42), 4.018 (1.34), 4.194 (1.34), 5.053 (2.25), 5.135 (2.27), 5.228 (0.55), 5.240 (2.19), 5.251 (3.23), 5.263 (2.17), 5.276 (0.51), 7.099 (1.22), 7.113 (2.42), 7.120 (1.81), 7.127 (1.62), 7.133 (0.85), 7.195 (1.64), 7.203 (2.01), 7.211 (4.14), 7.218 (4.04), 7.226 (2.84), 7.233 (2.40), 7.902 (11.61), 7.914 (0.51), 8.535 (3.76), 8.547 (3.57).

Пример 118

4-(2-Хлорфенил)-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид



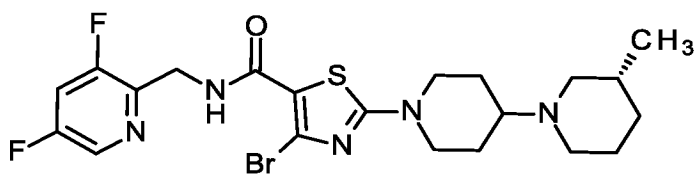
N,N-Диизопропилэтиламин (250 мкл, 1.4 ммоль) и пропилфосфоновой кислоты ангидрид (280 мкл, 50% в этилацетате, 460 мкмоль) добавляли в раствор 4-(2-хлорфенил)-2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоновой кислоты (150 мг, 357 мкмоль) и 1-(3,5-дифторпиридин-2-ил)метанамина дигидрохлорида (101 мг, 464 мкмоль) в 4.8 мл ацетонитрила, и смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Реакционную смесь концентрировали на ротаторном испарителе и остаток растворяли в DMSO, фильтровали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (устройство: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100x30 мм. Подвижная фракция А: вода, подвижная фракция В: ацетонитрил, подвижная фракция С: 2% аммиак в воде, подвижная фракция D: ацетонитрил/вода (80 об.%/20 об.%) общая скорость потока: 80 мл/мин; комнатная температура, длина волны 200-400 нм, полный впрыск; профиль градиента: подвижная фракция А 0 - 2 мин 39 мл, подвижная фракция В 0 - 2 мин 31 мл, подвижная фракция А 2 - 10 мин от 39 мл до 15 мл и подвижная фракция В от 31 мл до 55 мл, 10 - 12 мин 0 мл подвижная фракция А и 70 мл подвижная фракция В. Постоянная скорость потока подвижной фракции С и подвижной фракции D 5 мл/мин в каждом случае за все время прохода). Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали. Получали 19.0 мг (чистота 100%, 10% от теоретического выхода) целевого соединения.

LC-MS (способ 5): $R_t = 2.13$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 546 [M+H]^+$.

^1H -ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.796 (0.63), 0.819 (15.20), 0.830 (16.00), 0.850 (0.61), 0.857 (0.57), 1.377 (0.51), 1.397 (1.27), 1.418 (1.39), 1.438 (0.57), 1.485 (0.85), 1.492 (1.06), 1.505 (2.64), 1.512 (3.04), 1.525 (3.40), 1.531 (3.30), 1.544 (1.54), 1.573 (1.65), 1.595 (1.35), 1.621 (1.37), 1.642 (1.31), 1.746 (1.78), 1.763 (3.06), 1.782 (3.83), 1.806 (2.62), 2.040 (1.06), 2.055 (1.90), 2.073 (1.06), 2.423 (0.40), 2.474 (1.12), 2.740 (1.75), 2.753 (3.19), 2.770 (1.50), 3.061 (2.13), 3.078 (3.80), 3.098 (2.16), 3.258 (0.53), 3.314 (0.63), 3.319 (0.53), 3.917 (2.75), 3.939 (2.62), 4.384 (5.88), 4.392 (5.81), 7.141 (1.88), 7.149 (3.80), 7.157 (1.86), 7.393 (1.10), 7.404 (3.34), 7.417 (3.30), 7.427 (4.23), 7.430 (5.09), 7.440 (2.18), 7.443 (1.73), 7.480 (1.46), 7.484 (1.25), 7.494 (3.15), 7.497 (2.71), 7.506 (2.41), 7.508 (2.30), 7.522 (5.28), 7.535 (2.37), 7.857 (1.42), 7.861 (1.52), 7.873 (2.37), 7.877 (2.47), 7.889 (1.48), 7.893 (1.52), 8.248 (5.85), 8.252 (5.81).

Пример 119

4-Бром-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид



N,N-Диизопропилэтиламин (180 мкл, 1.0 ммоль) и пропилфосфоновой кислоты ангидрид (200 мкл, 50% в этилацетате, 330 мкмоль) добавляли в раствор 4-бром-2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоновой кислоты (100 мг, 258 мкмоль) и 1-(3,5-дифторпиридин-2-ил)метанамина дигидрохлорида (72.7 мг, 335 мкмоль) в 4.0 мл ацетонитрила, и смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Реакционную смесь концентрировали на роторном испарителе и остаток растворяли в DMSO, фильтровали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (устройство: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100x30 мм. Подвижная фракция А: вода, подвижная фракция В: ацетонитрил, подвижная фракция С: 2% аммиак в воде, подвижная фракция D: ацетонитрил/вода (80 об.%/20 об.%) общая скорость потока: 80 мл/мин; комнатная температура, длина волны 200-400 нм, полный впрыск; профиль градиента: подвижная фракция А 0 - 2 мин 39 мл, подвижная фракция В 0 - 2 мин 31 мл, подвижная фракция А 2 - 10 мин от 39 мл до 15 мл и подвижная фракция В от 31 мл до 55 мл, 10 - 12 мин 0 мл подвижная фракция А и 70 мл подвижная фракция В. Постоянная скорость потока подвижной фракции С и подвижной фракции D 5 мл/мин в каждом случае за все

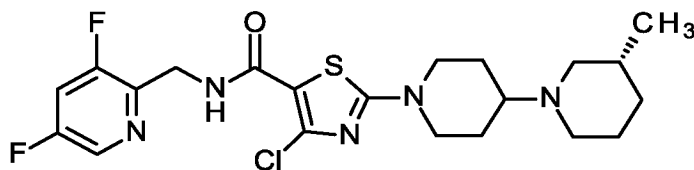
время прохода). Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали. Получали 24.0 мг (чистота 100%, 18% от теоретического выхода) целевого соединения.

LC-MS (способ 5): $R_t = 2.00$ мин; MS (ESI^{neg}): $m/z = 513$ $[M-H]^-$.

¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0.785 (0.48), 0.791 (0.54), 0.805 (1.48), 0.815 (15.08), 0.826 (16.00), 0.845 (0.61), 0.851 (0.50), 1.371 (0.48), 1.391 (1.23), 1.411 (1.30), 1.425 (0.40), 1.432 (0.56), 1.458 (0.71), 1.479 (1.90), 1.495 (2.41), 1.500 (2.41), 1.512 (1.82), 1.518 (1.65), 1.529 (0.94), 1.541 (0.59), 1.567 (1.57), 1.573 (1.21), 1.583 (0.96), 1.589 (1.26), 1.617 (1.28), 1.638 (1.25), 1.737 (1.80), 1.754 (3.05), 1.772 (3.93), 1.795 (2.40), 2.035 (1.03), 2.050 (1.90), 2.054 (1.86), 2.069 (1.69), 2.482 (1.21), 2.519 (1.17), 2.722 (1.72), 2.734 (2.95), 2.751 (1.42), 3.063 (1.74), 3.068 (2.05), 3.085 (3.51), 3.088 (3.41), 3.105 (2.05), 3.110 (1.76), 3.318 (0.48), 3.876 (2.18), 3.898 (2.07), 4.591 (5.46), 4.600 (5.48), 7.911 (1.44), 7.915 (1.53), 7.928 (2.03), 7.930 (2.15), 7.943 (1.48), 7.947 (1.55), 8.178 (1.69), 8.187 (3.45), 8.196 (1.71), 8.478 (5.56), 8.482 (5.54).

Пример 120

4-Хлор-N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3R)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид



2-Бром-4-хлор-N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид (100 мг, 271 мкмоль) и (3R)-3-метил-1,4'-бипиперидин дигидрохлорид (69.2 мг, 271 мкмоль) объединяли и перемешивали при 120°C в растворе карбоната натрия (540 мкл, 2.0 М, 1.1 ммоль) в течение 1 ч. Полученное твердое вещество затем отфильтровывали с помощью отсоса, промывали с МТВЕ и сушили под высоким вакуумом. Получали 111 мг (чистота 100%, 87% от теоретического выхода) целевого соединения.

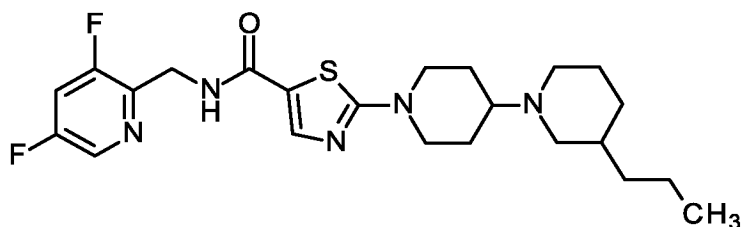
LC-MS (способ 5): $R_t = 1.96$ мин; MS (ESI^{pos}): $m/z = 470$ $[M+H]^+$.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: -0.149 (0.48), 0.146 (0.50), 0.773 (0.60), 0.810 (14.86), 0.826 (16.00), 0.852 (0.70), 0.862 (0.57), 1.352 (0.47), 1.383 (1.15), 1.413 (1.36), 1.443 (1.27), 1.472 (2.29), 1.495 (2.91), 1.504 (2.92), 1.522 (2.00), 1.531 (1.75), 1.560 (1.89), 1.602 (1.85), 1.641 (1.32), 1.725 (1.91), 1.751 (3.63), 1.775 (3.60), 1.797 (2.47), 2.023 (1.08), 2.046 (1.94), 2.052 (1.91), 2.074 (1.10), 2.328 (0.60), 2.367 (0.85), 2.670 (0.64), 2.674 (0.49), 2.710 (2.59), 2.719 (2.45), 2.736 (2.63), 3.055 (2.04), 3.080 (3.62), 3.111 (2.12), 3.868 (2.52), 3.900 (2.37), 4.580 (5.48), 4.593 (5.48), 7.910 (1.38), 7.916 (1.50), 7.935 (2.01), 7.938 (2.12), 7.941

(1.91), 7.957 (1.46), 7.963 (1.55), 8.146 (1.68), 8.159 (3.47), 8.173 (1.63), 8.483 (4.79), 8.489 (4.63).

Пример 121

rac-*N*-[(3,5-Дифторпиридин-2-ил)метил]-2-(3-пропил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид



N,N-Диизопропилэтиламин (49 мкл, 280 мкмоль) и уксусную кислоту (9.7 мкл, 170 мкмоль) добавляли последовательно в раствор *N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-(4-оксопиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид (50 мг, 142 мкмоль) и *rac*-3-пропилпиперидина (36.1 мг, 284 мкмоль) в 3 мл дихлорметана, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Затем, триацетоксиборгидрид натрия (45.1 мг, 213 мкмоль) добавляли и смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Насыщ. раствор NaHCO_3 добавляли и реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу промывали водой и сушили над Na_2SO_4 . Осушитель отфильтровывали и фильтрат концентрировали. Остаток растворяли в DMSO и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (устройство: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100x30 мм. Подвижная фракция А: вода, подвижная фракция В: ацетонитрил, подвижная фракция С: 2% аммиак в воде, подвижная фракция D: ацетонитрил/вода (80 об.%/20 об.%), общая скорость потока: 80 мл/мин; комнатная температура; длина волны 200-400 нм, полный впрыск. Профиль градиента: подвижная фракция А 0 - 2 мин 39 мл, подвижная фракция В 0 - 2 мин 31 мл, подвижная фракция А 2 - 10 мин от 39 мл до 15 мл и подвижная фракция В от 31 мл до 55 мл, 10 - 12 мин 0 мл подвижная фракция А и 70 мл подвижная фракция В. Постоянная скорость потока подвижной фракции С и подвижной фракции D 5 мл/мин в каждом случае за все время прохода). Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали, а остаток сушили в высоком вакууме. Получали 9.00 мг (чистота 100%, 14% от теоретического выхода) целевого соединения.

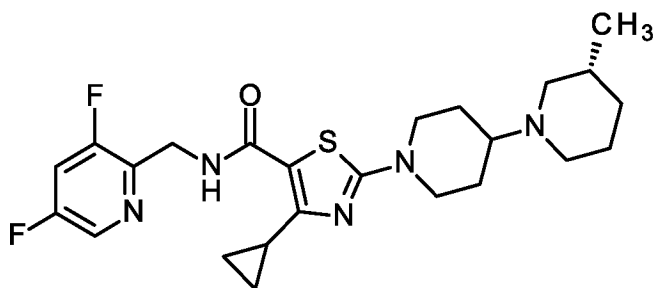
LC-MS (способ 5): $R_t = 1.89$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 464$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H -ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.782 (0.42), 0.796 (0.99), 0.802 (1.00), 0.815 (1.07), 0.822 (1.05), 0.834 (7.50), 0.847 (16.00), 0.859 (8.04), 1.080 (0.68), 1.091 (0.99), 1.094 (0.85), 1.103 (1.64), 1.116 (1.70), 1.128 (1.13), 1.137 (1.31), 1.152 (1.62), 1.163 (1.21), 1.174 (0.77), 1.185 (0.44), 1.249 (0.74), 1.261 (2.17), 1.274 (3.33), 1.286 (2.73), 1.298 (1.24), 1.354

(0.40), 1.374 (1.15), 1.380 (0.89), 1.393 (1.72), 1.409 (1.32), 1.414 (1.31), 1.420 (1.00), 1.426 (0.70), 1.440 (0.48), 1.448 (0.57), 1.461 (1.18), 1.470 (1.54), 1.480 (1.76), 1.490 (1.64), 1.499 (1.26), 1.509 (0.64), 1.570 (1.35), 1.575 (1.08), 1.586 (0.84), 1.591 (1.10), 1.654 (1.11), 1.659 (1.08), 1.667 (0.72), 1.675 (1.11), 1.762 (2.32), 1.778 (3.07), 1.795 (2.67), 1.813 (1.30), 2.057 (0.93), 2.072 (1.64), 2.075 (1.62), 2.090 (0.89), 2.473 (0.92), 2.479 (0.63), 2.727 (1.42), 2.743 (2.48), 2.753 (1.62), 3.021 (1.72), 3.041 (3.32), 3.062 (1.72), 3.923 (2.55), 3.944 (2.45), 4.524 (4.71), 4.533 (4.70), 7.822 (12.11), 7.878 (1.31), 7.882 (1.39), 7.894 (1.90), 7.897 (1.97), 7.909 (1.32), 7.913 (1.36), 8.458 (5.03), 8.462 (4.90), 8.663 (1.52), 8.673 (3.08), 8.683 (1.51).

Пример 122

4-Циклопропил-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-биперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид



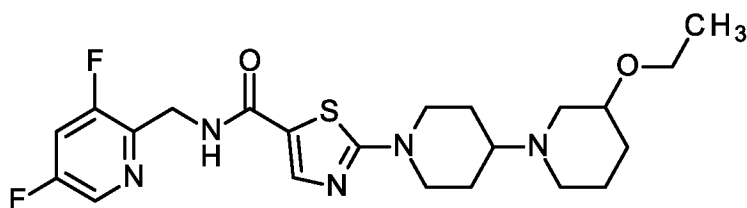
2-Бром-4-циклопропил-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид (100 мг, 267 мкмоль) и (3*R*)-3-метил-1,4'-биперидин дигидрохлорид (68.2 мг, 267 мкмоль) объединяли и перемешивали при 120°C в растворе карбоната натрия (530 мкл, 2.0 М, 1.1 ммоль) в течение 1 ч. Реакционную смесь затем разбавляли водой и экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу сушили над Na₂SO₄ и фильтровали и фильтрат концентрировали на роторном испарителе. Остаток растворяли в DMSO и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (устройство: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100x30 мм. Подвижная фракция А: вода, подвижная фракция В: ацетонитрил, подвижная фракция С: 2% аммиак в воде, подвижная фракция D: ацетонитрил/вода (80 об.%/20 об.%), общая скорость потока: 80 мл/мин; комнатная температура; длина волны 200-400 нм, полный впрыск. Профиль градиента: подвижная фракция А 0 - 2 мин 39 мл, подвижная фракция В 0 - 2 мин 31 мл, подвижная фракция А 2 - 10 мин от 39 мл до 15 мл и подвижная фракция В от 31 мл до 55 мл, 10 - 12 мин 0 мл подвижная фракция А и 70 мл подвижная фракция В. Постоянная скорость потока подвижной фракции С и подвижной фракции D 5 мл/мин в каждом случае за все время прохода). Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали. Получали 80.0 мг (чистота 98%, 62% от теоретического выхода) целевого соединения.

LC-MS (способ 5): $R_t = 2.11$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 476$ [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0.787 (0.64), 0.801 (1.39), 0.812 (15.16), 0.823 (16.00), 0.834 (1.40), 0.841 (3.13), 0.846 (4.94), 0.850 (3.91), 0.855 (2.63), 0.860 (5.16), 0.868 (3.30), 0.872 (4.59), 0.876 (4.88), 0.880 (5.43), 0.884 (3.26), 0.892 (0.83), 1.366 (0.47), 1.387 (1.21), 1.407 (1.28), 1.431 (1.04), 1.444 (2.03), 1.451 (2.08), 1.464 (2.21), 1.471 (2.10), 1.485 (1.20), 1.491 (1.33), 1.502 (0.89), 1.508 (1.05), 1.519 (1.03), 1.526 (0.92), 1.564 (1.52), 1.580 (0.92), 1.585 (1.23), 1.615 (1.25), 1.636 (1.21), 1.733 (1.89), 1.750 (5.64), 1.768 (3.44), 2.029 (1.03), 2.044 (1.84), 2.048 (1.84), 2.063 (1.02), 2.423 (0.47), 2.442 (1.04), 2.461 (1.92), 2.479 (1.09), 2.652 (0.41), 2.715 (1.59), 2.728 (2.95), 2.746 (1.40), 2.772 (0.74), 2.781 (1.42), 2.786 (1.50), 2.794 (2.41), 2.802 (1.38), 2.807 (1.33), 2.816 (0.65), 2.974 (1.92), 2.991 (3.49), 3.012 (1.96), 3.264 (0.81), 3.321 (0.75), 3.826 (2.55), 3.847 (2.41), 4.507 (5.32), 4.516 (5.29), 7.868 (1.47), 7.872 (1.67), 7.885 (2.09), 7.887 (2.23), 7.888 (2.12), 7.900 (1.60), 7.903 (1.61), 7.955 (1.67), 7.964 (3.49), 7.973 (1.71), 8.452 (5.76), 8.455 (5.74).

Пример 123

ent-N-[(3,5-Дифторпиридин-2-ил)метил]-2-(3-этоксипиперидин-1'-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид (энантиомер 1)



97 мг *rac-N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-(3-этоксипиперидин-1'-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид разделяли на энантиомеры посредством хиральной ВЭЖХ (препаративная ВЭЖХ: колонка Daicel® Chiralpak ID, 5 мкм, 250 x 20 мм; подвижная фракция А: 40% н-гептан, подвижная фракция В: 60% этанол + 0.2% диэтиламин в В; скорость потока 20 мл/мин; температура 50°C, обнаружение: 220 нм). Энантиомер, имеющий время удерживания 2.336 мин (HPLC: колонка Daicel® Chiralpak ID-3 3 мкм, скорость потока 1 мл/мин; подвижная фракция А: 50% н-гептан, подвижная фракция В: 50% этанол + 0.2 % диэтиламин в В; обнаружение: 220 нм), собирали. Посредством удаления растворителей получали 38 мг (99% ee) указанного в названии соединения.

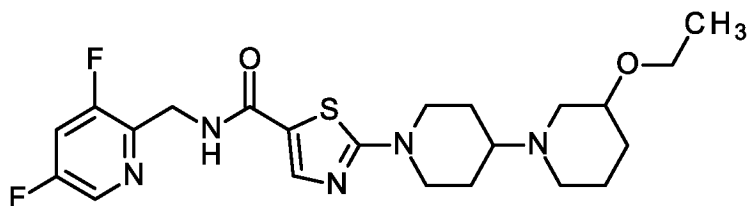
LC-MS (способ 2): R_t = 0.52 мин; MS (ESIpos): m/z = 466 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.060 (8.60), 1.071 (16.00), 1.083 (8.26), 1.235 (0.59), 1.346 (1.07), 1.365 (1.08), 1.478 (2.05), 1.497 (2.16), 1.615 (1.29), 1.638 (1.12), 1.765 (2.83), 1.784 (2.51), 1.886 (1.30), 1.901 (1.26), 1.943 (0.94), 1.959 (1.62), 1.975 (0.96), 2.066 (0.82), 2.084 (1.44), 2.100 (0.79), 2.422 (0.44), 2.651 (1.43), 2.936 (1.37), 2.952 (1.34), 3.024 (2.23), 3.043 (4.12), 3.061 (2.16), 3.248 (1.59), 3.263 (1.29), 3.312 (0.54), 3.431 (1.22), 3.442

(3.89), 3.453 (5.34), 3.464 (4.14), 3.476 (1.31), 3.479 (1.09), 3.929 (2.79), 3.948 (2.67), 4.524 (6.31), 4.533 (6.25), 7.824 (13.37), 7.879 (1.72), 7.882 (1.81), 7.898 (2.60), 7.910 (1.70), 7.914 (1.78), 8.459 (6.60), 8.462 (6.49), 8.666 (1.78), 8.676 (3.41), 8.685 (1.73).

Пример 124

ent-N-[(3,5-Дифторпиридин-2-ил)метил]-2-(3-этоксипиперидин-1'-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид (энантиомер 2)



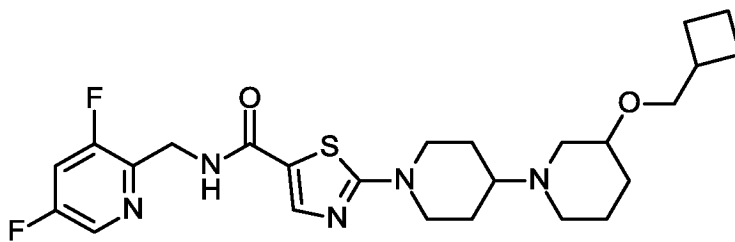
97 мг *rac-N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-(3-этоксипиперидин-1'-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид разделяли на энантиомеры посредством хиральной ВЭЖХ (препаративная ВЭЖХ: колонка Daicel® Chiralpak ID, 5 мкм, 250 x 20 мм; подвижная фракция А: 40% н-гептан, подвижная фракция В: 60% этанол + 0.2% диэтиламин в В; скорость потока 20 мл/мин; температура 50°C, обнаружение: 220 нм). Энантиомер, имеющий время удерживания 4.263 мин (HPLC: колонка Daicel® Chiralpak ID-3 3 мкм, скорость потока 1 мл/мин; подвижная фракция А: 50% н-гептан, подвижная фракция В: 50% этанол + 0.2 % диэтиламин в В; обнаружение: 220 нм), собирали. Посредством удаления растворителей получали 37 мг (99% ee) указанного в названии соединения.

LC-MS (способ 2): $R_t = 0.52$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 466$ $[M+H]^+$.

^1H -ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.858 (0.50), 1.060 (8.69), 1.072 (16.00), 1.083 (8.44), 1.236 (1.50), 1.355 (1.34), 1.366 (1.33), 1.479 (2.47), 1.498 (2.65), 1.616 (1.60), 1.767 (3.37), 1.785 (3.03), 1.888 (1.68), 1.904 (1.66), 1.960 (1.76), 2.084 (1.62), 2.611 (0.50), 2.652 (1.56), 2.939 (1.58), 3.024 (2.76), 3.044 (5.20), 3.064 (2.72), 3.251 (2.20), 3.431 (1.40), 3.443 (4.13), 3.454 (5.81), 3.465 (4.31), 3.477 (1.43), 3.930 (3.48), 3.951 (3.36), 4.524 (8.10), 4.533 (8.05), 7.824 (12.08), 7.879 (1.78), 7.882 (1.96), 7.897 (3.40), 7.910 (1.75), 7.914 (1.92), 8.459 (7.08), 8.462 (7.27), 8.667 (2.01), 8.676 (3.85), 8.685 (1.99).

Пример 125

ent-2-[3-(Циклобутилметокси)[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид (энантиомер 1)



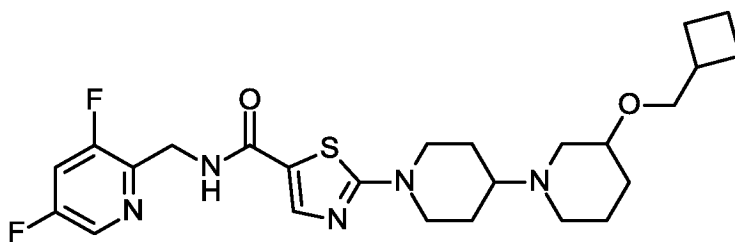
60 мг *rac*-2-[3-(циклобутилметокси)[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксами́д разделяли на энантиомеры посредством хиральной ВЭЖХ (препаративная ВЭЖХ: колонка Daicel® Chiralpak IF, 5 мкм, 250 x 20 мм; подвижная фракция А: 100% этанол + 0.2% диэтиламин; скорость потока 18 мл/мин; температура 70°C, обнаружение: 220 нм). Энантиомер, имеющий время удерживания 9.999 мин (HPLC: колонка Daicel® Chiralpak IF 5 мкм, скорость потока 1 мл/мин; подвижная фракция А: 100% этанол + 0.2% диэтиламин; температура 70°C; обнаружение: 220 нм), собирали. Посредством удаления растворителей получали 28 мг (99% ee) указанного в названии соединения.

LC-MS (способ 1): $R_t = 1.17$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 506$ $[M+H]^+$.

^1H -ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.040 (2.07), 1.059 (2.23), 1.146 (0.91), 1.158 (1.69), 1.171 (1.07), 1.234 (0.93), 1.341 (2.06), 1.360 (2.22), 1.478 (3.96), 1.497 (4.40), 1.615 (2.66), 1.645 (5.09), 1.661 (6.44), 1.675 (5.50), 1.690 (2.56), 1.765 (5.75), 1.784 (6.56), 1.809 (6.11), 1.824 (6.18), 1.837 (3.88), 1.856 (1.91), 1.888 (2.92), 1.904 (2.89), 1.922 (3.01), 1.936 (6.49), 1.950 (8.09), 2.081 (3.01), 2.405 (1.46), 2.418 (3.03), 2.430 (3.84), 2.442 (3.00), 2.455 (1.53), 2.654 (3.03), 2.941 (2.94), 2.954 (2.67), 3.022 (4.06), 3.041 (7.67), 3.061 (4.38), 3.225 (3.06), 3.357 (3.40), 3.373 (7.35), 3.384 (12.29), 3.396 (7.41), 3.411 (2.89), 3.929 (5.35), 3.950 (5.23), 4.523 (11.02), 4.532 (11.02), 7.823 (16.00), 7.878 (2.73), 7.895 (4.72), 7.910 (2.65), 8.458 (9.67), 8.664 (3.17), 8.674 (5.69), 8.683 (3.01).

Пример 126

ent-2-[3-(Циклобутилметокси)[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксами́д (энантиомер 2)



60 мг *rac*-2-[3-(циклобутилметокси)[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксами́д разделяли на энантиомеры

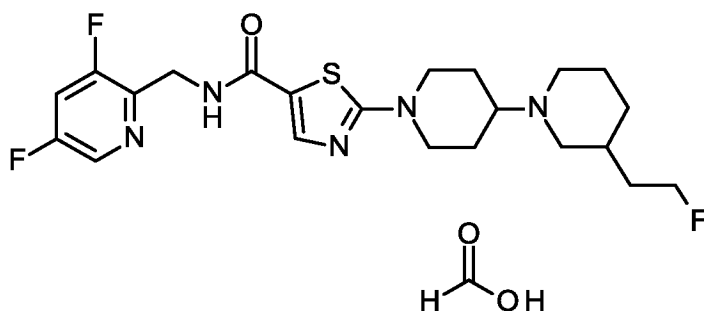
посредством хиральной ВЭЖХ (препаративная ВЭЖХ: колонка Daicel® Chiralpak IF, 5 мкм, 250 x 20 мм; подвижная фракция А: 100% этанол + 0.2% диэтиламин; скорость потока 18 мл/мин; температура 70°C, обнаружение: 220 нм). Энантиомер, имеющий время удерживания 13.165 мин (HPLC: колонка Daicel® Chiralpak IF 5 мкм, скорость потока 1 мл/мин; подвижная фракция А: 100% этанол + 0.2% диэтиламин; температура 70°C; обнаружение: 220 нм), собирали. Посредством удаления растворителей получали 28 мг (99% ee) указанного в названии соединения.

LC-MS (способ 1): $R_t = 1.17$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 506 [M+H]^+$.

^1H -ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.023 (0.51), 1.037 (1.19), 1.060 (1.31), 1.078 (0.73), 1.143 (1.12), 1.155 (2.25), 1.167 (1.19), 1.235 (0.77), 1.321 (0.52), 1.341 (1.20), 1.361 (1.25), 1.381 (0.56), 1.477 (2.28), 1.497 (2.44), 1.516 (0.97), 1.614 (1.60), 1.635 (1.78), 1.647 (2.81), 1.662 (3.59), 1.677 (2.98), 1.690 (1.31), 1.766 (3.39), 1.775 (2.10), 1.785 (3.78), 1.793 (2.73), 1.800 (2.08), 1.810 (3.38), 1.815 (1.70), 1.824 (4.53), 1.829 (1.22), 1.838 (2.43), 1.842 (1.48), 1.852 (0.85), 1.857 (0.97), 1.870 (0.53), 1.889 (1.42), 1.903 (1.41), 1.923 (1.61), 1.927 (1.22), 1.932 (1.92), 1.936 (3.89), 1.945 (3.31), 1.953 (4.52), 1.956 (4.37), 1.964 (2.83), 1.970 (2.58), 1.978 (1.21), 2.065 (1.01), 2.082 (1.80), 2.099 (0.98), 2.406 (0.92), 2.418 (1.98), 2.431 (2.54), 2.443 (1.88), 2.456 (0.85), 2.564 (0.87), 2.655 (1.60), 2.672 (1.48), 2.908 (0.92), 2.921 (0.98), 2.942 (1.72), 2.955 (1.58), 3.023 (2.34), 3.042 (4.41), 3.061 (2.35), 3.210 (1.08), 3.218 (1.46), 3.225 (1.90), 3.233 (1.43), 3.242 (1.19), 3.317 (0.46), 3.357 (1.62), 3.369 (1.91), 3.373 (5.39), 3.385 (10.05), 3.396 (5.32), 3.401 (1.89), 3.412 (1.57), 3.930 (3.09), 3.950 (2.94), 4.524 (6.50), 4.533 (6.41), 7.813 (0.48), 7.824 (16.00), 7.878 (1.87), 7.882 (1.93), 7.894 (2.71), 7.897 (2.72), 7.910 (1.85), 7.913 (1.87), 8.458 (7.25), 8.462 (6.95), 8.665 (2.10), 8.675 (4.20), 8.684 (2.03).

Пример 127

rac-Муравьиная кислота *N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[3-(2-фторэтил)[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид



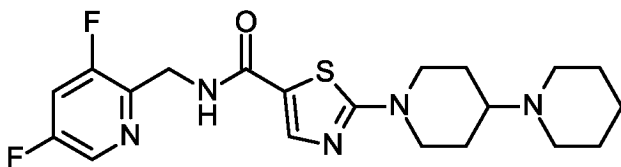
N,N-Диизопропилэтиламин (49 мкл, 280 мкмоль) и уксусную кислоту (9.7 мкл, 170 мкмоль) добавляли последовательно в раствор *N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-(4-

оксопиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамида (50 мг, 142 мкмоль) и *rac*-3-(2-фторэтил)пиперидина (37.2 мг, 284 мкмоль) в 3 мл дихлорметана, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Затем, триацетоксиборгидрид натрия (45.1 мг, 213 мкмоль) добавляли и смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Насыщ. Раствор NaHCO_3 добавляли и реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу промывали водой и сушили над Na_2SO_4 . Осушитель отфильтровывали и фильтрат концентрировали. Остаток растворяли в DMSO и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (устройство: Waters Prep LC/MS System, колонка: Phenomenex Kinetex C18 5 мкм 100x30 мм. Подвижная фракция А: вода, подвижная фракция В: ацетонитрил, подвижная фракция С: 2% концентрированная муравьиная кислота в воде, подвижная фракция D: ацетонитрил/вода (80 об.%/20 об.%) общая скорость потока: 80 мл/мин; комнатная температура; длина волны 200-400 нм, полный впрыск. Профиль градиента: подвижная фракция А 0 - 2 мин 63 мл, подвижная фракция В 0 - 2 мин 7 мл, подвижная фракция А 2 - 10 мин от 63 мл до 39 мл и подвижная фракция В от 7 мл до 31 мл, 10 - 12 мин 0 мл подвижная фракция А и 70 мл подвижная фракция В. Постоянная скорость потока подвижной фракции С и подвижной фракции D 5 мл/мин в каждом случае за все время прохода). Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали. Получали 8.3 мг (чистота 90%, 62% от теоретического выхода) целевого соединения.

^1H -ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.891 (0.41), 0.908 (0.96), 0.929 (1.03), 0.943 (0.48), 1.380 (0.46), 1.401 (1.07), 1.421 (1.24), 1.440 (0.58), 1.471 (1.05), 1.485 (2.38), 1.491 (3.31), 1.504 (2.79), 1.511 (2.62), 1.524 (1.89), 1.532 (1.25), 1.542 (0.86), 1.552 (1.29), 1.562 (1.40), 1.586 (2.60), 1.592 (3.22), 1.598 (2.82), 1.609 (2.29), 1.613 (2.28), 1.620 (2.03), 1.630 (0.77), 1.681 (1.29), 1.702 (1.25), 1.774 (3.02), 1.794 (2.62), 1.901 (1.30), 1.917 (2.00), 1.934 (1.18), 2.135 (1.06), 2.150 (1.91), 2.154 (1.87), 2.168 (1.12), 2.520 (0.99), 2.564 (1.18), 2.652 (0.44), 2.735 (1.56), 2.754 (1.54), 2.781 (1.79), 2.799 (1.71), 3.028 (2.21), 3.048 (4.09), 3.068 (2.26), 3.102 (0.54), 3.480 (1.58), 3.563 (1.40), 3.934 (3.17), 3.955 (3.05), 4.430 (1.61), 4.438 (3.14), 4.448 (1.87), 4.509 (1.96), 4.519 (4.42), 4.525 (6.57), 4.533 (5.92), 7.824 (16.00), 7.865 (0.74), 7.879 (1.67), 7.883 (1.74), 7.895 (2.30), 7.898 (2.39), 7.910 (1.74), 7.914 (1.69), 8.171 (3.02), 8.459 (6.28), 8.463 (6.04), 8.668 (1.79), 8.678 (3.62), 8.687 (1.72).

Пример 128

2-([1,4'-бипиперидин]-1'-ил)-*N*-[(3,5-дифторпиперидин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид



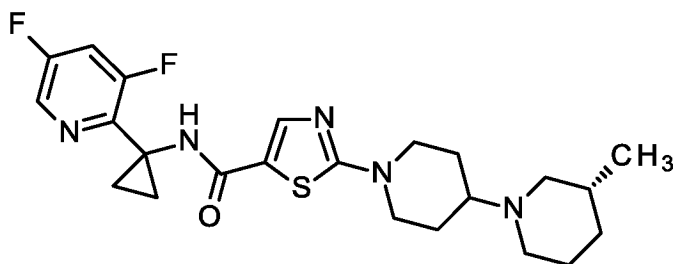
Уксусную кислоту (9.7 мкл, 170 мкмоль) добавляли к раствору *N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-(4-оксопиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамида (100.0 мг, 284 мкмоль) и пиперидина (56 мкл, 570 мкмоль) в 2 мл дихлорметана, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Затем, триацетоксиборгидрид натрия (90.2 мг, 426 мкмоль) добавляли и смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Затем, насыщ. раствор NaHCO_3 добавляли и реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу концентрировали на роторном испарителе и остаток растворяли в DMSO и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (устройство: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100x30 мм. Подвижная фракция А: вода, подвижная фракция В: ацетонитрил, подвижная фракция С: 2% аммиак в воде, подвижная фракция D: ацетонитрил/вода (80 об.%/20 об.%). Общая скорость потока: 80 мл/мин; комнатная температура; длина волны 200-400 нм, полный впрыск. Профиль градиента: подвижная фракция А 0 - 2 мин 55 мл, подвижная фракция В 0 - 2 мин 15 мл, подвижная фракция А 2 - 10 мин от 55 мл до 31 мл и подвижная фракция В от 15 мл до 39 мл, 10 - 12 мин 0 мл подвижная фракция А и 70 мл подвижная фракция В. Постоянная скорость потока подвижной фракции С и подвижной фракции D 5 мл/мин в каждом случае за все время прохода). Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали. Получали 22.0 мг (100% чистота, 18% от теоретического выхода) указанного в названии соединения.

LC-MS (способ 1): $R_t = 0.80$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 422$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H -ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.366 (3.44), 1.375 (2.92), 1.444 (1.06), 1.453 (3.16), 1.463 (7.91), 1.471 (9.96), 1.482 (6.13), 1.490 (4.09), 1.504 (1.17), 1.512 (1.00), 1.769 (3.09), 1.790 (2.71), 2.430 (5.90), 2.439 (8.35), 2.447 (6.39), 2.466 (1.66), 2.471 (2.35), 2.517 (0.56), 2.651 (0.41), 3.021 (2.01), 3.025 (2.37), 3.042 (4.07), 3.045 (4.08), 3.062 (2.33), 3.067 (2.09), 3.259 (0.66), 3.920 (3.18), 3.942 (3.09), 4.523 (5.69), 4.532 (5.70), 7.821 (16.00), 7.879 (1.63), 7.882 (1.78), 7.895 (2.33), 7.897 (2.41), 7.910 (1.70), 7.914 (1.76), 8.458 (6.16), 8.462 (6.16), 8.664 (1.76), 8.673 (3.62), 8.683 (1.83).

Пример 129

N-[1-(3,5-Дифторпиридин-2-ил)циклопропил]-2-[(3R)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид



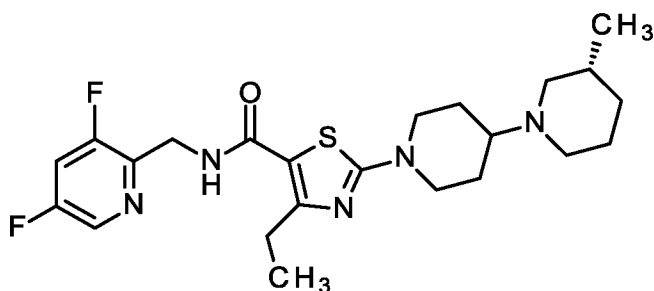
1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимид гидрохлорид (32.6 мг, 170 мкмоль), 1-гидрокси-1*H*-бензотриазол гидрат (26.0 мг, 170 мкмоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (110 мкл, 650 мкмоль) добавляли в раствор 2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоновой кислоты дигидрохлорида (50.0 мг, 131 мкмоль) в 2 мл DMF и смесь перемешивали в течение 5 мин, после чего 1-(3,5-дифторпиридин-2-ил)циклопропанамин гидрохлорид (1:1) (29.7 мг, 144 мкмоль) добавляли. Смесь затем перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Реакционную смесь очищали посредством препаративной ВЭЖХ [устройство: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100x30 мм. Подвижная фракция А: вода, подвижная фракция В: ацетонитрил, подвижная фракция С: 2% аммиак в воде, подвижная фракция D: ацетонитрил/вода (80 об.%/20 об.%) общая скорость потока: 80 мл/мин; комнатная температура; длина волны 200-400 нм, полный впрыск. Профиль градиента: подвижная фракция А 0 - 2 мин 47 мл, подвижная фракция В 0 - 2 мин 23 мл, подвижная фракция А 2 - 10 мин от 47 мл до 23 мл и подвижная фракция В от 23 мл до 47 мл, 10 - 12 мин 0 мл подвижная фракция А и 70 мл подвижная фракция В. Постоянная скорость потока подвижной фракции С и подвижной фракции D 5 мл/мин в каждом случае за все время прохода). Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали. Получали 37.0 мг (100% чистота, 61% от теоретического выхода) указанного в названии соединения.

LC-MS (способ 2): $R_t = 0.56$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 462$ $[M+H]^+$.

^1H -ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.782 (0.51), 0.788 (0.60), 0.812 (15.17), 0.823 (16.00), 0.842 (0.59), 0.848 (0.53), 0.955 (0.47), 1.174 (2.26), 1.182 (6.55), 1.187 (6.16), 1.194 (2.43), 1.369 (0.51), 1.389 (1.31), 1.409 (1.42), 1.429 (0.62), 1.449 (0.85), 1.464 (2.23), 1.477 (4.28), 1.484 (9.56), 1.488 (8.40), 1.496 (3.72), 1.521 (1.41), 1.527 (1.17), 1.565 (1.73), 1.581 (1.06), 1.586 (1.39), 1.615 (1.46), 1.636 (1.39), 1.737 (1.83), 1.755 (5.18), 1.772 (2.86), 1.779 (2.96), 2.036 (1.15), 2.051 (2.05), 2.070 (1.12), 2.470 (1.22), 2.720 (1.75), 2.732 (3.29), 2.748 (1.72), 2.956 (0.44), 3.020 (2.17), 3.037 (3.83), 3.058 (2.15), 3.915 (2.81), 3.936 (2.67), 6.779 (0.67), 6.785 (0.65), 7.120 (0.64), 7.125 (0.60), 7.740 (1.36), 7.744 (1.44), 7.755 (1.57), 7.759 (2.67), 7.763 (1.55), 7.774 (1.38), 7.778 (1.38), 7.835 (11.84), 8.360 (5.23), 8.364 (4.87), 8.928 (5.56).

Пример 130

N-[(3,5-Дифторпиридин-2-ил)метил]-4-этил-2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид



2-Бром-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-4-этил-1,3-тиазол-5-карбоксамид (150 мг, 414 мкмоль) и (3*R*)-3-метил-1,4'-бипиперидин дигидрохлорид (106 мг, 414 мкмоль) объединяли и перемешивали при 120°C в растворе карбоната натрия (830 мкл, 2.0 М, 1.7 ммоль) в течение 1 ч. Реакционную смесь затем очищали посредством препаративной ВЭЖХ (устройство: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100x30 мм. Подвижная фракция А: вода, подвижная фракция В: ацетонитрил, подвижная фракция С: 2% аммиак в воде, подвижная фракция D: ацетонитрил/вода (80 об.%/20 об.%) общая скорость потока: 80 мл/мин; комнатная температура; длина волны 200-400 нм, полный впрыск. Профиль градиента: подвижная фракция А 0 - 2 мин 39 мл, подвижная фракция В 0 - 2 мин 31 мл, подвижная фракция А 2 - 10 мин от 39 мл до 15 мл и подвижная фракция В от 31 мл до 55 мл, 10 - 12 мин 0 мл подвижная фракция А и 70 мл подвижная фракция В. Постоянная скорость потока подвижной фракции С и подвижной фракции D 5 мл/мин в каждом случае за все время прохода). Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали. Получали 74.0 мг (чистота 100%, 39% от теоретического выхода) целевого соединения.

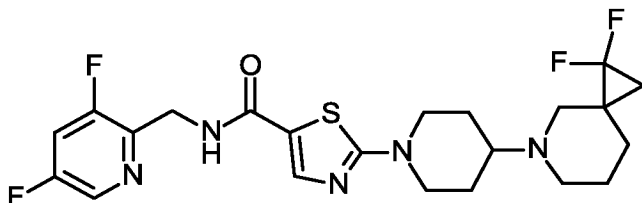
LC-MS (способ 2): $R_t = 0.60$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 464$ $[M+H]^+$.

^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.799 (1.09), 0.813 (11.56), 0.827 (12.24), 0.847 (0.47), 1.091 (7.29), 1.106 (16.00), 1.121 (7.29), 1.388 (0.88), 1.395 (0.58), 1.412 (0.97), 1.438 (0.80), 1.447 (0.69), 1.464 (1.55), 1.472 (1.65), 1.488 (2.07), 1.495 (2.07), 1.510 (1.47), 1.521 (1.26), 1.530 (0.74), 1.544 (0.47), 1.565 (1.25), 1.571 (0.94), 1.584 (0.71), 1.591 (0.92), 1.598 (0.74), 1.615 (0.99), 1.641 (0.96), 1.733 (1.37), 1.754 (2.49), 1.774 (2.92), 1.793 (1.87), 2.029 (0.79), 2.047 (1.42), 2.052 (1.39), 2.069 (0.80), 2.453 (0.77), 2.459 (0.54), 2.469 (0.96), 2.475 (1.59), 2.482 (1.28), 2.523 (0.42), 2.727 (1.39), 2.740 (2.26), 2.760 (1.12), 2.789 (1.99), 2.804 (6.09), 2.819 (5.92), 2.834 (1.81), 2.998 (1.35), 3.003 (1.59), 3.024 (2.79), 3.028 (2.70), 3.048 (1.59), 3.891 (2.15), 3.917 (2.01), 4.488 (4.13), 4.499 (4.03), 7.879 (1.35), 7.883 (1.42),

7.897 (1.69), 7.899 (1.75), 7.901 (1.82), 7.903 (1.63), 7.917 (1.34), 7.921 (1.38), 7.989 (1.38), 8.000 (2.84), 8.011 (1.31), 8.452 (4.92), 8.456 (4.69).

Пример 131

ent-2-[4-(1,1-Дифтор-5-азаспиро[2.5]октан-5-ил)пиперидин-1-ил]-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид (*энантиомер 1*)



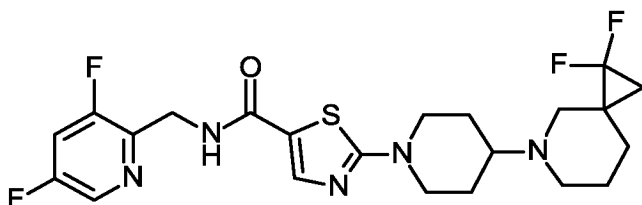
60 мг *rac*-2-[4-(1,1-дифтор-5-азаспиро[2.5]октан-5-ил)пиперидин-1-ил]-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид разделяли на энантиомеры посредством хиральной ВЭЖХ (препаративная ВЭЖХ: колонка Daicel® Chiralpak ID, 5 мкм, 250 x 20 мм; подвижная фракция А: 30% н-гептан, подвижная фракция В: 70% этанол + 0.2% диэтиламин в В; скорость потока 20 мл/мин; температура 40°C, обнаружение: 220 нм). Энантиомер, имеющий время удерживания 1.927 мин (HPLC: колонка Daicel® Chiralpak ID-3 3 мкм, скорость потока 1 мл/мин; подвижная фракция А: 50% н-гептан, подвижная фракция В: 50% этанол + 0.2 % диэтиламин в В; обнаружение: 220 нм), собирали. Посредством удаления растворителей получали 23 мг (98% ее) указанного в названии соединения.

LC-MS (способ 5): $R_t = 1.56$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 484 [M+H]^+$.

^1H -ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.146 (0.84), 1.158 (2.52), 1.170 (2.50), 1.186 (1.37), 1.198 (1.48), 1.215 (2.36), 1.226 (2.39), 1.436 (0.92), 1.456 (3.88), 1.476 (8.04), 1.494 (7.15), 1.603 (2.19), 1.755 (2.31), 1.776 (4.13), 1.799 (1.99), 2.377 (2.43), 2.396 (3.21), 2.422 (2.44), 2.514 (4.21), 2.568 (1.52), 2.620 (1.95), 3.046 (3.16), 3.063 (5.74), 3.083 (3.23), 3.907 (3.91), 3.926 (3.72), 4.523 (8.18), 4.532 (8.18), 7.822 (16.00), 7.878 (1.98), 7.882 (2.00), 7.897 (3.37), 7.910 (2.00), 7.913 (1.97), 8.458 (7.68), 8.461 (7.29), 8.666 (2.49), 8.676 (4.92), 8.685 (2.41).

Пример 132

ent-2-[4-(1,1-Дифтор-5-азаспиро[2.5]октан-5-ил)пиперидин-1-ил]-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид (*энантиомер 2*)



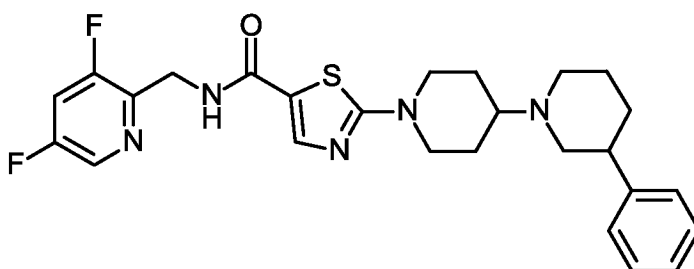
60 мг *rac*-2-[4-(1,1-дифтор-5-азаспиро[2.5]октан-5-ил)пиперидин-1-ил]-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамида разделяли на энантиомеры посредством хиральной ВЭЖХ (препаративная ВЭЖХ: колонка Daicel® Chiralpak ID, 5 мкм, 250 x 20 мм; подвижная фракция А: 30% н-гептан, подвижная фракция В: 70% этанол + 0.2% диэтиламин в В; скорость потока 20 мл/мин; температура 40°C, обнаружение: 220 нм). Энантиомер, имеющий время удерживания 3.317 мин (HPLC: колонка Daicel® Chiralpak ID-3 3 мкм, скорость потока 1 мл/мин; подвижная фракция А: 50% н-гептан, подвижная фракция В: 50% этанол + 0.2 % диэтиламин в В; обнаружение: 220 нм), собирали. Посредством удаления растворителей получали 23 мг (99% ee) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 5): $R_t = 1.56$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 484$ $[M+H]^+$.

^1H -ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.146 (0.75), 1.158 (1.98), 1.171 (1.91), 1.186 (1.08), 1.198 (1.15), 1.215 (1.81), 1.227 (1.85), 1.239 (0.96), 1.436 (0.80), 1.456 (2.96), 1.477 (5.97), 1.495 (5.35), 1.522 (1.38), 1.603 (1.63), 1.613 (1.24), 1.756 (1.75), 1.780 (3.00), 1.800 (1.48), 2.377 (1.82), 2.396 (2.41), 2.422 (1.92), 2.514 (3.06), 2.568 (1.08), 2.620 (1.43), 2.651 (0.41), 3.042 (2.15), 3.046 (2.46), 3.063 (4.28), 3.083 (2.49), 3.088 (2.11), 3.906 (2.87), 3.926 (2.70), 4.523 (6.11), 4.532 (6.07), 7.822 (16.00), 7.878 (1.73), 7.882 (1.81), 7.895 (2.55), 7.897 (2.67), 7.910 (1.78), 7.914 (1.86), 8.458 (6.46), 8.461 (6.36), 8.667 (1.89), 8.676 (3.89), 8.686 (1.94).

Пример 133

rac-*N*-[(3,5-Дифторпиридин-2-ил)метил]-2-(3-фенил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид



N,N-Диизопропилэтиламин (69 мкл, 400 мкмоль) и уксусную кислоту (14 мкл, 240 мкмоль) добавляли последовательно в раствор *N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-(4-оксопиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамида (70.0 мг, 199 мкмоль) и *rac*-3-фенилпиперидина (64.1 мг, 397 мкмоль) в 4.2 мл дихлорметана, и смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Затем, триацетоксиборгидрид натрия (63.2 мг, 298 мкмоль) добавляли и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Затем, насыщ. Раствор NaHCO_3 добавляли и реакционную смесь экстрагировали

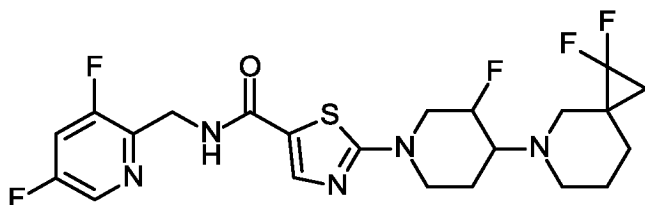
дихлорметаном. Органическую фазу промывали водой и сушили над Na₂SO₄. Осушитель отфильтровывали и фильтрат концентрировали. Остаток растворяли в DMSO и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (устройство: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100x30 мм. Подвижная фракция А: вода, подвижная фракция В: ацетонитрил, подвижная фракция С: 2% аммиак в воде, подвижная фракция D: ацетонитрил/вода (80 об.%/20 об.%) общая скорость потока: 80 мл/мин; комнатная температура; длина волны 200-400 нм, полный впрыск. Профиль градиента: подвижная фракция А 0 - 2 мин 70 мл, подвижная фракция В 0 - 2 мин 0 мл, подвижная фракция А 2 - 10 мин от 70 мл до 0 мл и подвижная фракция В от 0 мл до 70 мл, 10 - 12 мин 0 мл подвижная фракция А и 70 мл подвижная фракция В. Постоянная скорость потока подвижной фракции С и подвижной фракции D 5 мл/мин в каждом случае за все время прохода). Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали. Получали 17.0 мг (чистота 100%, 17% от теоретического выхода) целевого соединения.

LC-MS (способ 5): R_t = 1.74 мин; MS (ESIpos): m/z = 498 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: -0.149 (0.91), 0.146 (0.77), 1.378 (0.42), 1.400 (1.08), 1.408 (1.16), 1.430 (1.35), 1.439 (1.38), 1.461 (1.11), 1.496 (1.85), 1.510 (2.16), 1.528 (2.44), 1.560 (1.50), 1.704 (1.58), 1.736 (1.16), 1.796 (3.14), 1.819 (2.95), 2.073 (2.48), 2.157 (1.25), 2.185 (1.75), 2.201 (1.77), 2.228 (3.01), 2.255 (1.62), 2.328 (1.28), 2.367 (1.69), 2.524 (3.95), 2.574 (2.01), 2.601 (0.88), 2.666 (1.83), 2.670 (1.83), 2.693 (1.57), 2.711 (2.19), 2.856 (2.82), 2.883 (2.55), 3.015 (1.85), 3.045 (3.45), 3.075 (1.89), 3.921 (2.88), 3.954 (2.64), 4.514 (4.86), 4.527 (4.95), 7.166 (1.21), 7.172 (0.84), 7.182 (3.04), 7.193 (1.08), 7.199 (1.96), 7.204 (1.62), 7.241 (2.91), 7.257 (12.12), 7.263 (16.00), 7.280 (6.40), 7.299 (1.70), 7.820 (15.56), 7.881 (1.54), 7.887 (1.58), 7.906 (2.02), 7.910 (2.10), 7.929 (1.58), 7.935 (1.60), 8.173 (0.95), 8.460 (4.70), 8.465 (4.61), 8.685 (1.67), 8.699 (3.57), 8.713 (1.70).

Пример 134

diamix-2-[4-(1,1-Дифтор-5-азаспиро[2.5]октан-5-ил)-3-фторпиперидин-1-ил]-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид



2-Бром-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид (100 мг, 299 мкмоль) и *diamix*-1,1-дифтор-5-(3-фторпиперидин-4-ил)-5-азаспиро[2.5]октан дигидрохлорид (96.1 мг, 299 мкмоль) объединяли и перемешивали при 120°C в 2 мл

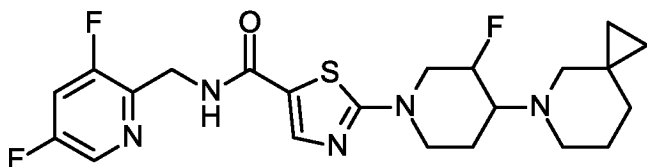
раствора карбоната натрия (2 мл, 2.0 М, 4 ммоль) в течение 30 часов. Реакционную смесь затем разбавляли водой и экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 и фильтровали и фильтрат концентрировали на роторном испарителе. Остаток растворяли в DMSO и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (устройство: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100x30 мм. Подвижная фракция А: вода, подвижная фракция В: ацетонитрил, подвижная фракция С: 2% аммиак в воде, подвижная фракция D: ацетонитрил/вода (80 об.%/20 об.%) общая скорость потока: 80 мл/мин; комнатная температура; длина волны 200-400 нм, полный впрыск. Профиль градиента: подвижная фракция А 0 - 2 мин 55 мл, подвижная фракция В 0 - 2 мин 15 мл, подвижная фракция А 2 - 10 мин от 55 мл до 31 мл и подвижная фракция В от 15 мл до 39 мл, 10 - 12 мин 0 мл подвижная фракция А и 70 мл подвижная фракция В. Постоянная скорость потока подвижной фракции С и подвижной фракции D 5 мл/мин в каждом случае за все время прохода). Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали. Получали 46.0 мг (чистота 100%, 31% от теоретического выхода) целевого соединения.

LC-MS (способ 5): $R_t = 1.52$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 502$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.149 (0.40), 1.174 (2.35), 1.195 (4.08), 1.216 (2.33), 1.232 (0.76), 1.462 (1.17), 1.481 (2.78), 1.501 (4.70), 1.523 (1.86), 1.608 (1.52), 1.623 (1.37), 1.668 (1.19), 1.703 (1.07), 1.846 (0.95), 1.858 (1.09), 1.879 (1.18), 1.890 (1.21), 1.911 (0.72), 1.923 (0.63), 2.328 (0.44), 2.367 (0.65), 2.524 (3.86), 2.604 (2.69), 2.633 (1.49), 2.670 (1.14), 2.699 (2.14), 2.710 (2.28), 2.769 (0.60), 2.788 (0.77), 3.126 (1.00), 3.158 (1.99), 3.190 (1.15), 3.214 (1.44), 3.250 (1.52), 3.987 (1.42), 4.019 (1.34), 4.153 (0.87), 4.187 (1.56), 4.217 (0.79), 4.521 (5.39), 4.534 (5.43), 5.026 (1.17), 5.056 (0.66), 5.149 (1.18), 5.177 (0.67), 7.812 (16.00), 7.885 (1.58), 7.891 (1.73), 7.908 (2.00), 7.910 (2.18), 7.913 (2.27), 7.916 (2.13), 7.933 (1.66), 7.938 (1.74), 8.464 (5.05), 8.470 (5.00), 8.709 (1.84), 8.724 (3.89), 8.738 (1.87).

Пример 135

diatmix-2-[4-(5-Азаспиро[2.5]октан-5-ил)-3-фторпиперидин-1-ил]-*N*-[(3,5-дифторпиперидин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид



2-Бром-*N*-[(3,5-дифторпиперидин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид (100 мг, 299 мкмоль) и *diatmix*-5-(3-фторпиперидин-4-ил)-5-азаспиро[2.5]октан дигидрохлорид (85.4 мг, 299 мкмоль) объединяли и перемешивали при 120°C в 2 мл раствора карбоната натрия (2 мл, 2.0 М, 4 ммоль) в течение 30 часов. Реакционную смесь затем разбавляли водой и

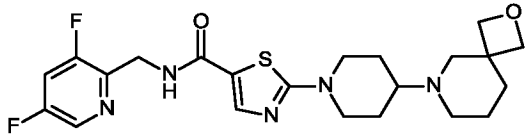
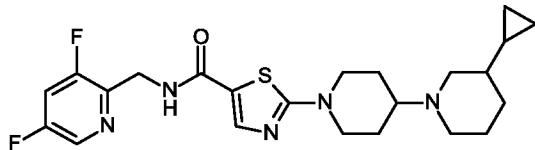
экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 и фильтровали и фильтрат концентрировали на роторном испарителе. Остаток растворяли в DMSO и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (устройство: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100x30 мм. Подвижная фракция А: вода, подвижная фракция В: ацетонитрил, подвижная фракция С: 2% аммиак в воде, подвижная фракция D: ацетонитрил/вода (80 об.%/20 об.%) общая скорость потока: 80 мл/мин; комнатная температура; длина волны 200-400 нм, полный впрыск. Профиль градиента: подвижная фракция А 0 - 2 мин 55 мл, подвижная фракция В 0 - 2 мин 15 мл, подвижная фракция А 2 - 10 мин от 55 мл до 31 мл и подвижная фракция В от 15 мл до 39 мл, 10 - 12 мин 0 мл подвижная фракция А и 70 мл подвижная фракция В. Постоянная скорость потока подвижной фракции С и подвижной фракции D 5 мл/мин в каждом случае за все время прохода). Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали. Получали 18.0 мг (чистота 100%, 13% от теоретического выхода) целевого соединения.

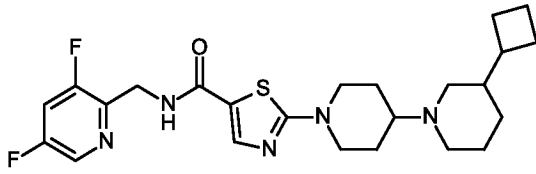
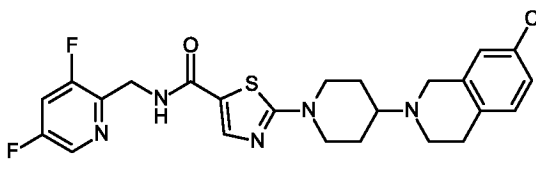
LC-MS (способ 5): $R_t = 1.52$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 466$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

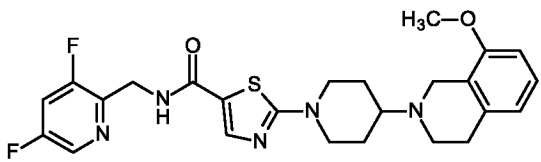
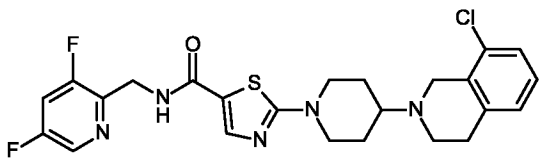
^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.236 (9.32), 0.259 (7.85), 0.278 (1.43), 0.294 (0.46), 1.209 (0.58), 1.227 (1.61), 1.242 (3.77), 1.257 (3.72), 1.271 (1.81), 1.290 (0.55), 1.561 (2.71), 1.571 (3.44), 1.585 (2.57), 1.669 (1.21), 1.694 (1.73), 1.787 (0.48), 1.797 (0.60), 1.818 (1.34), 1.828 (1.46), 1.849 (1.31), 1.860 (1.24), 1.880 (0.46), 2.073 (1.21), 2.269 (1.36), 2.297 (5.25), 2.313 (4.36), 2.328 (0.76), 2.339 (1.10), 2.367 (0.61), 2.577 (4.23), 2.589 (5.56), 2.602 (3.30), 2.635 (0.93), 2.644 (0.90), 2.666 (1.15), 2.710 (0.57), 3.110 (1.17), 3.136 (2.08), 3.142 (2.03), 3.167 (1.24), 3.199 (1.78), 3.235 (2.02), 3.968 (1.52), 4.001 (1.41), 4.142 (0.95), 4.172 (1.62), 4.206 (0.88), 4.520 (5.56), 4.533 (5.59), 5.026 (1.83), 5.148 (1.86), 7.810 (16.00), 7.884 (1.64), 7.890 (1.76), 7.909 (2.28), 7.913 (2.39), 7.915 (2.23), 7.932 (1.72), 7.938 (1.80), 8.164 (0.74), 8.463 (5.37), 8.469 (5.31), 8.706 (1.86), 8.720 (3.88), 8.734 (1.86).

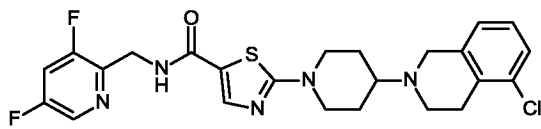
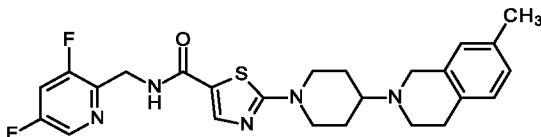
Аналогично примерам 15 - 17, следующие соединения согласно **Примерам 136 - 149** получали из исходных веществ, указанных в каждом случае:

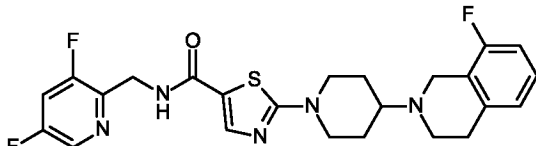
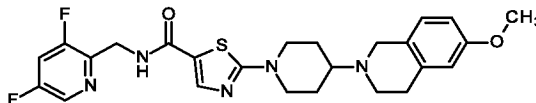
Пример	Название/структура/исходные вещества	Аналитические данные
--------	--------------------------------------	----------------------

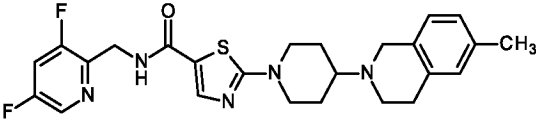
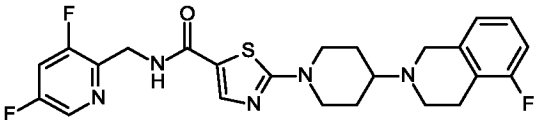
Пример	Название/структура/исходные вещества	Аналитические данные
136	<i>N</i>-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[4-(2-окса-6-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)пиперидин-1-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид  из <i>N</i>-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-(4-оксопиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамида и 2-окса-6-азаспиро[3.5]нонанщавелевой кислоты (2:1)	¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 1.37-1.44 (m, 2H), 1.46-1.56 (m, 2H), 1.57-1.65 (m, 2H), 1.78 (br. d, 2H), 2.37 (br. s, 2H), 2.52-2.63 (m, 3H, частично затенен DMSO), 3.07 (td, 2H), 3.94 (br. d, 2H), 4.19 (s, 4H), 4.53 (d, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.90 (td, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.68 (t, 1H). LC-MS (способ 1): R_t = 0.76 мин; m/z = 464 (M+H)⁺.
137	2-(3-циклопропил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)-<i>N</i>-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид (<i>рацемический</i>)  из <i>N</i>-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-(4-оксопиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамида и 3-циклопропилпиперидин гидрохлорида (1:1) (<i>рацемический</i>)	¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 0.01-0.08 (m, 2H), 0.29-0.37 (m, 2H), 0.47-0.54 (m, 1H), 0.63-0.72 (m, 1H), 0.99 (qd, 1H), 1.28-1.38 (m, 1H), 1.42-1.54 (m, 2H), 1.56-1.63 (m, 1H), 1.66-1.72 (m, 1H), 1.74-1.81 (m, 2H), 1.99 (t, 1H), 2.05-2.12 (m, 1H), 2.47-2.55 (m, 1H, частично затенен DMSO), 2.71 (br. d, 1H), 2.80 (br. d, 1H), 3.04 (td, 2H), 3.93 (br. d, 2H), 4.52 (d, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.89 (td, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.67 (t, 1H). LC-MS (способ 1): R_t = 1.02 мин; m/z = 462 (M+H)⁺.

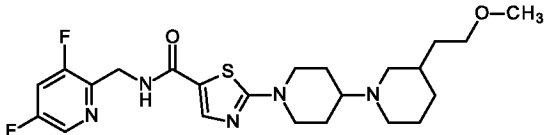
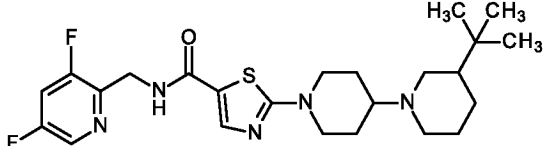
Пример	Название/структура/исходные вещества	Аналитические данные
138	2-(3-циклобутил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)-<i>N</i>-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид (<i>рацемический</i>)  из <i>N</i>-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-(4-оксопиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамида и 3-циклобутилпиперидина (<i>рацемический</i>) Полученный продукт очищали с применением Способа 10 (препаративная ВЭЖХ).	¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 0.67-0.75 (m, 1H), 1.30-1.40 (m, 2H), 1.41-1.52 (m, 2H), 1.54-1.83 (m, 9H), 1.88-1.95 (m, 2H), 1.97-2.10 (m, 2H), 2.44-2.52 (m, 1H, частично затенен DMSO), 2.67 (br. d, 1H), 2.71 (br. d, 1H), 2.99-3.08 (m, 2H), 3.93 (br. d, 2H), 4.53 (d, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.89 (td, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.67 (t, 1H). LC-MS (способ 1): R_t = 1.13 мин; m/z = 476 (M+H)⁺.
139	2-[4-(7-хлор-3,4-дигидроизохинолин-2(1<i>H</i>)-ил)пиперидин-1-ил]-<i>N</i>-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид  из <i>N</i>-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-(4-оксопиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамида и 7-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 1.51-1.66 (m, 2H), 1.89 (br. d, 2H), 2.65-2.80 (m, 5H), 3.12 (br. t, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.96 (br. d, 2H), 4.53 (br. d, 2H), 7.07-7.18 (m, 3H), 7.84 (s, 1H), 7.88-7.95 (m, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.72 (t, 1H). LC-MS (способ 1): R_t = 1.10 мин; m/z = 504/506 (M+H)⁺.

Пример	Название/структура/исходные вещества	Аналитические данные
140	<i>N</i>-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[4-(8-метокси-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пиперидин-1-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид  из <i>N</i>-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-(4-оксопиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид и 8-метокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 1.51-1.66 (m, 2H), 1.90 (br. d, 2H), 2.65-2.79 (m, 5H), 3.12 (br. t, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.97 (br. d, 2H), 4.53 (br. d, 2H), 6.68 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 7.08 (t, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.91 (ddd, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.72 (t, 1H). LC-MS (способ 1): R_t = 1.01 мин; m/z = 500 (M+H)⁺.
141	2-[4-(8-хлор-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пиперидин-1-ил]-<i>N</i>-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид  из <i>N</i>-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-(4-оксопиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид и 8-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 1.53-1.67 (m, 2H), 1.92 (br. d, 2H), 2.70-2.85 (m, 5H), 3.13 (br. t, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.99 (br. d, 2H), 4.53 (br. d, 2H), 7.10 (d, 1H), 7.16 (t, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.91 (ddd, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.72 (t, 1H). LC-MS (способ 1): R_t = 1.07 мин; m/z = 504/506 (M+H)⁺.

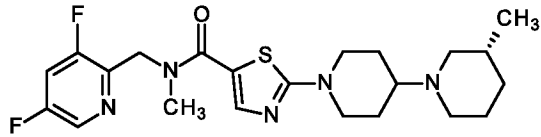
Пример	Название/структура/исходные вещества	Аналитические данные
142	2-[4-(5-хлор-3,4-дигидроизохинолин-2(1<i>H</i>)-ил)пиперидин-1-ил]-<i>N</i>-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид  из <i>N</i>-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-(4-оксопиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамида и 5-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 1.52-1.66 (m, 2H), 1.90 (br. d, 2H), 2.67-2.77 (m, 3H), 2.78-2.85 (m, 2H), 3.12 (br. t, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.97 (br. d, 2H), 4.53 (br. d, 2H), 7.06 (d, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.91 (ddd, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.72 (t, 1H). LC-MS (способ 1): R_t = 1.07 мин; m/z = 504/506 (M+H)⁺.
143	<i>N</i>-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[4-(7-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1<i>H</i>)-ил)пиперидин-1-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид  из <i>N</i>-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-(4-оксопиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамида и 7-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 1.52-1.66 (m, 2H), 1.90 (br. d, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.61-2.78 (m, 5H), 3.12 (br. t, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.96 (br. d, 2H), 4.53 (br. d, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.91 (ddd, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.72 (t, 1H). LC-MS (способ 1): R_t = 1.06 мин; m/z = 484 (M+H)⁺.

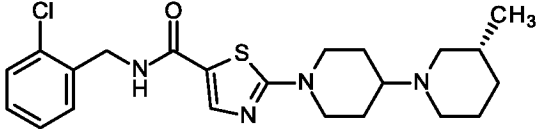
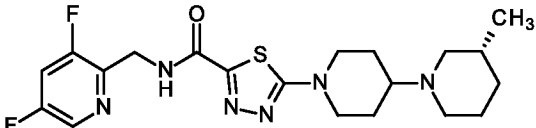
Пример	Название/структура/исходные вещества	Аналитические данные
144	<i>N</i>-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[4-(8-фтор-3,4-дигидроизохинолин-2(1<i>H</i>)-ил)пиперидин-1-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид  из <i>N</i>-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-(4-оксопиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид и 8-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин гидрохлорида (1:1)	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 1.53-1.67 (m, 2H), 1.91 (br. d, 2H), 2.72-2.84 (m, 5H), 3.12 (br. t, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.98 (br. d, 2H), 4.53 (br. d, 2H), 6.91-6.98 (m, 2H), 7.11-7.19 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.91 (ddd, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.72 (t, 1H). LC-MS (способ 1): R_t = 1.00 мин; m/z = 488 (M+H)⁺.
145	<i>N</i>-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[4-(6-метокси-3,4-дигидроизохинолин-2(1<i>H</i>)-ил)пиперидин-1-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид  из <i>N</i>-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-(4-оксопиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид и 6-метокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина	¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 1.53-1.64 (m, 2H), 1.89 (br. d, 2H), 2.65-2.71 (m, 1H), 2.71-2.78 (m, 4H), 3.12 (br. t, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.95 (br. d, 2H), 4.53 (br. d, 2H), 6.64 (d, 1H), 6.67 (dd, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.90 (ddd, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.69 (t, 1H). LC-MS (способ 1): R_t = 1.00 мин; m/z = 500 (M+H)⁺.

Пример	Название/структура/исходные вещества	Аналитические данные
146	<i>N</i>-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[4-(6-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1<i>H</i>)-ил)пиперидин-1-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид  из <i>N</i>-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-(4-оксопиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид и 6-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин гидрохлорида (1:1)	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 1.51-1.66 (m, 2H), 1.90 (br. d, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.64-2.78 (m, 5H), 3.11 (br. t, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.96 (br. d, 2H), 4.53 (br. d, 2H), 6.85-6.95 (m, 3H), 7.84 (s, 1H), 7.91 (ddd, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.72 (t, 1H). LC-MS (способ 1): R_t = 1.06 мин; m/z = 484 (M+H)⁺.
147	<i>N</i>-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[4-(5-фтор-3,4-дигидроизохинолин-2(1<i>H</i>)-ил)пиперидин-1-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид  из <i>N</i>-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-(4-оксопиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид и 5-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина	¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 1.55-1.65 (m, 2H), 1.90 (br. d, 2H), 2.68-2.76 (m, 3H), 2.76-2.82 (m, 2H), 3.12 (br. t, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.97 (br. d, 2H), 4.53 (d, 2H), 6.89-6.97 (m, 2H), 7.11-7.16 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.90 (td, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.69 (t, 1H). LC-MS (способ 1): R_t = 1.00 мин; m/z = 488 (M+H)⁺.

Пример	Название/структура/исходные вещества	Аналитические данные
148	<i>N</i>-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[3-(2-метоксиэтил)[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид (<i>рацемический</i>)  из <i>N</i>-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-(4-оксопиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамида и 3-(2-метоксиэтил)пиперидин гидрохлорида (1:1) (<i>рацемический</i>) Полученный продукт очищали с применением Способа 9 (препаративная ВЭЖХ).	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 0.77-0.92 (m, 1H), 1.25-1.89 (m, 13H), 2.03-2.15 (m, 1H), 2.38-2.58 (m, 1H, частично затенен DMSO), 2.64-2.78 (m, 2H), 3.04 (br. t, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.94 (br. d, 2H), 4.53 (br. d, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.87-7.95 (m, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.71 (t, 1H). LC-MS (способ 1): R_t = 0.90 мин; m/z = 480 (M+H)⁺.
149	2-(3-трет-бутил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)-<i>N</i>-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид (<i>рацемический</i>)  из <i>N</i>-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-(4-оксопиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамида и 3-трет-бутилпиперидин гидрохлорида (1:1) (<i>рацемический</i>) Полученный продукт очищали с применением Способа 10 (препаративная ВЭЖХ).	¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 0.78-0.96 (m, 10H, включая при 0.84 (s, 9H)), 1.18 (br. t, 1H), 1.30-1.40 (m, 1H), 1.43-1.56 (m, 2H), 1.64 (br. d, 1H), 1.70 (br. d, 1H), 1.75-1.82 (m, 2H), 1.86 (t, 1H), 1.98 (br. t, 1H), 2.48-2.55 (m, 1H, частично затенен DMSO), 2.78 (br. d, 1H), 2.87 (br. d, 1H), 3.00-3.09 (m, 2H), 4.53 (br. d, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.88 (td, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.67 (t, 1H). LC-MS (способ 1): R_t = 1.14 мин; m/z = 478 (M+H)⁺.

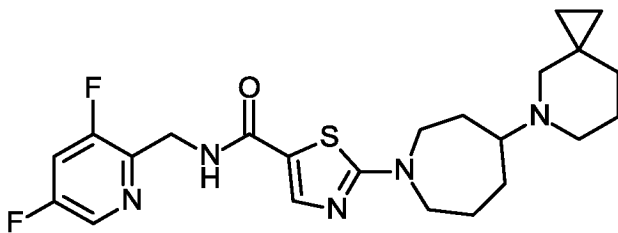
Аналогично примерам 18 - 22, следующие соединения согласно **Примерам 150 - 152** получали из исходных веществ, указанных в каждом случае:

Пример	Название/структура/исходное вещество	Аналитические данные
150	<i>N</i>-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-<i>N</i>-метил-2-[(3<i>R</i>)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид  из 2-[(3<i>R</i>)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоновой кислоты дигидрохлорида и 1-(3,5-дифторпиридин-2-ил)-<i>N</i>-метилметанамина гидрохлорида (1:1)	¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 0.76-0.87 (m, 4H, включая при 0.82 (d, 3H)), 1.35-1.67 (m, 6H), 1.71-1.82 (m, 3H), 2.05 (br. t, 1H), 2.45-2.56 (m, 1H, частично затенен DMSO), 2.74 (br. t, 2H), 3.05 (t, 2H), 3.16 (br. s, 3H), 3.94 (br. d, 2H), 4.83 (br. s, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.93 (t, 1H), 8.48 (d, 1H). LC-MS (способ 1): R_t = 0.99 мин; m/z = 450 (M+H)⁺.

Пример	Название/структура/исходное вещество	Аналитические данные
151	<i>N</i>-(2-хлорбензил)-2-[(3<i>R</i>)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид  из 2-[(3<i>R</i>)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоновой кислоты дигидрохлорида и 1-(2-хлорфенил)метанамина	¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 0.77-0.87 (m, 4H, включая при 0.82 (d, 3H)), 1.34-1.67 (m, 6H), 1.72-1.82 (m, 3H), 2.01-2.10 (m, 1H), 2.45-2.56 (m, 1H, частично затенен DMSO), 2.74 (br. t, 2H), 3.06 (td, 2H), 3.95 (br. d, 2H), 4.46 (d, 2H), 7.26-7.37 (m, 3H), 7.41-7.49 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.87 (t, 1H). LC-MS (способ 1): R_t = 1.17 мин; m/z = 433/435 (M+H)⁺.
152	<i>N</i>-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-5-[(3<i>R</i>)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксамид  из 5-[(3<i>R</i>)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3,4-тиадиазол-2-карбоновой кислоты и 1-(3,5-дифторпиридин-2-ил)метанамина дигидрохлорида	¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 0.78-0.87 (m, 4H, включая при 0.82 (d, 3H)), 1.36-1.45 (m, 1H), 1.48-1.67 (m, 5H), 1.73-1.84 (m, 3H), 2.02-2.10 (m, 1H), 2.45-2.57 (m, 1H, частично затенен DMSO), 2.70-2.78 (m, 2H), 3.20 (td, 2H), 3.94 (br. d, 2H), 4.59 (d, 2H), 7.91 (td, 1H), 8.46 (d, 1H), 9.11 (t, 1H). LC-MS (способ 1): R_t = 0.94 мин; m/z = 437 (M+H)⁺.

Пример 153

rac-2-[4-(5-Азаспиро[2.5]октан-5-ил)азепан-1-ил]-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид



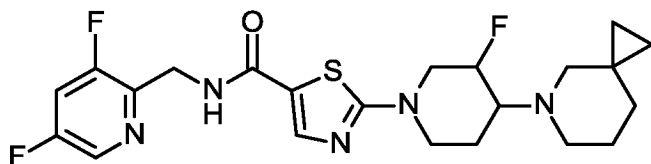
2-Бром-N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид (190 мг, 568 мкмоль) и *rac*-5-(азепан-4-ил)-5-азаспиро[2.5]октан гидрохлорид (139 мг, 568 мкмоль) перемешивали при 120°C в 5 мл раствора карбоната натрия (5.0 мл, 2.0 М, 10 ммоль). Через 30 мин, реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу сушили над Na₂SO₄, осушитель отфильтровывали и фильтрат концентрировали на роторном испарителе. Остаток растворяли в DMSO и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (устройство: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100 x 30 мм. Элюент А: вода, элюент В: ацетонитрил, элюент С: 2% аммиак в воде, элюент D: ацетонитрил/вода (80 об.%/20 об.%) общая скорость потока: 80 мл/мин, комнатная температура, длина волны 200-400 нм, полный впрыск, профиль градиента: элюент А 0 - 2 мин 47 мл, элюент В 0 - 2 мин 23 мл, элюент А 2 - 10 мин от 47 мл до 23 мл и элюент В от 23 мл до 47 мл, 10 - 12 мин 0 мл элюента А и 70 мл элюента В. Постоянная скорость потока элюента С и элюента D 5 мл/мин в каждом случае за все время прохода). Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали. 65.0 мг (100% чистота, 25% от теоретического выхода) целевого соединения получали.

LC-MS (способ 1): R_t = 0.93 мин; MS (ESIpos): m/z = 462 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: -0.198 (5.60), -0.018 (0.69), 0.010 (2.52), 0.016 (1.67), 0.027 (1.99), 0.043 (6.17), 0.048 (4.92), 0.054 (2.80), 0.067 (0.96), 1.018 (3.68), 1.147 (0.51), 1.152 (0.58), 1.169 (1.67), 1.187 (1.84), 1.205 (0.77), 1.209 (0.68), 1.340 (3.14), 1.348 (4.28), 1.356 (3.45), 1.366 (1.72), 1.379 (1.32), 1.390 (1.15), 1.397 (1.21), 1.413 (0.50), 1.455 (0.48), 1.462 (0.56), 1.471 (0.99), 1.478 (1.45), 1.486 (1.01), 1.495 (1.57), 1.501 (1.15), 1.511 (0.68), 1.518 (0.59), 1.554 (1.38), 1.576 (1.21), 1.662 (1.28), 1.672 (1.28), 1.691 (2.34), 1.714 (1.18), 1.945 (10.99), 2.175 (1.22), 2.192 (2.33), 2.209 (1.29), 2.241 (4.34), 2.301 (9.23), 2.303 (11.81), 2.306 (8.61), 2.342 (16.00), 3.113 (4.59), 3.166 (1.35), 3.172 (1.41), 3.189 (2.63), 3.195 (2.20), 3.206 (2.26), 3.212 (2.58), 3.229 (1.15), 4.325 (6.54), 4.334 (6.54), 7.620 (13.19), 7.677 (1.57), 7.681 (1.61), 7.694 (2.63), 7.696 (2.64), 7.709 (1.63), 7.713 (1.61), 8.258 (6.08), 8.262 (5.84), 8.410 (2.03), 8.420 (3.98), 8.429 (2.01).

Пример 154

ent-2-[4-(5-Азаспиро[2.5]октан-5-ил)-3-фторпиперидин-1-ил]-N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид (Энантиомер 1)



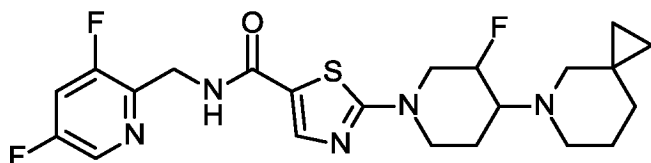
30 мг *diamix*-2-[4-(5-азаспиро[2.5]октан-5-ил)-3-фторпиперидин-1-ил]-N-[(3,5-дифторпиперидин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид разделяли на стереоизомеры посредством хиральной ВЭЖХ (препаративная ВЭЖХ: Daicel® Chiralpak AY-H колонка, 5 мкм, 250 x 20 мм; элюент А: 50 % н-гептан, элюент В: 50% этанол + 0.2% диэтиламин; скорость потока 17 мл/мин; температура 60°C, обнаружение: 300 нм). Стереоизомер, имеющий время удерживания 7.369 мин (HPLC: Daicel® Chiralpak AY-H колонка, 5 мкм 250 x 4.6 мм, скорость потока 1 мл/мин; элюент А: 50 % н-гептан, элюент В: 50% этанол; температура 40°C; обнаружение: 300 нм), собирали. После удаления растворителей 13.8 мг (95% чистота, 44% от теоретического выхода) указанного в названии соединения получали.

LC-MS (способ 1): $R_t = 0.89$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 466 [M+H]^+$.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.236 (10.79), 0.258 (8.99), 1.090 (0.54), 1.108 (1.06), 1.125 (0.51), 1.209 (0.73), 1.227 (2.07), 1.241 (4.56), 1.256 (4.39), 1.270 (2.23), 1.288 (0.77), 1.560 (3.15), 1.572 (4.03), 1.585 (3.05), 1.668 (1.38), 1.693 (2.00), 1.787 (0.54), 1.797 (0.68), 1.818 (1.54), 1.828 (1.68), 1.849 (1.49), 1.860 (1.48), 1.880 (0.52), 1.892 (0.43), 2.154 (0.91), 2.267 (1.33), 2.296 (5.50), 2.311 (4.85), 2.338 (1.24), 2.366 (1.57), 2.575 (5.38), 2.588 (6.31), 2.601 (3.87), 2.641 (1.14), 2.665 (1.32), 2.670 (1.33), 2.710 (1.63), 3.110 (1.26), 3.135 (2.36), 3.141 (2.29), 3.167 (1.39), 3.199 (1.92), 3.234 (1.99), 3.332 (3.95), 3.968 (1.80), 4.000 (1.68), 4.142 (1.13), 4.171 (1.92), 4.206 (1.06), 4.520 (6.58), 4.533 (6.75), 5.025 (2.13), 5.148 (2.16), 7.811 (16.00), 7.885 (1.66), 7.891 (1.75), 7.909 (2.58), 7.915 (2.63), 7.933 (1.75), 7.939 (1.80), 8.464 (5.71), 8.469 (5.60), 8.705 (2.14), 8.719 (4.42), 8.734 (2.16).

Пример 155

ent-2-[4-(5-Азаспиро[2.5]октан-5-ил)-3-фторпиперидин-1-ил]-N-[(3,5-дифторпиперидин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид (Энантиомер 2)



30 мг *diamix*-2-[4-(5-азаспиро[2.5]октан-5-ил)-3-фторпиперидин-1-ил]-N-[(3,5-дифторпиперидин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид разделяли на стереоизомеры посредством хиральной ВЭЖХ (препаративная ВЭЖХ: Daicel® Chiralpak AY-H колонка, 5

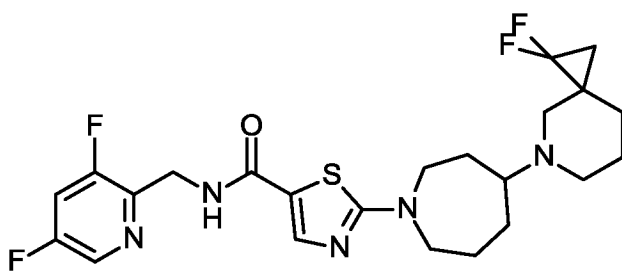
мкм, 250 x 20 мм; элюент А: 50 % н-гептан, элюент В: 50% этанол + 0.2% диэтиламин; скорость потока 17 мл/мин; температура 60°C, обнаружение: 300 нм). Стереоизомер, имеющий время удерживания 10.529 мин (HPLC: Daicel® Chiralpak AY-H колонка, 5 мкм, скорость потока 1 мл/мин; элюент А: 50 % н-гептан, элюент В: 50% этанол; температура 40°C; обнаружение: 300 нм), собирали. После удаления растворителей 14 мг (94% чистота, 99% ee) указанного в названии соединения получали.

LC-MS (способ 1): $R_t = 0.91$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 466$ $[M+H]^+$.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.236 (11.06), 0.258 (9.20), 1.090 (0.62), 1.107 (1.28), 1.125 (0.64), 1.209 (0.81), 1.241 (4.81), 1.256 (4.57), 1.270 (2.32), 1.288 (0.85), 1.560 (3.23), 1.570 (4.14), 1.584 (3.10), 1.667 (1.44), 1.693 (2.05), 1.786 (0.58), 1.797 (0.71), 1.817 (1.60), 1.828 (1.73), 1.848 (1.56), 1.859 (1.52), 1.879 (0.55), 1.891 (0.45), 2.153 (1.06), 2.267 (1.39), 2.296 (5.60), 2.311 (4.94), 2.337 (1.29), 2.366 (0.85), 2.575 (5.05), 2.587 (6.35), 2.600 (3.87), 2.640 (1.11), 2.670 (1.33), 2.710 (0.84), 3.109 (1.29), 3.134 (2.45), 3.141 (2.38), 3.166 (1.37), 3.198 (1.98), 3.234 (2.01), 3.332 (4.25), 3.967 (1.85), 4.000 (1.74), 4.141 (1.18), 4.171 (1.95), 4.206 (1.08), 4.519 (6.81), 4.533 (6.87), 5.025 (2.18), 5.147 (2.20), 7.810 (16.00), 7.885 (1.65), 7.891 (1.70), 7.909 (2.59), 7.914 (2.63), 7.933 (1.70), 7.938 (1.74), 8.463 (5.57), 8.469 (5.44), 8.705 (2.16), 8.719 (4.49), 8.733 (2.19).

Пример 156

diatix-2-[4-(1,1-Дифтор-5-азаспиро[2.5]октан-5-ил)азепан-1-ил]-N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)-метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид



2-Бром-N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид (204 мг, 612 мкмоль) и *diatix*-5-(азепан-4-ил)-1,1-дифтор-5-азаспиро[2.5]октан дигидрохлорид (194 мг, 612 мкмоль) перемешивали при 120°C в 5 мл раствора карбоната натрия (5.0 мл, 2.0 М, 10 ммоль). Через 30 мин, реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , осушитель отфильтровывали и фильтрат концентрировали на роторном испарителе. Остаток растворяли в DMSO и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (устройство: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100 x 30 мм. Элюент А: вода, элюент В: ацетонитрил, элюент С: 2% аммиак в воде, элюент D: ацетонитрил/вода (80 об.%/20 об.%) общая скорость

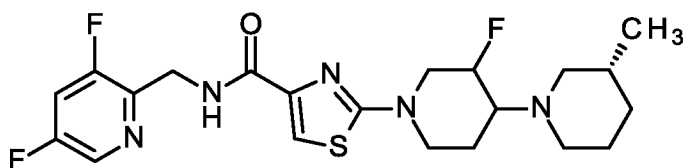
потока: 80 мл/мин, комнатная температура, длина волны 200-400 нм, полный впрыск, профиль градиента: элюент А 0 - 2 мин 47 мл, элюент В 0 - 2 мин 23 мл, элюент А 2 - 10 мин от 47 мл до 23 мл и элюент В от 23 мл до 47 мл, 10 - 12 мин 0 мл элюента А и 70 мл элюента В. Постоянная скорость потока элюента С и элюента D 5 мл/мин в каждом случае за все время прохода). Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали. 189 мг (100% чистота, 62% от теоретического выхода) указанного в названии соединения получали.

LC-MS (способ 1): $R_t = 0.94$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 498 [M+H]^+$

^1H -ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.133 (2.06), 1.142 (1.83), 1.164 (0.97), 1.178 (0.90), 1.186 (1.69), 1.197 (1.47), 1.206 (1.48), 1.215 (0.88), 1.227 (0.45), 1.351 (1.08), 1.369 (1.22), 1.374 (0.96), 1.381 (0.58), 1.387 (0.62), 1.395 (0.96), 1.399 (1.20), 1.417 (1.58), 1.422 (1.32), 1.436 (1.96), 1.458 (3.65), 1.476 (4.32), 1.490 (2.59), 1.503 (1.49), 1.579 (2.76), 1.587 (2.68), 1.593 (2.48), 1.597 (2.45), 1.602 (2.32), 1.620 (1.16), 1.644 (0.54), 1.660 (0.68), 1.666 (1.01), 1.683 (1.31), 1.689 (1.08), 1.699 (1.04), 1.705 (1.28), 1.722 (1.03), 1.729 (0.74), 1.739 (0.47), 1.786 (1.62), 1.808 (0.81), 1.885 (1.92), 1.902 (2.88), 1.908 (2.66), 2.338 (1.81), 2.357 (2.71), 2.384 (1.25), 2.397 (1.98), 2.402 (1.93), 2.420 (3.53), 2.435 (3.12), 2.453 (2.78), 2.466 (2.20), 2.482 (1.24), 3.315 (0.82), 3.374 (1.71), 3.379 (1.45), 3.391 (2.82), 3.396 (3.31), 3.413 (2.79), 3.432 (0.78), 3.634 (1.33), 3.668 (1.30), 4.523 (8.18), 4.531 (8.26), 7.820 (16.00), 7.876 (2.24), 7.880 (2.38), 7.892 (3.31), 7.895 (3.49), 7.907 (2.32), 7.911 (2.36), 8.455 (7.27), 8.459 (7.23), 8.612 (2.58), 8.621 (5.17), 8.631 (2.61).

Пример 157

ent-N-[(3,5-Дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3*R*)-3'-фтор-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид (Диастереомер 1)



65 мг *diatmix-N*-[(3,5-Дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3*R*)-3'-фтор-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид разделяли на стереоизомеры посредством хиральной ВЭЖХ (препаративная ВЭЖХ: Daicel® Chiralcel OZ-Н колонка, 5 мкм, 250 x 20 мм; элюент А: 50 % н-гептан, элюент В: 50% этанол + 0.2% диэтиламин; скорость потока 18 мл/мин; температура 50°C, обнаружение: 210 нм). Стереоизомер, имеющий время удерживания 4.883 мин (HPLC: Chiraltec OZ-3 колонка, 3 мкм, скорость потока 1 мл/мин; элюент А: 50 % изогексан, элюент В: 50% этанол + 0.2% диэтиламин; обнаружение: 220

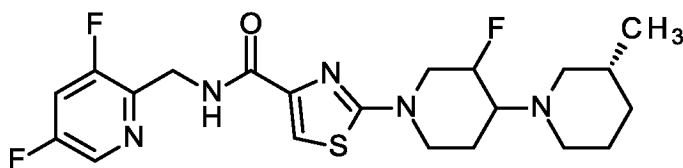
нм), собирали. После удаления растворителей 21 мг (100% чистота, 99% ее) указанного в названии соединения получали.

LC-MS (способ 1): $R_t = 0.94$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 454 [M+H]^+$.

^1H -ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.823 (14.86), 0.835 (16.00), 0.849 (1.42), 0.869 (0.63), 1.236 (0.85), 1.387 (1.14), 1.407 (1.22), 1.573 (2.13), 1.596 (1.28), 1.630 (1.35), 1.650 (1.31), 1.689 (1.24), 1.707 (1.39), 1.889 (1.27), 1.906 (2.38), 1.916 (1.76), 1.923 (2.52), 1.937 (1.47), 1.945 (1.32), 1.957 (0.51), 2.068 (0.62), 2.175 (0.82), 2.194 (1.52), 2.212 (0.85), 2.383 (0.49), 2.422 (0.58), 2.596 (0.68), 2.611 (1.03), 2.651 (1.20), 2.672 (0.67), 2.827 (1.46), 2.845 (2.46), 2.865 (1.33), 3.106 (1.10), 3.123 (2.00), 3.127 (1.96), 3.144 (1.09), 3.213 (1.63), 3.237 (1.65), 3.256 (0.81), 3.300 (5.24), 3.319 (0.75), 4.026 (1.36), 4.047 (1.35), 4.190 (0.88), 4.213 (1.55), 4.233 (0.86), 4.577 (5.51), 4.587 (5.59), 5.068 (1.55), 5.149 (1.56), 7.373 (13.52), 7.883 (1.47), 7.887 (1.57), 7.900 (2.20), 7.902 (2.27), 7.915 (1.59), 7.919 (1.70), 8.452 (6.07), 8.456 (7.08), 8.467 (3.22), 8.476 (1.57).

Пример 158

ent-N-[(3,5-Дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3*R*)-3'-фтор-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид (Диастереомер 2)



65 мг *diamix-N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3*R*)-3'-фтор-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид разделяли на стереоизомеры посредством хиральной ВЭЖХ (препаративная ВЭЖХ: Daicel® Chiralcel OZ-Н колонка, 5 мкм, 250 x 20 мм; элюент А: 50 % н-гептан, элюент В: 50% этанол + 0.2% диэтиламин; скорость потока 18 мл/мин; температура 50°C, обнаружение: 210 нм). Стереоизомер, имеющий время удерживания 6.565 мин (HPLC: Chiraltec OZ-3 колонка, 3 мкм, скорость потока 1 мл/мин; элюент А: 50 % изогексан, элюент В: 50% этанол + 0.2% диэтиламин; обнаружение: 220 нм), собирали. После удаления растворителей 22 мг (100% чистота, 99% ее) указанного в названии соединения получали.

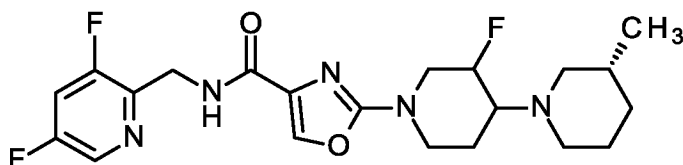
LC-MS (способ 1): $R_t = 0.95$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 454 [M+H]^+$.

^1H -ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.816 (14.95), 0.827 (16.00), 0.844 (1.56), 0.850 (1.48), 0.865 (0.73), 1.235 (0.95), 1.259 (0.49), 1.429 (1.23), 1.449 (1.33), 1.469 (0.69), 1.505 (1.15), 1.577 (1.72), 1.598 (1.31), 1.629 (1.49), 1.651 (1.43), 1.690 (1.29), 1.708 (1.52), 1.883 (0.96), 1.897 (2.04), 1.918 (2.19), 1.925 (1.68), 1.939 (1.52), 1.947 (1.43), 1.960 (0.55), 2.068 (1.18), 2.177 (0.94), 2.194 (1.68), 2.212 (0.97), 2.422 (0.40), 2.595 (0.72), 2.614 (0.91),

2.651 (1.01), 2.675 (0.67), 2.837 (2.71), 2.855 (2.60), 3.105 (1.16), 3.122 (2.09), 3.126 (2.06), 3.143 (1.18), 3.214 (1.69), 3.237 (1.76), 3.255 (0.67), 3.302 (3.65), 4.031 (1.52), 4.052 (1.43), 4.186 (0.95), 4.209 (1.64), 4.229 (0.90), 4.578 (5.83), 4.587 (5.87), 5.066 (1.70), 5.149 (1.74), 7.373 (12.51), 7.883 (1.46), 7.887 (1.60), 7.902 (2.37), 7.915 (1.61), 7.919 (1.65), 8.452 (6.19), 8.456 (7.23), 8.466 (3.38), 8.476 (1.74).

Пример 159

ent-N-[(3,5-Дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3*R*)-3'-фтор-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-оксазол-4-карбоксамид (Диастереомер 1)



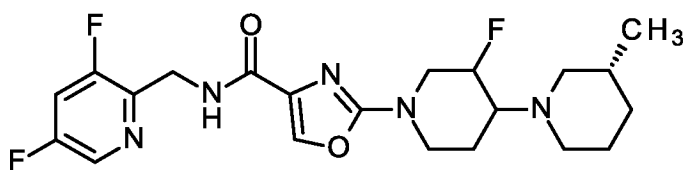
69 мг *diamix-N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3*R*)-3'-фтор-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-оксазол-4-карбоксамид разделяли на стереоизомеры посредством хиральной ВЭЖХ (препаративная ВЭЖХ: Daicel® Chiralcel OZ-Н колонка, 5 мкм, 250 x 20 мм; элюент А: 50 % н-гептан, элюент В: 50% этанол + 0.2% диэтиламин; скорость потока 17 мл/мин; температура 50°C, обнаружение: 210 нм). Стереоизомер, имеющий время удерживания 4.187 мин (HPLC: Chiraltec OZ-3 колонка, 3 мкм, скорость потока 1 мл/мин; элюент А: 50% изогексан, элюент В: 50% этанол + 0.2% диэтиламин; обнаружение: 220 нм), собирали. После удаления растворителей 24 мг (100% чистота, 99% ee) указанного в названии соединения получали.

LC-MS (способ 1): $R_t = 0.88$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 438 [M+H]^+$.

^1H -ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.817 (14.98), 0.828 (16.00), 0.842 (1.57), 0.848 (1.55), 0.862 (0.71), 1.183 (1.16), 1.236 (0.78), 1.259 (0.42), 1.360 (0.49), 1.380 (1.19), 1.400 (1.28), 1.420 (0.55), 1.545 (1.16), 1.566 (2.24), 1.582 (1.25), 1.587 (1.43), 1.623 (1.47), 1.650 (2.35), 1.670 (1.45), 1.853 (0.52), 1.861 (0.65), 1.874 (2.32), 1.882 (1.97), 1.895 (2.84), 1.903 (1.88), 1.924 (0.60), 2.163 (0.76), 2.182 (1.38), 2.200 (0.80), 2.560 (0.76), 2.581 (0.60), 2.624 (0.62), 2.643 (0.58), 2.813 (1.42), 2.832 (2.40), 2.853 (1.29), 3.057 (1.11), 3.074 (2.04), 3.078 (2.01), 3.096 (1.15), 3.182 (1.64), 3.206 (1.68), 3.247 (1.77), 3.272 (2.52), 4.084 (1.52), 4.102 (1.38), 4.106 (1.50), 4.132 (1.01), 4.150 (1.66), 4.154 (1.57), 4.174 (0.92), 4.560 (5.67), 4.570 (5.70), 5.030 (1.59), 5.112 (1.58), 7.883 (1.46), 7.887 (1.54), 7.900 (2.18), 7.903 (2.27), 7.915 (1.53), 7.919 (1.60), 8.005 (12.95), 8.206 (1.59), 8.216 (3.17), 8.226 (1.64), 8.459 (5.78), 8.463 (5.70).

Пример 160

ent-N-[(3,5-Дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3*R*)-3'-фтор-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-оксазол-4-карбоксамид (Диастереомер 2)



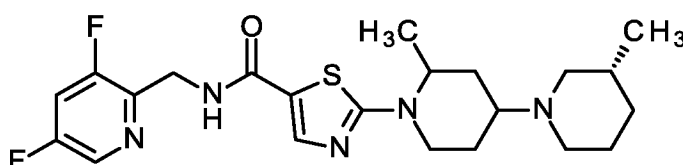
69 мг *diamix-N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3*R*)-3'-фтор-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-оксазол-4-карбоксамида разделяли на стереоизомеры посредством хиральной ВЭЖХ (препаративная ВЭЖХ: Daicel® Chiralcel OZ-H колонка, 5 мкм, 250 x 20 мм; элюент А: 50% н-гептан, элюент В: 50% этанол + 0.2 % диэтиламин; скорость потока 17 мл/мин; температура 50°C, обнаружение: 210 нм). Стереоизомер, имеющий время удерживания 5.588 мин (HPLC: Chiraltec OZ-3 колонка, 3 мкм, скорость потока 1 мл/мин; элюент А: 50 % изогексан, элюент В: 50% этанол + 0.2% диэтиламин; обнаружение: 220 нм), собирали. После удаления растворителей 25 мг (100% чистота, 99% ее) указанного в названии соединения получали.

LC-MS (способ 1): $R_t = 0.88$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 438$ $[M+H]^+$.

^1H -ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.809 (14.88), 0.821 (16.00), 0.837 (1.47), 0.843 (1.50), 0.859 (1.88), 0.870 (0.67), 1.181 (1.27), 1.237 (1.02), 1.401 (0.50), 1.421 (1.11), 1.441 (1.23), 1.462 (0.67), 1.495 (1.05), 1.569 (1.52), 1.591 (1.21), 1.624 (1.48), 1.645 (2.41), 1.665 (1.40), 1.865 (1.31), 1.879 (2.59), 1.886 (2.46), 1.900 (2.08), 1.907 (1.57), 1.921 (0.62), 1.928 (0.53), 2.068 (1.85), 2.166 (0.82), 2.182 (1.46), 2.200 (0.85), 2.560 (0.89), 2.580 (0.67), 2.617 (0.67), 2.640 (0.60), 2.651 (0.55), 2.824 (2.58), 2.841 (2.48), 3.058 (1.09), 3.075 (1.99), 3.079 (1.97), 3.097 (1.09), 3.167 (0.69), 3.175 (0.78), 3.182 (1.67), 3.206 (1.64), 3.248 (1.85), 3.257 (0.98), 3.260 (0.94), 3.272 (2.79), 3.320 (0.82), 4.085 (1.49), 4.107 (1.48), 4.131 (0.98), 4.150 (1.59), 4.173 (0.90), 4.560 (5.51), 4.570 (5.53), 5.031 (1.47), 5.112 (1.47), 7.884 (1.53), 7.888 (1.65), 7.900 (2.13), 7.903 (2.27), 7.915 (1.60), 7.920 (1.63), 8.005 (13.82), 8.206 (1.60), 8.216 (3.12), 8.226 (1.56), 8.459 (5.88), 8.463 (5.86).

Пример 161

ent-N-[(3,5-Дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3*R*)-2',3-диметил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид (Диастереомер 1)



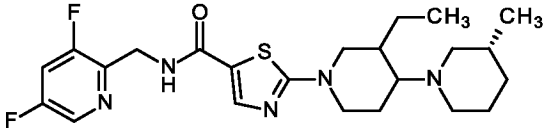
2-Бром-N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид (190 мг, 568 мкмоль) и *diamix*-(3R)-2',3-диметил-1,4'-биперидин дигидрохлорид (80.6 мг, 299 мкмоль) перемешивали при 120°C в 2 мл раствора карбоната натрия (2.0 мл, 2.0 М, 4 ммоль). Через 1 ч реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу сушили над Na₂SO₄, осушитель отфильтровывали и фильтрат концентрировали на ротонном испарителе. Остаток растворяли в DMSO и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (устройство: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100 x 30 мм. Элюент А: вода, элюент В: ацетонитрил, элюент С: 2% аммиак в воде, элюент D: ацетонитрил/вода (80 об.%/20 об.%) общая скорость потока: 80 мл/мин, комнатная температура, длина волны 200-400 нм, полный впрыск, профиль градиента: элюент А 0 - 2 мин 47 мл, элюент В 0 - 2 мин 23 мл, элюент А 2 - 10 мин от 47 мл до 23 мл и элюент В от 23 мл до 47 мл, 10 - 12 мин 0 мл элюента А и 70 мл элюента В. Постоянная скорость потока элюента С и элюента D 5 мл/мин в каждом случае за все время прохода). Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали. 8.00 мг (82% чистота, 5% от теоретического выхода) целевого соединения получали.

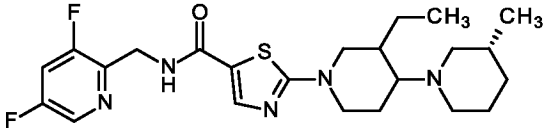
LC-MS (способ 5): R_t = 1.72 мин; MS (ESIpos): m/z = 450 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0.146 (0.43), 0.771 (0.56), 0.809 (13.00), 0.826 (15.28), 0.844 (2.58), 0.851 (2.10), 1.166 (14.79), 1.183 (15.12), 1.235 (0.44), 1.296 (1.97), 1.301 (1.60), 1.312 (2.07), 1.317 (1.56), 1.373 (1.37), 1.383 (1.84), 1.393 (2.21), 1.404 (2.07), 1.413 (2.10), 1.423 (2.05), 1.434 (1.41), 1.454 (0.86), 1.512 (1.28), 1.560 (2.23), 1.592 (2.05), 1.618 (2.40), 1.637 (2.72), 1.652 (3.46), 1.665 (4.32), 1.676 (3.70), 1.728 (1.19), 1.754 (2.06), 1.764 (1.63), 1.790 (3.56), 1.817 (2.90), 2.012 (0.60), 2.041 (1.19), 2.074 (1.20), 2.102 (0.58), 2.328 (0.62), 2.366 (0.89), 2.670 (0.69), 2.710 (3.13), 2.725 (3.59), 2.732 (3.58), 3.123 (1.06), 3.149 (1.93), 3.155 (1.93), 3.182 (1.13), 3.820 (1.15), 3.852 (1.08), 4.364 (1.34), 4.517 (6.60), 4.530 (6.70), 7.811 (3.31), 7.822 (16.00), 7.885 (1.94), 7.891 (2.06), 7.910 (2.71), 7.913 (2.88), 7.932 (1.99), 7.938 (2.02), 8.462 (6.46), 8.468 (6.34), 8.644 (0.43), 8.659 (0.91), 8.673 (2.24), 8.687 (3.93), 8.701 (1.91).

Аналогично примерам 15 - 17, следующие соединения согласно **Примерам 162 - 163** получали из реагентов, указанных в каждом случае:

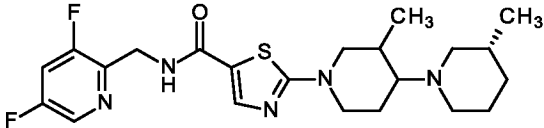
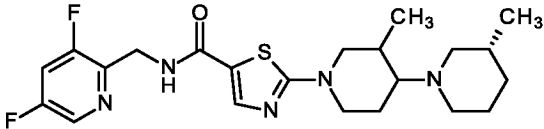
Пример	Название/структура/реагенты	Аналитические данные
--------	-----------------------------	----------------------

Пример	Название/структура/реагенты	Аналитические данные
162	<i>N</i>-[(3,5-Дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3<i>R</i>)-3'-этил-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид (<i>cis</i> диастереомер 1)  из <i>N</i>-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-(3-этил-4-оксопиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид (Пример 91A (Энантиомер 1)), и (3<i>R</i>)-3-метилпиперидин гидрохлорида	¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 0.79-0.88 (m, 4H, включая при 0.84 (d, 3H)), 0.88-0.94 (m, 3H), 1.02-1.12 (m, 1H), 1.33-1.56 (m, 5H), 1.57-1.67 (m, 2H), 1.74-1.81 (m, 1H), 1.81-1.91 (m, 2H), 2.12-2.20 (m, 1H), 2.82-2.90 (m, 1H), 2.91-3.05 (m, 3H), 3.92-4.04 (m, 2H), 4.52 (br. d, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.87-7.93 (m, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.66 (t, 1H). LC-MS (способ 4): R_t = 0.56 мин; m/z = 464 (M+H)⁺. [α]_D²⁰ = -20.21° (c = 0.310, метанол).

Пример	Название/структура/реагенты	Аналитические данные
163	<i>N</i>-[(3,5-Дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3<i>R</i>)-3'-этил-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид (<i>cis</i> диастереомер 2)  из <i>N</i>-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-(3-этил-4-оксопиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид (Пример 92А (Энантиомер 2)) и (3<i>R</i>)-3-метилпиперидин гидрохлорида	¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 0.80-0.88 (m, 4H, включая при 0.84 (d, 3H)), 0.88-0.94 (m, 3H), 1.02-1.12 (m, 1H), 1.33-1.57 (m, 5H), 1.57-1.67 (m, 2H), 1.74-1.80 (m, 1H), 1.81-1.90 (m, 2H), 2.12-2.19 (m, 1H), 2.82-3.05 (m, 4H), 3.93-4.03 (m, 2H), 4.52 (br. d, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.87-7.93 (m, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.66 (t, 1H). LC-MS (способ 4): R_t = 0.56 мин; m/z = 464 (M+H)⁺. [α]_D²⁰ = -17.69° (c = 0.360, метанол).

Аналогично примерам 1 - 3, следующие соединения согласно **Примерам 164 - 165** получали из реагентов, указанных в каждом случае:

Пример	Название/структура/реагенты	Аналитические данные
--------	-----------------------------	----------------------

Пример	Название/структура/реагенты	Аналитические данные
164	<i>N</i>-[(3,5-Дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3<i>R</i>)-3,3'-диметил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид (<i>cis</i>-диастереомер 1)  из 2-бром-<i>N</i>-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид и (3<i>R</i>)-3,3'-диметил-1,4'-бипиперидин дигидробромида (<i>cis</i>-диастереомер 1, Пример 96А)	¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 0.79-0.88 (m, 7H), 1.37-1.55 (m, 4H), 1.57-1.67 (m, 2H), 1.75-1.85 (m, 2H), 2.13-2.18 (m, 1H), 2.21-2.28 (m, 1H), 2.86-3.00 (m, 3H), 3.14 (dd, 1H), 3.80 (br. d, 1H), 3.99 (br. d, 1H), 4.53 (d, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.89 (td, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.65 (t, 1H). LC-MS (способ 1): R_t = 0.88 мин; m/z = 450 (M+H)⁺. [α]_D²⁰ = -12.17° (c = 0.345, метанол).
165	<i>N</i>-[(3,5-Дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3<i>R</i>)-3,3'-диметил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид (<i>cis</i>-диастереомер 2)  из 2-бром-<i>N</i>-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)-метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид и (3<i>R</i>)-3,3'-диметил-1,4'-бипиперидин дигидробромида (<i>cis</i>-диастереомер 2, Пример 97А)	¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 0.79-0.90 (m, 7H), 1.35-1.49 (m, 2H), 1.50-1.57 (m, 2H), 1.57-1.66 (m, 2H), 1.73-1.80 (m, 1H), 1.81-1.87 (m, 1H), 2.12-2.18 (m, 1H), 2.20-2.26 (m, 1H), 2.84-2.91 (m, 2H), 2.93-3.00 (m, 1H), 3.15 (dd, 1H), 3.78 (br. d, 1H), 4.00 (br. d, 1H), 4.52 (d, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.87-7.92 (m, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.65 (t, 1H). LC-MS (способ 1): R_t = 0.88 мин; m/z = 450 (M+H)⁺. [α]_D²⁰ = -25.14° (c = 0.350, метанол).

В. Оценка фармакологической эффективности

Фармакологическая активность соединений согласно настоящему изобретению может быть продемонстрирована в исследованиях *in vitro* и *in vivo*, известных специалистам в данной области техники. Следующие примеры применения описывают биологическое действие соединений согласно настоящему изобретению, не ограничивая изобретение этими примерами. Исследования связывания (В-1) и исследования активности (В-2) проводили для характеристики *in vitro* взаимодействия рецептор/вещество и определения биологической активности соответственно.

В-1 Исследования связывания радиолиганда *in vitro* для определения констант диссоциации K_i при адренорецепторе человека ADRA2C (Eurofins Panlabs Discovery Services, Taiwan, Ltd)

Конкурентный анализ на основе [^3H] раувольсина в качестве радиолиганда использовали для определения аффинности связывания испытуемых веществ с рецептором ADRA2C человека.

Для настройки конкурентного анализа в эксперименте по насыщению определяли равновесную константу диссоциации K_d радиолиганда [^3H] раувольсина. Для этого гомогенаты клеток CHO-K1, рекомбинантно экспрессирующих рецептор ADRA2C человека, инкубировали с возрастающими концентрациями радиофармпрепаратов в течение 1 ч при 4°C в буфере для связывания (50 mM Tris-HCl, 1 mM EDTA, pH 7,4). Неспецифическое связывание определяли добавлением избытка нерадиоактивно меченого лиганда празозина (10 мкМ). Радиоактивность определяли в сцинтиционном счетчике.

Конкурентные эксперименты проводили в присутствии 0,5 нМ [^3H] раувольсина и возрастающих концентраций испытуемых веществ, которые должны быть охарактеризованы, в условиях, описанных выше. Концентрация вещества, которая замещает 50% меченого радиоактивным изотопом лиганда, называется значением IC_{50} .

Из значения IC_{50} , измеренного в конкурентном эксперименте, и значения K_d из эксперимента по насыщению рассчитывали константу равновесия K_i ингибитора, которая описывает сродство испытуемых веществ к рецептору, используя уравнение Ченга-Прусова [Cheng Y, Prusoff WH. Relationship between the inhibition constant (K_i) and the concentration of inhibitor which causes 50 per cent inhibition (I_{50}) of an enzymatic reaction. *Biochem Pharmacol.* 22 (23): 3099–108. doi:10.1016/0006-2952(73)90196-2. PMID 4202581 PMID: 4202581].

Формула 1

$$K_i = \frac{IC_{50}}{\left(1 + \frac{L}{K_d}\right)}$$

Уравнение Ченга-Прусса. K_i = константа равновесия ингибитора, IC_{50} = концентрация, замещающая 50% лиганда, K_d = константа равновесия лиганда, L = концентрация лиганда

В приведенной ниже таблице 1 показаны аффинность связывания с рецептором ADRA2C человека (K_i [нМ]) и полумаксимальное ингибирование рецептора ADRA2C человека (IC_{50} [нМ]) репрезентативных вариантов осуществления изобретения:

Таблица 1

Пример №	hAR α_{2C} IC ₅₀ [нМ]	hAR α_{2C} K _i [нМ]
1	54	24
41	130	56
64	6.2	2.8
124	5.1	2.3

Данные в таблице 1 показывают, что перечисленные испытуемые вещества связываются с рецептором ADRA2C человека и блокируют биологическую активность рецептора ADRA2C человека. Соответственно, результаты в таблице 1 подтверждают механизм действия соединений согласно настоящему изобретению в качестве ингибиторов ADRA2C.

В-2. *In vitro* анализ активности для определения ингибирования рекомбинантного ADRA2C

Рецептор ADRA2C человека относится к рецепторам, связанным с G-белком (гуанин-зависимым белком), основной функцией которых является передача сигналов внутрь клетки.

Рецептор ADRA2C человека относится к рецепторам, связанным с G-белком (гуанин-зависимым белком), основной функцией которых является передача сигналов внутрь клетки.

Исследования ингибирования рекомбинантных рецепторов ADRA2C человека проводили на стабильно трансфицированных клетках CHO-K1, коэкспрессирующих белок G α_q и кальций-чувствительный фотопроtein экворин. В этой рекомбинантной системе связывание агонистов норадреналина с рецептором ADRA2C приводит после активации

сигнального каскада к высвобождению кальция из внутриклеточных депо, что детектируется внутриклеточным кальциевым сенсором экворином в виде биолюминесцентного сигнала. Метод подробно описан в ссылке ниже. [Wunder F., Kalthof B., Muller T., Hueser J. Functional Cell-Based Assays in Microliter Volumes for Ultra-High Throughput Screening. Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening, Volume 11, Number 7, 2008, pp. 495-504(10). doi.org/10.2174/138620708785204054]

Активность испытуемых веществ определяли по их способности ингибировать индуцированное агонистом усиление сигнала биолюминесценции. Концентрация, которая может блокировать половину этого увеличения сигнала, обозначается как IC_{50} . Значение IC_{50} рассчитывается с использованием логистической функции с 4 параметрами (функция Хилла):

Формула 2: функция Хилла

$$Y(x) = \text{Низ} + \frac{\text{Верх} - \text{Низ}}{1 + 10^{(\log IC_{50} + x) - \text{наклон Хилла}}}$$

Верх = верхний порог, Низ = нижний порог, Наклон = наклон, IC_{50} = точка поворота

В приведенной ниже Таблице 2 перечислены значения IC_{50} из этого анализа, определенные для отдельных рабочих примеров настоящего изобретения (некоторые из них представляют собой средние значения из нескольких независимых индивидуальных определений):

Таблица 2

Пример №	AR α_{2C} IC_{50} [нМ]
1	121
2	5.2
3	2.9
4	169
5	335
6	335
7	49.6
8	591
9	170
10	21.4
11	140

Пример №	AR α_{2C} IC_{50} [нМ]
12	107
13	209
14	211
15	1850
16	2000
17	26.5
18	6800
19	690
20	110
21	7.2
22	640

Пример №	AR _{α2C} IC ₅₀ [нМ]
23	17
24	1060
25	2400
26	280
27	310
28	890
29	96
31	89
32	640
33	15
34	640
35	1000
36	190
37	200
38	2340
39	135
41	243
43	261
44	41.2
46	8.3
47	25
48	17
49	56
50	73.5
51	150
52	6.7
53	110
54	230
55	150
56	240
57	830
58	870

Пример №	AR _{α2C} IC ₅₀ [нМ]
59	11
60	74
61	87
62	130
63	570
64	1.4
65	4.5
66	1.5
67	2.2
68	4.3
69	5.5
70	22
71	100
72	180
73	219
74	285
75	345
76	400
77	640
78	755
79	50.3
80	90.5
81	22.2
82	102
83	98.1
84	65
85	600
86	28
87	25.5
88	489
89	230
90	971

Пример №	AR α_{2C} IC ₅₀ [нМ]
91	284
92	85
93	630
94	150
95	800
96	1000
97	1300
98	1600
99	590
100	2.9
101	2.3
102	0.085
103	0.83
104	10
105	4.3
106	0.5
107	37
108	0.37
109	0.85
110	1.5
111	0.49
112	1.2
113	0.61
114	1.3
115	0.61
116	11
117	0.65
118	7.7
119	30
120	41
121	0.65

Пример №	AR α_{2C} IC ₅₀ [нМ]
122	13
123	260
124	2.9
125	0.49
126	2.3
127	8.4
128	550
129	10
130	0.54
131	1.9
132	0.71
133	0.95
134	0.74
135	0.26
136	320
137	19
138	6.5
139	0.65
140	0.32
141	8.7
142	6.7
143	0.42
144	1.8
145	1.0
146	1.72
148	1.3
149	35
150	200
151	170
152	660
153	23

Пример №	AR α _{2C} IC ₅₀ [нМ]	Пример №	AR α _{2C} IC ₅₀ [нМ]
154	31	160	435
155	2.5	161	233
156	36	162	810
157	2.7	163	480
158	98	164	24
159	25	165	410

Данные в таблице 2 показывают, что перечисленные испытуемые вещества блокируют биологическую активность рецептора ADRA_{2C} человека. Соответственно, результаты в таблице 1 подтверждают механизм действия соединений согласно настоящему изобретению в качестве ингибиторов ADRA_{2C}.

В-3 Животная модель обструктивного апноэ сна у свиньи

Используя отрицательное давление, можно вызвать коллапс и, таким образом, закупорку верхних дыхательных путей у наркотизированных спонтанно дышащих свиней [Wirth *et al.*, *Sleep* **36**, 699-708 (2013)].

Для модели использовали свиньи породы немецкий ландрас. Свиней анестезируют и подвергают трахеотомии. По одной канюле вводят в ростральную и каудальную части трахеи. С помощью Т-образного соединителя ростральная канюля соединяется, с одной стороны, с устройством, создающим отрицательное давление, а с другой стороны, с каудальной канюлей. С помощью Т-образного соединителя каудальная канюля соединяется с ростральной канюлей и с трубкой, которая обеспечивает спонтанное дыхание в обход верхних дыхательных путей. Таким образом, за счет соответствующего закрытия и открытия трубок у свиньи появляется возможность перейти от нормального носового дыхания к дыханию через каудальную канюлю в то время, когда верхние дыхательные пути изолированы и подключены к устройству для создания отрицательного давления. Мышечная активность подбородочно-язычной мышцы регистрируется с помощью электромиограммы (EMG).

В определенные моменты времени сгибаемость верхних дыхательных путей проверяют, заставляя свинью дышать через хвостовую канюлю и прикладывая к верхним дыхательным путям отрицательное давление -50, -100 и -150 см водяного столба (см H₂O). Это вызывает коллапс верхних дыхательных путей, что проявляется в прекращении воздушного потока и падении давления в системе трубок. Этот тест проводят до введения

тестируемого вещества и через определенные промежутки времени после введения тестируемого вещества. Надлежащим образом эффективное тестируемое вещество может предотвратить коллапс дыхательных путей в фазе вдоха.

Введение тестируемого вещества может быть интраназальным, внутривенным, подкожным, внутрибрюшинным, интрадуоденальным или интрагастральным.

С. Рабочие примеры фармацевтических композиций

Соединения согласно настоящему изобретению можно превратить в фармацевтические препараты следующим образом:

Таблетка:

Состав:

100 мг соединения согласно настоящему изобретению, 50 мг лактозы (моногидрат), 50 мг кукурузного крахмала (нативный), 10 мг поливинилпирролидона (PVP 25) (BASF, Ludwigshafen, Germany) и 2 мг стеарата магния.

Масса таблетки 212 мг. Диаметр 8 мм, радиус кривизны 12 мм.

Получение:

Смесь соединения согласно настоящему изобретению, лактозы и крахмала гранулируют с 5% раствором (мас./мас.) PVP в воде. Гранулы сушат и затем смешивают со стеаратом магния в течение 5 минут. Эту смесь прессуют с использованием обычного таблеточного пресса (формат таблетки см. выше). Ориентировочное значение, используемое для прессования, составляет усилие прессования 15 кН.

Суспензия для перорального введения:

Состав:

1000 мг соединения согласно настоящему изобретению, 1000 мг этанола (96%), 400 мг Rhodigel® (ксантановая камедь от FMC, Pennsylvania, USA) и 99 г воды.

10 мл пероральной суспензии соответствуют разовой дозе 100 мг соединения по изобретению.

Получение:

Родигель суспендируют в этаноле; к суспензии добавляют соединение по изобретению. Воду добавляют при перемешивании. Смесь перемешивают около 6 ч до полного набухания родигеля.

Раствор для перорально введения:

Состав:

500 мг соединения согласно настоящему изобретению, 2,5 г полисорбата и 97 г полиэтиленгликоля 400. 20 г перорального раствора соответствуют разовой дозе 100 мг соединения согласно настоящему изобретению.

Получение:

Соединение согласно настоящему изобретению суспендируют в смеси полиэтиленгликоля и полисорбата при перемешивании. Операцию перемешивания продолжают до полного растворения соединения изобретения.

Внутривенный раствор:

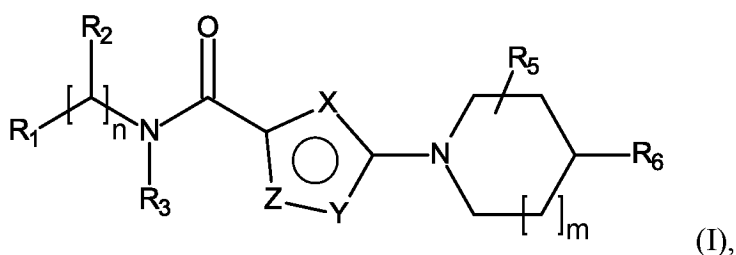
Соединение согласно настоящему изобретению растворяют в концентрации ниже растворимости при насыщении в физиологически приемлемом растворителе (например, изотоническом солевом растворе, 5% растворе глюкозы и/или 30% растворе ПЭГ 400). Раствор подвергают стерильной фильтрации и разливают в стерильные и апирогенные инъекционные сосуды.

Раствор для назального введения:

Соединение согласно настоящему изобретению растворяют в концентрации ниже растворимости при насыщении в физиологически приемлемом растворителе (например, в очищенной воде, фосфатном буфере, цитратном буфере). Раствор может содержать дополнительные добавки для изотонизации, консервации, регулирования pH, улучшения растворимости и/или стабилизации.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение общей формулы (I)



в которой

X представляет собой S, N или O;

Y представляет собой N, S или O,

где, если X представляет собой S, тогда Y представляет собой N;

где, если X представляет собой O, тогда Y представляет собой N;

Z представляет собой CR_4 , O или NR_4 ,

где, если X представляет собой N, и Y представляет собой N, тогда Z представляет собой O;

где, если X представляет собой S, тогда Z представляет собой CR_4 или NR_4

R_1 представляет собой 5- или 6-ти членный гетероарил, фенил,

где 5-6-ти членный гетероарил может быть замещен 1-2 заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы (C_1-C_4) -алкила, (C_1-C_4) -алкокси, галогена;

где (C_1-C_4) -алкил может быть до тризамещенным галогеном,

где (C_1-C_4) -алкокси может быть до тризамещенным галогеном,

где фенил может быть замещен 1-2 заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы (C_1-C_4) -алкила, (C_3-C_5) -циклоалкила, (C_1-C_4) -алкокси, циано, гидроксид, галогена;

где (C_1-C_4) -алкил может быть до тризамещенным галогеном,

R_2 представляет собой водород, (C_1-C_4) -алкил;

где (C_1-C_4) -алкил может быть до тризамещенным галогеном,

или

вместе с атомом углерода, к которому R_2 присоединен, образует (C_3-C_4) -циклоалкильное кольцо,

R_3 представляет собой водород, (C_1-C_4) -алкил,

где (C_1-C_4) -алкил может быть до тризамещенным галогеном,

R_4 в CR_4 представляет собой водород, (C_1-C_4) -алкил, (C_3-C_4) -циклоалкил, фенил, галоген;

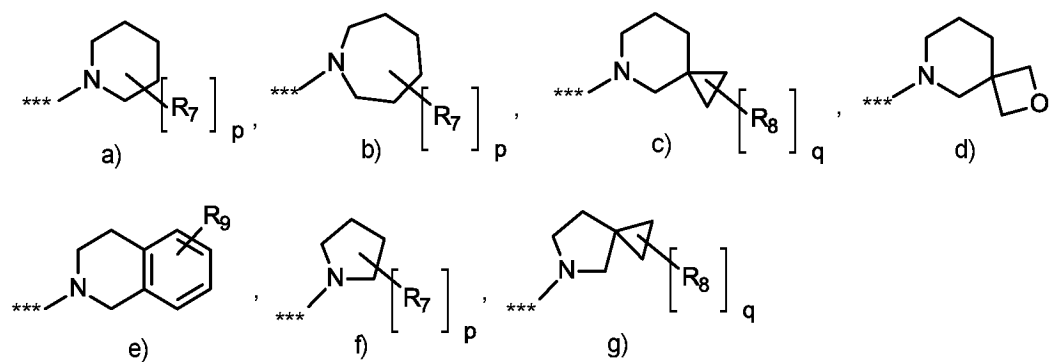
где (C₁-C₄)-алкил может быть до тризамещенным галогеном, и фенил может быть замещен галогеном,

в NR₄ представляет собой водород, (C₁-C₄)-алкил, (C₃-C₄)-циклоалкил, фенил;

где (C₁-C₄)-алкил может быть до тризамещенным галогеном, и фенил может быть замещен галогеном,

R₅ представляет собой водород, (C₁-C₄)-алкил, (C₁-C₄)-алкокси, галоген,

R₆ представляет собой группу формулы a), b), c), d), e), f) или g)



где *** обозначает присоединение к соседнему пиперидиновому кольцу,

где R₇ представляет собой водород, (C₁-C₄)-алкил, (C₃-C₄)-циклоалкил, (C₁-C₄)-алкокси, (C₃-C₄)-циклоалкокси, фенил,

где (C₁-C₄)-алкил может быть замещен (C₃-C₄)-циклоалкилом, (C₁-C₄)-алкокси, (C₃-C₄)-циклоалкокси и до тризамещенным галогеном,

где (C₁-C₄)-алкокси может быть замещен (C₃-C₄)-циклоалкилом и до тризамещенным галогеном,

где (C₃-C₄)-циклоалкил может быть замещен монофторметилом, дифторметилом или трифторметилом и до дизамещенным галогеном,

где (C₁-C₄)-алкокси может быть замещен (C₃-C₄)-циклоалкилом и до тризамещенным галогеном,

где (C₃-C₄)-циклоалкил может быть моно- или дизамещенным галогеном,

где (C₃-C₄)-циклоалкокси может быть до дизамещенным галогеном,

где R₈ представляет собой водород или фтор,

где R₉ представляет собой водород, (C₁-C₄)-алкил, (C₁-C₄)-алкокси, галоген;

где (C₁-C₄)-алкил может быть замещен (C₁-C₄)-алкокси,

n представляет собой 0 или 1,

m представляет собой 0, 1 или 2,

p представляет собой 0, 1 или 2 и

q представляет собой 0, 1 или 2,

и его соли, сольваты и сольваты солей.

2. Соединения формулы (I) по п. 1, в которых

X представляет собой S или N;

Y представляет собой N, S или O,

где, если X представляет собой S, тогда Y представляет собой N;

Z представляет собой CR₄, N или O,

где, если X представляет собой N, и Y представляет собой N, тогда Z представляет собой O;

где, если X представляет собой S, тогда Z представляет собой N или CR₄

R₁ представляет собой пиридинил, пирозолил, тиазолил, тиенил, фенил,

где пиридинил может быть замещен 1-2 заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы (C₁-C₂)-алкила, фтора, хлора, трифторметила, трифторметокси,

где пирозолил может быть замещен 1-2 заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы (C₁-C₂)-алкила, фтора, хлора, трифторметила,

где тиазолил может быть замещен 1-2 заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы фтора, хлора,

где тиенил может быть замещен 1-2 заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы фтора, хлора,

где фенил может быть замещен 1-2 заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы (C₁-C₂)-алкила, (C₃-C₄)-циклоалкила, метокси, циано, гидрокси, фтора, хлора, трифторметила;

R₂ представляет собой водород, (C₁-C₂)-алкил,

или

вместе с атомом углерода, к которому R₂ присоединен, образует циклопропильное кольцо,

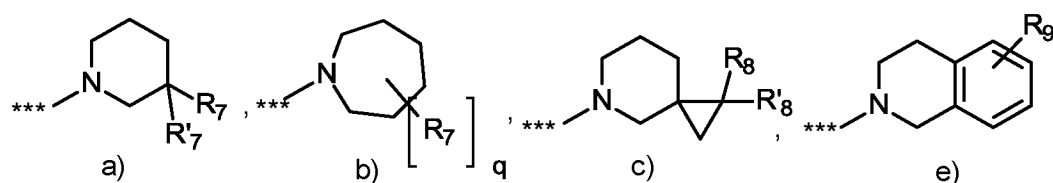
R₃ представляет собой водород, (C₁-C₂)-алкил;

R₄ представляет собой водород, (C₁-C₂)-алкил, (C₃-C₄)-циклоалкил, трифторметил, бром, хлор, фенил;

где фенил может быть замещен галогеном,

R₅ представляет собой водород, (C₁-C₂)-алкил, метокси, фтор;

R₆ представляет собой группу формулы а), b), c) или e),



где *** обозначает присоединение к соседнему пиперидиновому кольцу,

где R_7 или R'_7 независимо друг от друга представляют собой водород, (C_1-C_4) -алкил, (C_3-C_4) -циклоалкил, (C_1-C_2) -алкокси, (C_3-C_4) -циклоалкокси, монофторметил, дифторметил, трифторметил, дифторметокси, фенил,

где (C_1-C_4) -алкил может быть замещен метокси, н-бутокси, циклопропилом, циклобутокси и до дизамещенным фтором,

где метокси может быть замещен циклопропилом, циклобутилом, трифторметилом,

где циклопропил может быть замещен монофторметилом, дифторметилом, трифторметилом,

где циклобутил может быть до дизамещенным фтором,

где н-бутокси может быть до дизамещенным фтором,

где (C_1-C_2) -алкокси может быть замещен циклопропилом, циклобутилом, циклобутокси, трифторметилом и

где циклопропил и циклобутил могут быть до дизамещенными фтором,

где (C_3-C_4) -циклоалкокси может быть до дизамещенным фтором,

где R_8 или R'_8 независимо друг от друга представляют собой водород или фтор,

где R_9 представляет собой водород, (C_1-C_4) -алкил, (C_1-C_2) -алкокси, метоксиэтил, фтор, хлор;

n представляет собой 0 или 1 и

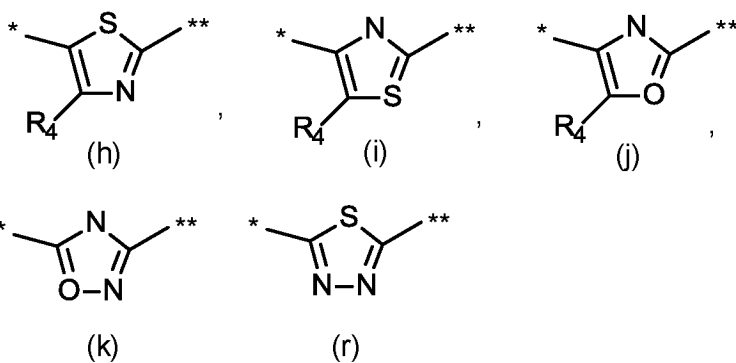
m представляет собой 1 или 2,

q представляет собой 0 или 2,

и их соли, сольваты и сольваты солей.

3. Соединения формулы (I) по п. 1, в которых

X, Y и Z выбраны таким образом, что ароматическое 5-ти членное кольцо имеет структурную формулу h), i), j), k) или (r),



где * обозначает присоединение к карбонильной группе, и ** обозначает присоединение к атому азота соседнего пиперидинового кольца и

R_1 представляет собой пиридинил, пирозолил, тиазолил, тиенил, фенил,

где пиридинил может быть замещен 1-2 заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы (C₁-C₂)-алкила, фтора, хлора, трифторметила, трифторметокси,

где пирозолил может быть замещен 1-2 заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы (C₁-C₂)-алкила, фтора, хлора, трифторметила,

где тиазолил может быть замещен хлором,

где тиенил может быть замещен фтором,

где фенил может быть замещен 1-2 заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы (C₁-C₂)-алкила, (C₃-C₄)-циклоалкила, метокси, циано, гидрокси, фтора, хлора, трифторметила;

R₂ представляет собой водород, метил,

или

вместе с атомом углерода, к которому R₂ присоединен, образует циклопропильное кольцо,

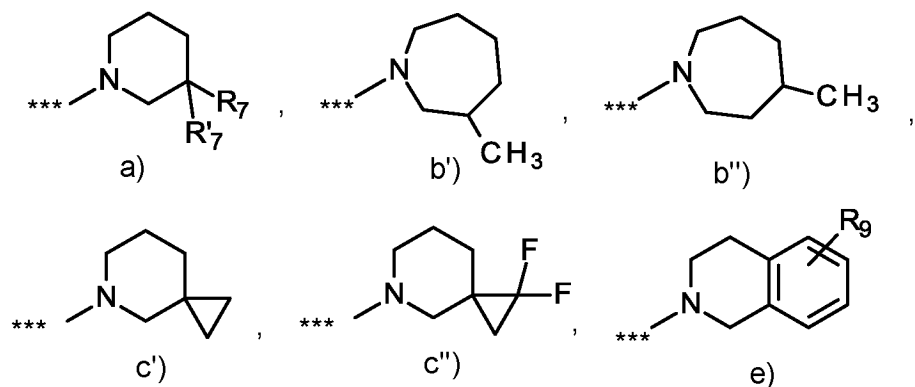
R₃ представляет собой водород, (C₁-C₂)-алкил;

R₄ представляет собой водород, метил, этил, циклопропил, трифторметил, бром, хлор, фенил;

где фенил может быть замещен хлором,

R₅ представляет собой водород, фтор;

R₆ представляет собой группу формулы а), b'), b''), c'), c'') или е),



где *** обозначает присоединение к соседнему пиперидиновому кольцу,

где R₇ или R'₇ независимо друг от друга представляют собой водород, (C₁-C₄)-алкил, (C₃-C₄)-циклоалкил, (C₁-C₂)-алкокси, (C₃-C₄)-циклоалкокси, монофторметил, дифторметил, трифторметил, дифторметокси, фенил,

где (C₁-C₄)-алкил может быть замещен метокси, н-бутокси, циклопропилом, циклобутокси и до дизамещенным фтором,

где метокси может быть замещен циклопропилом, циклобутилом, трифторметилом,

где циклопропил может быть замещен монофторметилом, дифторметилом, трифторметилом,

где циклобутил может быть до дизамещенным фтором,

где н-бутокси может быть до дизамещенным фтором,

где (C₁-C₂)-алкокси может быть замещен циклопропилом, циклобутилом, циклобутокс, трифторметилом и

где циклопропил и циклобутил могут быть до дизамещенными фтором,

где (C₃-C₄)-циклоалкокси может быть до дизамещенным фтором,

где R₉ представляет собой водород, метил, трет-бутил, метокси, метоксиметил, фтор, хлор;

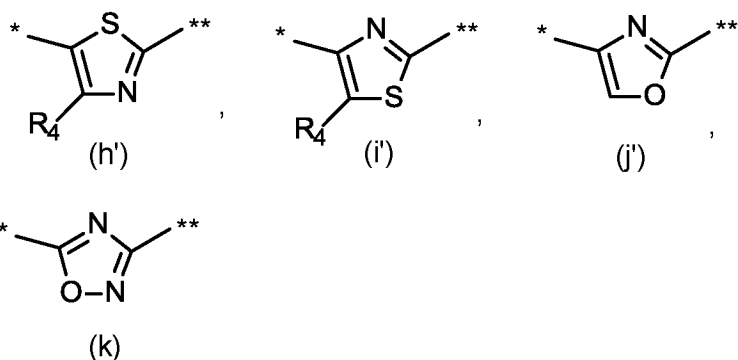
n представляет собой 0 или 1 и

m представляет собой 1 или 2,

и их соли, сольваты и сольваты солей.

4. Соединения формулы (I) по п. 1, в которых

X, Y и Z выбраны таким образом, что ароматическое 5-ти членное кольцо имеет структурную формулу h'), i'), j') или k),

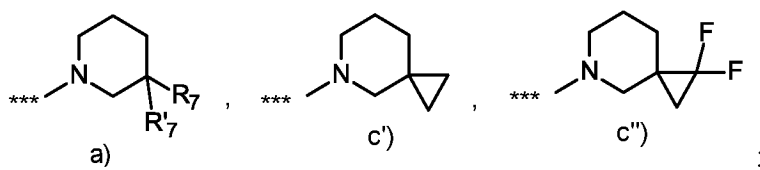


R₁ представляет собой пиридинил, 2-этилпиридинил, 4,6-диметилпиридинил, 3,5-дифторпиридинил, 3-фторпиридинил, 4-трифторметилпиридинил, 6-трифторметилпиридинил, 5-хлор-3-фторпиридинил, 3-хлор-5-фторпиридинил, 3-метилпиридинил, 4-метилпиридинил, 6-метилпиридинил, 3-хлорпиридинил, 5-хлорпиридинил, 6-трифторметоксипиридинил, фенил, 2-метилфенил, 3-метилфенил, 4-метилфенил, 3-метоксифенил, 4-трифторметилфенил, 2-хлорфенил, 3-хлорфенил, 4-хлорфенил, 2-фторфенил, 3-фторфенил, 4-фторфенил, 3-гидроксифенил, 2,5-дифторфенил, 5-хлор-2-гидроксифенил, 5-фтор-2-метоксифенил, 5-хлор-2-фторфенил, 2-хлор-5-фторфенил, 2-хлор-4-фторфенил, 3-циано-4-фторфенил, 2-циклопропилфенил, 4-хлор-1-метил-1Н-пиразолил, 5-хлор-1,3-тиазолил, 5-фтор-2-тиенил;

R₂ представляет собой водород или метил;

R₃ представляет собой водород, метил;

- R₄ представляет собой водород, этил, трифторметил;
 R₅ представляет собой водород, фтор;
 R₆ представляет собой группу формулы а), с') или с'')



где *** обозначает присоединение к соседнему пиперидиновому кольцу,

где R₇ и R'₇ независимо друг от друга представляют собой водород, метил, этил, н-пропил, изопропил, трет-бутил, 2-фторэтил, циклопропил, циклобутил, циклопропилметил, метокси, этокси, метоксиметил, монофторметил, дифторметил, трифторметил, дифторметокси, 3,3-дифторциклобутилметокси, циклобутилметокси, циклопропилметокси, циклопропилметоксиметил, циклобутилоксиметил, 3-фторбутилоксиметил, 3,3-дифторциклобутилметоксиметил, 2,2,2-трифторэтокси, 2,2,2-трифторэтоксиметил, 2,2-дифторциклопропилметокси, циклобутилокси, 3,3-дифторциклобутилокси, фторметилциклопропилметокси, дифторметилциклопропилметокси, трифторметилциклопропилметокси, фтор;

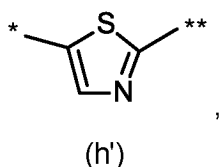
n представляет собой 0 или 1 и

m представляет собой 1,

и их соли, сольваты и сольваты солей.

5. Соединения формулы (I) по п. 1, в которых

X, Y и Z выбраны таким образом, что ароматическое 5-ти членное кольцо имеет структурную формулу h')



R₁ представляет собой пиридинил, 2-этилпиридинил, 4,6-диметилпиридинил, 3,5-дифторпиридинил, 3-фторпиридинил, 4-трифторметилпиридинил, 6-трифторметилпиридинил, 5-хлор-3-фторпиридинил, 3-хлор-5-фторпиридинил, 3-метилпиридинил, 4-метилпиридинил, 6-метилпиридинил, 3-хлорпиридинил, 5-хлорпиридинил, 6-трифторметоксипиридинил, фенил, 2-метилфенил, 3-метилфенил, 4-метилфенил, 3-метоксифенил, 4-трифторметилфенил, 2-хлорфенил, 3-хлорфенил, 4-хлорфенил, 2-фторфенил, 3-фторфенил, 4-фторфенил, 3-гидроксифенил, 2,5-дифторфенил, 5-хлор-2-гидроксифенил, 5-фтор-2-метоксифенил, 5-хлор-2-фторфенил, 2-хлор-5-

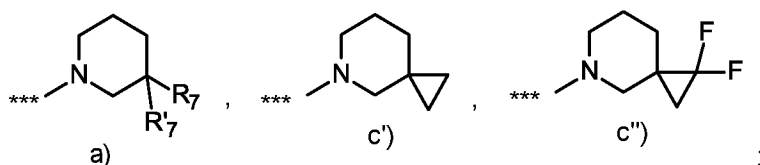
фторфенил, 2-хлор-4-фторфенил, 3-циано-4-фторфенил, 2-циклопропилфенил, 4-хлор-1-метил-1Н-пиразолил, 5-хлор-1,3-тиазолил, 5-фтор-2-тиенил;

R_2 представляет собой водород или метил;

R_3 представляет собой водород;

R_5 представляет собой водород, фтор;

R_6 представляет собой группу формулы а), с') или с'')



где *** обозначает присоединение к соседнему пиперидиновому кольцу,

где R_7 и R'_7 независимо друг от друга представляют собой водород, метил, этил, н-пропил, изопропил, трет-бутил, 2-фторэтил, циклопропил, циклобутил, циклопропилметил, метокси, этокси, метоксиметил, монофторметил, дифторметил, трифторметил, дифторметокси, 3,3-дифторциклобутилметокси, циклобутилметокси, циклопропилметокси, циклопропилметоксиметил, циклобутилоксиметил, 3-фторбутилоксиметил, 3,3-дифторциклобутилметоксиметил, 2,2,2-трифторэтокси, 2,2,2-трифторэтоксиметил, 2,2-дифторциклопропилметокси, циклобутилокси, 3,3-дифторциклобутилокси, фторметилциклопропилметокси, дифторметилциклопропилметокси, трифторметилциклопропилметокси, фтор;

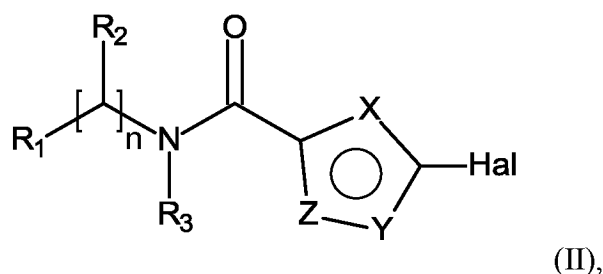
n представляет собой 0 или 1 и

m представляет собой 1,

и их соли, сольваты и сольваты солей.

6. Способ получения соединений формулы (I) или их солей, сольватов или сольватов солей, где

[A] соединения формулы (II)

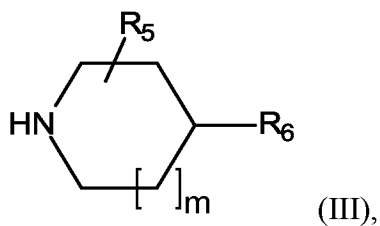


в которой

X, Y, Z, R_1 , R_2 , R_3 и R_4 и n имеют значения, указанные выше,

Hal представляет собой уходящую группу,

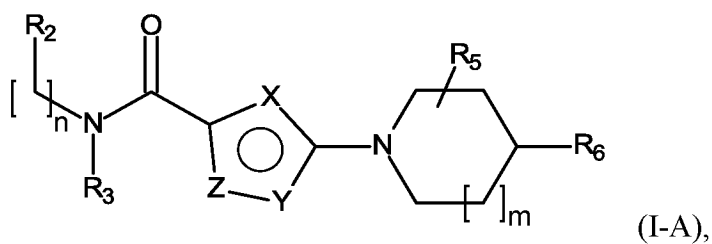
вводят в реакцию в присутствии основания с соединениями формулы (III)



в которой

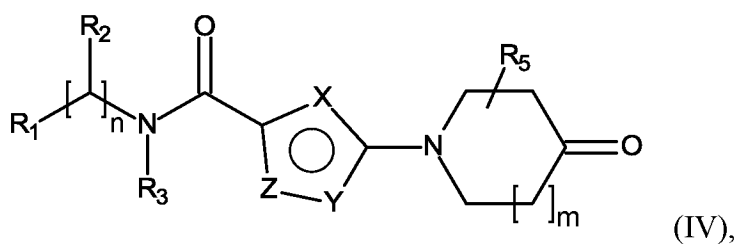
R_5 и R_6 и m имеют значения, указанные выше,

с получением соединений формулы (I-A)



или

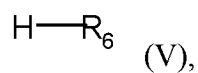
[B] соединения формулы (IV)



в которой

X , Y , Z , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 и R_5 и n и m имеют значения, указанные выше,

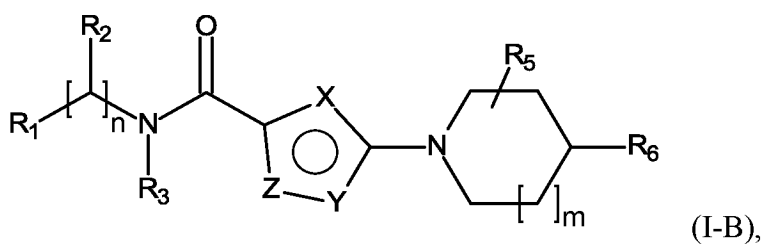
вводят в реакцию с соединениями формулы (V)



в которой

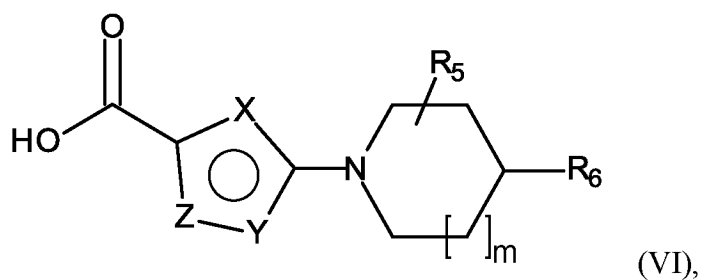
R_6 имеет значение, указанное выше,

в присутствии восстанавливающего агента и необязательно кислоты с получением соединений формулы (I-B)



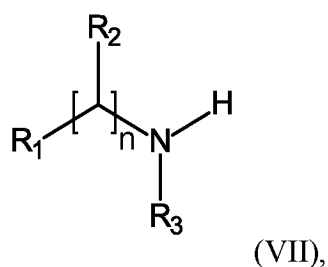
или

[C] соединения формулы (VI)



в которой

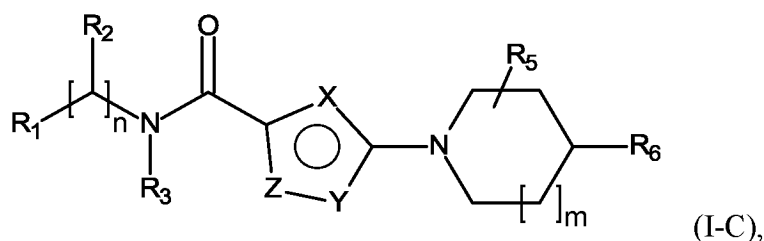
X, Y, Z, R₄, R₅ и R₆ и n и m имеют значения, указанные выше,
вводят в реакцию с соединениями формулы (VII)



в которой

R₁, R₂ и R₃ и n имеют значения, указанные выше,

в присутствии конденсирующего или активирующего агента с получением соединений формулы (I-C)



и соединения формул (I-A), (I-B), (I-C), полученные таким образом, при необходимости разделяют на энантиомеры и/или диастереомеры и/или при необходимости превращают с подходящими (i) растворителями и/или (ii) кислотами в их сольваты, соли и/или сольваты солей.

7. Соединение как определено в любом из пп.1-5 для лечения и/или профилактики заболеваний.

8. Соединение как определено в любом из пп.1-5 для применения в способе лечения и/или профилактики затрудненного дыхания, дисфагии, нарушений периферических и сердечных сосудов и нарушений периферической и центральной нервной системы.

9. Соединение как определено в любом из пп.1-5 для применения в способе лечения и/или профилактики затруднений дыхания, включая затрудненное дыхание, вызванное сном, такое как центральное и обструктивное апноэ сна, храп (первичный и обструктивный храп), дисфагия, нарушения периферических и сердечных сосудов, включая диабетические микроангиопатии, и нарушения периферической и центральной нервной системы, включая нейродегенеративные и нейровоспалительные нарушения.

10. Соединение как определено в любом из пп.1-5 для применения в способе лечения и/или профилактики затруднений дыхания, включая затрудненное дыхание, вызванное сном, такое как, среди прочего, обструктивное апноэ сна (у взрослых и детей), первичный храп, обструктивный храп (синдром резистентности верхних дыхательных путей, тяжелый храп, синдром гипопноэ), центральное апноэ сна, дыхание Чейна-Стокса, первичное апноэ сна в младенчестве, очевидное угрожающее жизни событие, центральное апноэ сна в результате применения медикаментов или других веществ, ожирение, синдром гиповентиляции, нарушение центрального дыхания, внезапная смерть младенцев, синдром первичной альвеолярной гиповентиляции, послеоперационная гипоксия и апноэ, мышечные нарушения дыхания, нарушения дыхания после длительной вентиляции легких, нарушения дыхания при адаптации в условиях высокогорья, острые и хронические заболевания легких с гипоксией и гиперкапнией, связанная со сном необструктивная альвеолярная гиповентиляция и врожденный синдром центральной альвеолярной гиповентиляции и дисфагия.

11. Соединение как определено в любом из пп.1-5 для применения в способе лечения и/или профилактики заболеваний периферических и сердечных сосудов, включая диабетические микроангиопатии, диабетические язвы на конечностях, в частности, для стимуляции заживления ран диабетических язв стопы, диабетическую сердечную недостаточность, диабетические коронарные микрососудистые нарушения сердца, нарушения периферических и сердечных сосудов, тромбозмболические нарушения и ишемии, нарушения периферического кровообращения, синдром Рейно, системную склеродермию, CREST-синдром, нарушения микроциркуляции и перемежающуюся хромоту.

12. Соединение как определено в любом из пп.1-5 для применения в способе лечения и/или профилактики нарушений периферической и центральной нервной системы, включая деменцию, депрессию, шизофрению, синдром дефицита внимания с гиперактивностью или без нее (ADHS), синдром Туретта, посттравматическое стрессовое расстройство, обсессивно-компульсивное расстройство, блефароспазм или другие фокальные дистонии, медикаментозный психоз, височную эпилепсию с психозом,

паническое расстройство, расстройства, вызванные изменениями половых гормонов, рассеянный склероз, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона.

13. Лекарственное средство, содержащее соединение как определено в любом из пп.1-5 в комбинации с одним или несколькими инертными, нетоксичными, фармацевтически подходящими эксципиентами.

14. Лекарственное средство, содержащее соединение как определено в любом из пп.1-5 в комбинации с одним или несколькими дополнительными активными соединениями, выбранными из группы, состоящей из респираторных стимуляторов, психостимулирующих соединений, ингибиторов обратного захвата серотонина, норадренергических, серотонинергических и трициклических антидепрессантов, антагонистов P2X₃, стимуляторов sGC, антагонистов минералокортикоидных рецепторов, противовоспалительных лекарственных средств, иммуномодуляторов, иммунодепрессантов и цитотоксических лекарственных средств.

15. Лекарственное средство по п.1, 3 или 14 для лечения и/или профилактики затруднений дыхания, включая затрудненное дыхание, вызванное сном, такое как центральное и обструктивное апноэ сна, храп (первичный и обструктивный храп), дисфагия, нарушения периферических и сердечных сосудов, включая диабетические микроангиопатии, и нарушения периферической и центральной нервной системы, включая нейродегенеративные и нейровоспалительные нарушения.

16. Способ лечения и/или профилактики затруднений дыхания, включая затрудненное дыхание, вызванное сном, такое как центральное и обструктивное апноэ сна, храп (первичный и обструктивный храп), дисфагия, нарушения периферических и сердечных сосудов, включая диабетические микроангиопатии, и нарушения периферической и центральной нервной системы, включая нейродегенеративные и нейровоспалительные нарушения, у человека и животных путем введения эффективного количества по меньшей мере одного соединения как определено в любом из пп. 1-5 или лекарственного средства как определено в любом из пп. 13-15.