



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **118747** (13) **C2**

(51) МПК (2019.01)

C07D 453/02 (2006.01)**C07D 471/08** (2006.01)**A61K 31/439** (2006.01)

A61P 25/00

A61P 35/00

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2015 03339	(72) Винахідник(и):	Метц Маркус (US),
(22) Дата подання заявки:	10.09.2013		Шойлє Рональд К. (US),
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	11.03.2019		Скерлдж Ренато (US),
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	61/699,714		Сян Ібінь (US),
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	11.09.2012		Чжао Чжун (US),
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	US	(73) Власник(и):	Лєонард Джон (US),
(41) Публікація відомостей про заявку:	12.10.2015, Бюл.№ 19		Натолі Томас (US),
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	11.03.2019, Бюл.№ 5	(74) Представник:	Маїно Еліна (US),
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/US2013/058896, 10.09.2013		Хассон Ерве (US),
(72) Винахідник(и):		(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	Бєскровна Оксана (US)
Бурке Еліз (US),			WO 2007/038367 A1, 05.04.2007
Кабрєра-Салазар Маріо А. (US),			WO 2011/073263 A1, 23.06.2011
Сєлатка Кассандра (US),			WO 2011/006074 A1, 13.01.2011
Чєн Сєн Х. (US),			WO 2010/121963 A1, 28.10.2010
Хєрт Брєдфорд (US),			US 4 593 034 A, 03.06.1986
Гуд Ендрю (US),			US 2009/131470 A1, 21.05.2009
Джєнксікс Кєтрін (US),			WO 2007/083978 A1, 26.07.2007
Маршалл Джон (US),			WO 2010/091104 A1, 12.08.2010
			WO 2010/091164 A1, 12.08.2010
			WO 2012/129084 A2, 27.09.2012
			MAZUROV A. ET AL., "2-(Arylmethyl)-3-substituted quinuclidines as selective alpha7 nicotinic receptor ligands", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, GB, vol. 15, no. 8, ISSN 0960-894X (20050415), pages 2073-2077 (20050415), XP027801786 [X] 1 * page 2074; table 1; compounds 1, 2 *

(54) ІНГІБІТОРИ ГЛЮКОЗИЛЦЕРАМІДСИНТАЗИ**(57)** Реферат:**UA 118747 C2**

Винахід стосується інгібіторів глюкозилцерамідсинтази (GCS), застосовних для лікування хвороб обміну речовин, таких як лізосомні хвороби накопичення, застосовних або одних, або в комбінації з ферментною замісною терапією, для лікування кістозної хвороби або для лікування раку.

Опис

Галузь техніки, до якої належить винахід

Даний винахід стосується взагалі галузі терапевтичних засобів проти полікістозних хвороб, раку і захворювань обміну речовин. Конкретніше винахід стосується інгібіторів

Огляд рівня техніки

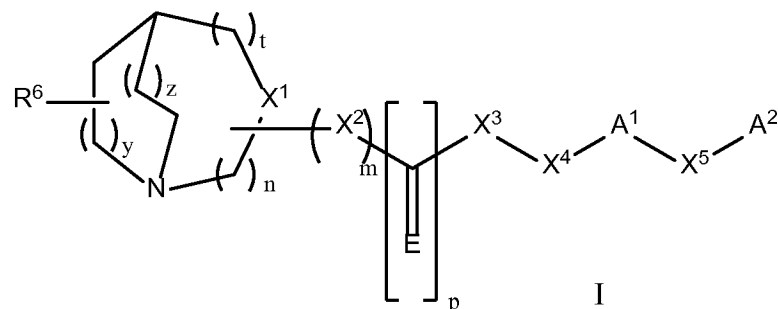
Глюкозилцерамід-синтаза (GCS) являє собою основний фермент, який каталізує початкову стадію глікозилування при біосинтезі глікосфінголіпідів на основі глюкозилцераміду (GSL), а саме, шляхом основного перенесення глюкози з UDP-глюкози (UDP-Glc) у церамід з утворенням глюкозилцераміду (див. фіг. 1). GCS являє собою трансмембранний інтегральний білок типу III, локалізований у цис/медіальних цистернах Гольджі. Вважають, що глікосфінголіпіди (GSL) є інтегральними для динаміки багатьох подій у клітинній мембрані, включаючи клітинні взаємодії, передачу сигналу і транспорт. Показано (див. Yamashita et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1999, 96(16), 9142-9147), що синтез структур GSL суттєвий для ембріонального розвитку і для диференціювання деяких тканин. Церамід відіграє центральну роль у метаболізмі сфінголіпідів, і показано, що даун-регуляція активності GCS чинить помітну дію на структуру сфінголіпідів зі зменшеною експресією глікосфінголіпідів. Сфінголіпіди (SL) відіграють роль біомодуляторів у фізіологічних, а також патологічних станах. Зокрема, виявляється, що сфінголіпіди і їхні регулюючі ферменти відіграють деяку роль в адаптивних реакціях на хронічну гіпоксію в серці новонародженого щура (див. El Alwanit et al., Prostaglandins & Other Lipid Mediators, 2005, 78(1-4), 249-263).

Інгібітори GCS запропоновані для лікування ряду захворювань (див., наприклад, WO2005068426). Таке лікування включає лікування хвороб збереження гліколіпідів (наприклад, хвороб Тея-Сакса, Сандхофа, дефіциту активатора GM2, гангліозидозу GM1 і хвороби Фабрі), хвороб, пов'язаних з накопиченням гліколіпідів (наприклад, хвороби Гоше; інгібітор GCS міглустат (Завеска) схвалений для лікування пацієнтів із хворобою Гоше типу 1, див. Treiber et al., Xenobiotica, 2007, 37(3), 298-314), хвороб, що викликають гіпертрофію або гіперплазію нирки, таку як діабетична нефропатія; хвороб, що викликають гіперглікемію або гіперінсулінемію; онкозахворювань, при яких синтез гліколіпідів є аномальним, інфекційних захворювань, викликаних організмами, що використовують як рецептори поверхневі гліколіпіди, інфекційних захворювань, при яких синтез глюкозилцераміду є необхідним або важливим, захворювань, при яких відбувається надлишковий синтез гліколіпідів (наприклад, атеросклерозу, полікістозу нирок і гіпертрофії нирки), нейронних захворювань, ушкодження нейронів, запальних захворювань або розладів, пов'язаних з рекрутментом і активацією макрофагів (наприклад, ревматоїдного артриту, хвороби Крона, астми і сепсису) і цукрового діабету й ожиріння (див. WO 2006053043).

Зокрема, показано, що надекспресія GCS залучена до множинної лікарської стійкості і руйнує апоптоз, який викликається церамідом. Наприклад, Turzanski et al. (Experimental Hematology, 2005, 33(1), 62-72) показали, що церамід індукуює апоптоз у клітинах при гострому мієлоїдному лейкозі (ALM), і що Р-глікопротеїн (p-gp) додає стійкості до апоптозу, який викликається церамідом, причому модуляція шляху церамід-глюкозилцерамід робить помітний внесок у таку стійкість у клітинах TF-1. Таким чином, інгібітори GCS можуть застосовуватися для лікування проліферативних розладів шляхом індукції апоптозу в підданих захворюванню клітинах.

Суть винаходу

Даний винахід стосується сполуки, представленої наступною структурною формулою:



- або її фармацевтично прийнятної солі або проліків, при цьому
 n дорівнює 1, 2 або 3;
 m дорівнює 0 або 1;
 p дорівнює 0 або 1;
 5 t дорівнює 0, 1 або 2;
 y дорівнює 1 або 2;
 z дорівнює 0, 1 або 2;
 E являє собою S, O, NH, NOH, NNO₂, NCN, NR, NOR або NSO₂R;
 X¹ являє собою CR¹, коли m дорівнює 1, або N, коли m дорівнює 0;
 10 X² являє собою O, -NH, -CH₂-, SO₂, NH-SO₂, CH(C₁-C₆)алкіл або -NR²;
 X³ являє собою прямий зв'язок, O, -NH, -CH₂-, CO, CH(C₁-C₆)алкіл, SO₂NH, -CO-NH або -NR³;
 X⁴ являє собою прямий зв'язок, CR⁴R⁵, CH₂CR⁴R⁵ або CH₂-(C₁-C₆)алкіл-CR⁴R⁵;
 X⁵ являє собою прямий зв'язок, O, S, SO₂, CR⁴R⁵, (C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкілокси, -O-(C₁-
 C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкеніл, (C₁-C₆)алкенілокси, -R⁷-(C₃-C₁₀)циклоалкіл, (C₃-C₁₀)циклоалкіл-R⁷-, -R⁷-
 15 (C₆-C₁₂)арил, (C₆-C₁₂)арил-R⁷-, -R⁷-(C₂-C₉)гетероарил, (C₂-C₉)гетероарил-R⁷-, -R⁷-(C₂-
 C₉)гетероциклоалкіл і (C₂-C₉)гетероциклоалкіл-R⁷-, при цьому R⁷ являє собою прямий зв'язок, O,
 S, SO₂, CR⁴R⁵, (C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкілокси, -O-(C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкеніл, (C₁-C₆)алкенілокси;
 і також при цьому, коли X⁵ визначається як -R⁷-(C₃-C₁₀)циклоалкіл, (C₃-C₁₀)циклоалкіл-R⁷-, -R⁷-
 20 (C₆-C₁₂)арил, (C₆-C₁₂)арил-R⁷-, -R⁷-(C₂-C₉)гетероарил, (C₂-C₉)гетероарил-R⁷-, -R⁷-(C₂-
 C₉)гетероциклоалкіл і (C₂-C₉)гетероциклоалкіл-R⁷-, при цьому (C₃-C₁₀)циклоалкільні, (C₆-
 C₁₂)арильні, (C₂-C₉)гетероарильні, (C₂-C₉)гетероциклоалкільні групи необов'язково заміщені
 одним або декількома замісниками, вибраними з групи, яка складається з галогену, (C₁-
 C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкіленілу, аміно, (C₁-C₆)алкіламіно, (C₁-C₆)діалкіламіно, (C₁-C₆)алкокси, O(C₃-
 C₆)циклоалкілу, (C₃-C₆)циклоалкокси, нітро, CN, OH, (C₁-C₆)алкілокси, (C₃-C₆)циклоалкілу, (C₁-
 25 C₆)алкоксикарбонілу, (C₁-C₆)алкілкарбонілу, (C₁-C₆)галогеналкілу, (C₂-C₉)гетероциклоалкілу,
 R⁸R⁹N-CO-, при цьому кожний з R⁸ і R⁹ вибирають незалежно з групи, яка складається з водню і
 (C₁-C₆)алкілу, або R⁸ і R⁹ можуть бути узяті разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, з
 утворенням (C₂-C₉)гетероциклоалкілу або (C₂-C₉)гетероциклоалкільної групи, необов'язково
 заміщеної однією-трьома галогеногрупами, (C₁-C₆)алкілсульфонілом, необов'язково заміщеним
 30 однією або двома групами, вибраними з (C₁-C₆)алкокси і (C₃-C₁₀)циклоалкілу;
 (C₁-C₆)алкіл, заміщений одним-чотирма замісниками, вибраними з групи, яка складається з
 галогену, гідрокси, ціано, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)алкоксі(C₁-C₆)алкокси, (C₂-C₉)гетероциклоалкілу,
 (C₂-C₉)гетероарилу, необов'язково заміщеного (C₁-C₆)алкокси; або (C₃-C₁₀)циклоалкокси,
 необов'язково заміщеного (C₁-C₆)алкокси; і
 35 (C₁-C₆)алкілокси, заміщений одним-чотирма замісниками, вибраними з групи, яка
 складається з галогену, гідрокси, ціано, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)алкоксі(C₁-C₆)алкокси, (C₂-
 C₉)гетероциклоалкілу, (C₂-C₉)гетероарилу, необов'язково заміщеного (C₁-C₆)алкокси; або (C₃-
 C₁₀)циклоалкокси, необов'язково заміщеного (C₁-C₆)алкокси;
 R являє собою (C₆-C₁₂)арил, (C₂-C₉)гетероарил, (C₁-C₆)алкіл, (C₂-C₉)гетероарил(C₁-C₆)алкіл;
 40 R¹ являє собою H, CN, (C₁-C₆)алкілкарбоніл або (C₁-C₆)алкіл;
 кожний з R² і R³ являє собою незалежно -H, (C₁-C₆)алкіл, необов'язково заміщений одним
 або декількома замісниками, вибраними з групи, яка складається з галогену, (C₁-C₆)алкілу, (C₆-
 C₁₂)арилу, (C₂-C₉)гетероарилу, (C₁-C₆)алкіл(C₆-C₁₂)арилу, галоген(C₆-C₁₂)арилу і галоген(C₂-
 C₉)гетероарилу, або, необов'язково, коли X² являє собою -NR², і X³ являє собою -NR³, R² і R³
 45 можуть бути узяті разом з атомами азоту, до яких вони приєднані, з утворенням
 неароматичного гетероциклу, необов'язково заміщеного одним або декількома замісниками,
 вибраними з галогену, (C₁-C₆)алкілу, (C₆-C₁₂)арилу, (C₂-C₉)гетероарилу, (C₁-C₆)алкіл(C₆-
 C₁₂)арилу, галоген(C₆-C₁₂)арилу і галоген(C₂-C₉)гетероарилу;
 R⁴ і R⁵ вибирають незалежно з H, (C₁-C₆)алкілу або беруть разом з атомом вуглецю, до
 50 якого вони приєднані, з утворенням спіро(C₃-C₁₀)циклоалкільного циклу або спіро(C₃-
 C₁₀)циклоалкоксициклу;
 R⁶ являє собою -H, галоген, -CN, (C₆-C₁₂)арил, (C₆-C₁₂)арилокси, (C₁-C₆)алкілокси; (C₁-
 C₆)алкіл, необов'язково заміщений одним-чотирма атомами галогену, або (C₁-C₆)алкіл;
 A¹ являє собою (C₂-C₆)алкініл; (C₃-C₁₀)циклоалкіл, (C₆-C₁₂)арил, (C₂-C₉)гетероарил, (C₂-
 55 C₉)гетероциклоалкіл або бензо(C₂-C₉)гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений одним або
 декількома замісниками, вибраними з групи, яка складається з галогену, (C₁-C₆)алкілу,
 необов'язково заміщеного одним-трьома атомами галогену; (C₁-C₆)алкенілу, аміно, (C₁-
 C₆)алкіламіно, (C₁-C₆)діалкіламіно, (C₁-C₆)алкокси, нітро, CN, -OH, (C₁-C₆)алкілокси,
 необов'язково заміщеного одним-трьома атомами галогену; (C₁-C₆)алкоксикарбонілу і (C₁-
 60 C₆)алкілкарбонілу;

A^2 являє собою H, (C_3-C_{10}) циклоалкіл, (C_6-C_{12}) арил, (C_2-C_9) гетероарил, (C_2-C_9) гетероциклоалкіл або бензо (C_2-C_9) гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, яка складається з галогену, (C_1-C_6) алкілу, необов'язково заміщеного одним-трьома атомами галогену; (C_1-C_6) алкіленілу, аміно, (C_1-C_6) алкіламіно, (C_1-C_6) діалкіламіно, (C_1-C_6) алкокси, O (C_3-C_6) циклоалкілу, (C_3-C_6) циклоалкокси, нітро, CN, OH, (C_1-C_6) алкілокси, необов'язково заміщений одним-трьома атомами галогену; (C_3-C_6) циклоалкілу, (C_1-C_6) алкоксикарбонілу, (C_1-C_6) алкілкарбонілу, (C_1-C_6) галогеналкілу, (C_2-C_9) гетероциклоалкілу,

R^8R^9N-CO- , при цьому кожний з R^8 і R^9 вибирають незалежно з групи, яка складається з водню і (C_1-C_6) алкілу, або R^8 і R^9 можуть бути узяті разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, з утворенням (C_2-C_9) гетероциклоалкілу або (C_2-C_9) гетероциклоалкільної групи, необов'язково заміщеної однією-трьома галогеногрупами, (C_1-C_6) алкілсульфонілом, необов'язково заміщеним однією або двома групами, вибраними з (C_1-C_6) алкокси і (C_3-C_{10}) циклоалкілу;

(C_1-C_6) алкіл, заміщений одним-чотирма замісниками, вибраними з групи, яка складається з гідрокси, ціано, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) алкоксі (C_1-C_6) алкокси, (C_2-C_9) гетероциклоалкілу, (C_2-C_9) гетероарилу, необов'язково заміщеного (C_1-C_6) алкокси; або (C_3-C_{10}) циклоалкокси, необов'язково заміщеного (C_1-C_6) алкокси;

або (C_1-C_6) алкілокси, заміщений одним-чотирма замісниками, вибраними з групи, яка складається з гідрокси, ціано, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) алкоксі (C_1-C_6) алкокси, (C_2-C_9) гетероциклоалкілу, (C_2-C_9) гетероарилу, необов'язково заміщеного (C_1-C_6) алкокси; або (C_3-C_{10}) циклоалкокси, необов'язково заміщеного (C_1-C_6) алкокси;

за умови, що сума $n+t+u+z$ не перевищує 6;

за умови, що коли p дорівнює 0, X^2 являє собою $NH-SO_2$, і X^3 являє собою NH ;

за умови, що коли p дорівнює 1, t дорівнює 0, u дорівнює 1, z дорівнює 1, X^2 являє собою NH , E являє собою O , X^3 являє собою NH , A^2 являє собою H , і X^5 являє собою прямий зв'язок, A^1 не є незаміщеним фенілом, галогенфенілом або ізопропенілфенілом;

за умови, що коли p дорівнює 1, t дорівнює 0, u дорівнює 1, z дорівнює 1, X^2 являє собою O , E являє собою O , X^3 являє собою NH , A^1 являє собою (C_6-C_{12}) арил, і X^5 являє собою прямий зв'язок, A^2 являє собою H , і R^4 являє собою H , тоді R^5 не є циклогексил;

за умови, що коли p дорівнює 1, t дорівнює 0, u дорівнює 1, z дорівнює 1, X^2 являє собою NH , E являє собою O , X^3 являє собою CH_2 , обидва R^4 і R^5 являють собою атоми водню, A^2 являє собою H , і X^5 являє собою прямий зв'язок, тоді A^1 не є незаміщеним фенілом; і

за умови, що коли X^3 являє собою O , $-NH$, $-CH_2-$, CO , $-CH(C_1-C_6)$ алкіл, SO_2NH , $-CO-NH-$ або $-NR^3$, і X^4 являє собою CR^4R^5 , $CH_2CR^4R^5$, або $CH_2(C_1-C_6)$ алкіл- CR^4R^5 , тоді A^2 повинен являти собою (C_3-C_{10}) циклоалкіл, (C_6-C_{12}) арил, (C_2-C_9) гетероарил, (C_2-C_9) гетероциклоалкіл або бензо (C_2-C_9) гетероциклоалкіл, заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, яка складається з (C_2-C_9) гетероциклоалкілу, R^8R^9N-CO- , при цьому кожний з R^8 і R^9 вибирають незалежно з групи, яка складається з водню і (C_1-C_6) алкілу, або R^8 і R^9 можуть бути узяті разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, з утворенням (C_2-C_9) гетероциклоалкілу або (C_2-C_9) гетероциклоалкільної групи, необов'язково заміщеної однією-трьома галогеногрупами, (C_1-C_6) алкілсульфонілом, необов'язково заміщеним однією або двома групами, вибраними з (C_1-C_6) алкокси і (C_3-C_{10}) циклоалкілу;

(C_1-C_6) алкіл, заміщений одним-чотирма замісниками, вибраними з групи, яка складається з гідрокси, ціано, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) алкоксі (C_1-C_6) алкокси, (C_2-C_9) гетероциклоалкілу, (C_2-C_9) гетероарилу, необов'язково заміщеного (C_1-C_6) алкокси; або (C_3-C_{10}) циклоалкокси, необов'язково заміщеного (C_1-C_6) алкокси;

або (C_1-C_6) алкілокси, заміщений одним-чотирма замісниками, вибраними з групи, яка складається з гідрокси, ціано, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) алкоксі (C_1-C_6) алкокси, (C_2-C_9) гетероциклоалкілу, (C_2-C_9) гетероарилу, необов'язково заміщеного (C_1-C_6) алкокси; або (C_3-C_{10}) циклоалкокси, необов'язково заміщеного (C_1-C_6) алкокси.

Деякі аспекти винаходу включають введення вищевказаної сполуки пацієнту як частини комбінованої терапії, що включає ферментну замісну терапію (ERT) і терапію за допомогою малих молекул (SMT), для зменшення кількості і/або інгібування накопичення субстрату в пацієнта з діагнозом лізосомної хвороби накопичення.

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому p дорівнює 1, t дорівнює 0, u дорівнює 1, і z дорівнює 1.

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому p дорівнює 1, t дорівнює 1, u дорівнює 1, і z дорівнює 1.

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому p дорівнює 2, t дорівнює 0, u

дорівнює 1, і z дорівнює 1.

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому n дорівнює 2, t дорівнює 1, u дорівнює 1, j з дорівнює 1.

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому n дорівнює 3, t дорівнює 0, u дорівнює 1, i z дорівнює 1.

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому n дорівнює 1, t дорівнює 2, у дорівнює 1, j з дорівнює 1.

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому n дорівнює 1, t дорівнює 0, y дорівнює 1, j з дорівнює 0.

10 Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому n дорівнює 1, t дорівнює 1, y дорівнює 1, і z дорівнює 0.

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому n дорівнює 2, t дорівнює 0, y дорівнює 1, j з дорівнює 0.

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому n дорівнює 2, t дорівнює 1, y дорівнює 1, і z дорівнює 0.

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому n дорівнює 3, t дорівнює 0, y дорівнює 1, j з дорівнює 0.

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому n дорівнює 1, t дорівнює 2, y дорівнює 1, j з дорівнює 0.

20 Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому n дорівнює 1, t дорівнює 1, у дорівнює 2, і z дорівнює 0.

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому n дорівнює 2, t дорівнює 0, y дорівнює 2, j z дорівнює 0.

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому m дорівнює 1, і X^1 являє собою CR^1 .

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому m дорівнює 0, і X^1 являє собою N.

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому m дорівнює 1, E являє собою O , X^2 являє собою O , і X^3 являє собою NH .

30 Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому m дорівнює 1, E являє собою O, X^2 являє собою NH, і X^3 являє собою NH.

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому m дорівнює 1, E являє собою O , X^2 являє собою CH_2 , і X^3 являє собою NH .

35 Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому m дорівнює 1, E являє собою O , X^2 являє собою NH , і X^3 являє собою CH_2 .

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому m дорівнює 1, E являє собою S , X^2 являє собою NH , і X^3 являє собою NH .

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому m дорівнює 0, E являє собою O, X^1 являє собою NH, і X^3 являє собою NH.

40 Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому m дорівнює 1, E являє собою O, X^2 являє собою NH, і X^3 являє собою CO-NH.

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому m дорівнює 1, p дорівнює 0, X^2 являє собою $NH-SO_2$, і X^3 являє собою NH .

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому кожний з R^4 і R^5 являє собою (C₁-C₆)алкіл або узяті разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, з утворенням спіро(C₃-C₁₀)циклоалکیلного циклу або спіро(C₃-C₁₀)циклоалкоксциклу.

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому кожний з R^4 і R^5 являє собою метил.

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому R⁴ і R⁵ узяті разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, з утворенням спіро(C₃-C₁₀)циклоалкільного циклу.

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому R⁴ і R⁵ узяті разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, з утворенням спіроциклопропільного циклу.

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому R⁴ і R⁵ узяті разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, з утворенням спіро(C₃-C₁₀)циклоалкоксикциклу.

55 Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому A^1 являє собою (C_2-C_6) алкініл або (C_6-C_{12}) арил.

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому A^1 являє собою (C_2-C_9) гетероарил.

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому A¹ являє собою тіофен, триазол, ізотіазол, фуран, оксазол, ізоксазол, пірол, імідазол, піразол, тіазол, піридин,

піримідин, піридазин, індол, бензотіазол, бензоізоксазол, бензопіразол, бензоімідазол, бензофуран, бензооксазол або бензоізоксазол.

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому A^1 являє собою (C_2-C_9) гетероциклоалкіл.

5 Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому A^1 являє собою піролідиніл, тетрагідрофураніл, дигідрофураніл, тетрагідропіраніл, піраніл, тіопіраніл, азиридиніл, азетидиніл, оксираніл, метилендіоксил, хроменіл, барбітурил, ізоксазолідиніл, 1,3-оксазолідин-3-іл, ізотіазолідиніл, 1,3-тіазолідин-3-іл, 1,2-піразолідин-2-іл, 1,3-піразолідин-1-іл, піперидиніл, тіоморфолініл, 1,2-тетрагідротіазин-2-іл, 1,3-тетрагідротіазин-3-іл, тетрагідротіадіазиніл, морфолініл, 1,2-тетрагідродіазин-2-іл, 1,3-тетрагідродіазин-1-іл, тетрагідроазепініл, піперазиніл, піперизин-2-оніл, піперизин-3-оніл, хроманіл, 2-піролініл, 3-піролініл, імідазолідиніл, 2-імідазолідиніл, 1,4-діоксаніл, 8-азабіцикло[3.2.1]октаніл, 3-азабіцикло[3.2.1]октаніл, 3,8-діазабіцикло[3.2.1]октаніл, 2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептаніл, 2,5-діазабіцикло[2.2.2]октаніл, октагідро-2Н-піридо[1,2-а]піразиніл, 3-азабіцикло[4.1.0]гептаніл, 3-азабіцикло[3.1.0]гексаніл, 2-азаспіро[4.4]нонаніл, 7-окса-1-азаспіро[4.4]нонаніл, 7-азабіцикло[2.2.2]гептаніл, октагідро-1Н-індоліл, 2,6-діазаспіро[3.3]гептан, 2-азаспіро[3.3]гептан, 2,7-діазаспіро[4.4]нонан, азепап, 1,4-діазепан, 3,6-діазабіцикло[3.1.1]гептан, 2-азабіцикло[2.2.1]гептан, 7-азабіцикло[2.2.2]октан, 3-азабіцикло[3.1.1]гептан або 6-азабіцикло[3.1.1]гептан.

20 Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому A^1 являє собою бензо (C_2-C_9) гетероциклоалкіл.

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому A^1 являє собою 2,3-дигідробензо[*b*][1,4]діоксин або 2,2-дифторбензо[*b*][1,3]діоксол.

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому R^6 являє собою Н.

25 Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому X^5 являє собою прямий зв'язок.

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому X^5 являє собою CR^4R^5 .

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому кожний з R^4 і R^5 являє собою метил.

30 Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому R^4 і R^5 узяті разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, з утворенням спіро (C_3-C_{10}) циклоалкільного циклу.

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому R^4 і R^5 узяті разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, з утворенням спіроциклопропільного циклу.

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому R^4 і R^5 узяті разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, з утворенням спіро (C_3-C_{10}) циклоалкоксциклу.

35 Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому A^2 являє собою (C_6-C_{12}) арил.

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому A^2 являє собою (C_2-C_9) гетероарил.

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому A^2 являє собою піридин.

40 Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому A^2 являє собою (C_2-C_9) гетероциклоалкіл.

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому A^2 являє собою піролідиніл, тетрагідрофураніл, дигідрофураніл, тетрагідропіраніл, піраніл, тіопіраніл, азиридиніл, азетидиніл, оксираніл, метилендіоксил, хроменіл, барбітурил, ізоксазолідиніл, 1,3-оксазолідин-3-іл, ізотіазолідиніл, 1,3-тіазолідин-3-іл, 1,2-піразолідин-2-іл, 1,3-піразолідин-1-іл, піперидиніл, тіоморфолініл, 1,2-тетрагідротіазин-2-іл, 1,3-тетрагідротіазин-3-іл, тетрагідротіадіазиніл, морфолініл, 1,2-тетрагідродіазин-2-іл, 1,3-тетрагідродіазин-1-іл, тетрагідроазепініл, піперазиніл, піперизин-2-оніл, піперизин-3-оніл, хроманіл, 2-піролініл, 3-піролініл, імідазолідиніл, 2-імідазолідиніл, 1,4-діоксаніл, 8-азабіцикло[3.2.1]октаніл, 3-азабіцикло[3.2.1]октаніл, 3,8-діазабіцикло[3.2.1]октаніл, 2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептаніл, 2,5-діазабіцикло[2.2.2]октаніл, октагідро-2Н-піридо[1,2-а]піразиніл, 3-азабіцикло[4.1.0]гептаніл, 3-азабіцикло[3.1.0]гексаніл, 2-азаспіро[4.4]нонаніл, 7-окса-1-азаспіро[4.4]нонаніл, 7-азабіцикло[2.2.2]гептаніл або октагідро-1Н-індоліл.

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому A^2 являє собою бензо (C_2-C_9) гетероциклоалкіл.

55 Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому R^1 являє собою водень або метил.

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому n дорівнює 1, 2 або 3; t дорівнює 0, 1 або 2; u дорівнює 0 або 1; z дорівнює 0, 1 або 2; X^1 являє собою CR^1 ; m дорівнює 1; p дорівнює 1; E являє собою О; X^2 являє собою О; X^3 являє собою NH; R^1 являє собою Н; R^4 і R^5 узяті разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, з утворенням спіро $(C_3-$

5

10

15

20

25

30

35

40

45

55

60

5

10

15

20

25

35

40

45

50

60

5

10

15

20

25

30

35

40

45

55

60

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому n дорівнює 1, 2 або 3; t дорівнює 0, 1 або 2; y дорівнює 0 або 1; z дорівнює 0, 1 або 2; X¹ являє собою N; m дорівнює 0; E являє собою O; X² являє собою NH; кожен R⁴ і R⁵ незалежно являє собою метил; R⁶ являє собою водень або метил; A¹ являє собою (C₃-C₁₀)циклоалкіл; X⁵ являє собою прямий зв'язок, O або CR⁴R⁵ і A² являє собою (C₂-C₉)гетероарил.

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому n дорівнює 1, 2 або 3; t дорівнює 0, 1 або 2; y дорівнює 0 або 1; z дорівнює 0, 1 або 2; X¹ являє собою CR¹; m дорівнює 1; E являє собою O; X² являє собою NH; X³ являє собою CO-NH; R⁴ і R⁵ узяті разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, з утворенням спіро(C₃-C₁₀)циклоалкільного циклу або спіро(C₃-C₁₀)циклоалкоксициклу; R⁶ являє собою водень або метил; A¹ являє собою (C₂-C₉)гетероарил; X⁵ являє собою прямий зв'язок, O або CR⁴R⁵ і A² являє собою (C₃-C₁₀)циклоалкіл.

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому n дорівнює 1, 2 або 3; t дорівнює 0, 1 або 2; y дорівнює 0 або 1; z дорівнює 0, 1 або 2; X¹ являє собою CR¹; m дорівнює 1; E являє собою O; X² являє собою NH; X³ являє собою CO-NH; кожен R⁴ і R⁵ незалежно являє собою метил; R⁶ являє собою водень або метил; A¹ являє собою (C₂-C₉)гетероарил; X⁵ являє собою прямий зв'язок, O або CR⁴R⁵ і A² являє собою (C₃-C₁₀)циклоалкіл.

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому n дорівнює 1, 2 або 3; t дорівнює 0, 1 або 2; y дорівнює 0 або 1; z дорівнює 0, 1 або 2; X¹ являє собою CR¹; m дорівнює 1; E являє собою O; X² являє собою NH; X³ являє собою CO-NH; R⁴ і R⁵ узяті разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, з утворенням спіро(C₃-C₁₀)циклоалкільного циклу або спіро(C₃-C₁₀)циклоалкоксициклу; R⁶ являє собою водень або метил; A¹ являє собою (C₃-C₁₀)циклоалкіл; X⁵ являє собою прямий зв'язок, O або CR⁴R⁵ і A² являє собою (C₂-C₉)гетероарил.

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому n дорівнює 1, 2 або 3; t дорівнює 0, 1 або 2; y дорівнює 0 або 1; z дорівнює 0, 1 або 2; X¹ являє собою CR¹; m дорівнює 1; E являє собою O; X² являє собою NH; X³ являє собою CO-NH; кожен R⁴ і R⁵ незалежно являє собою метил; R⁶ являє собою водень або метил; A¹ являє собою (C₃-C₁₀)циклоалкіл; X⁵ являє собою прямий зв'язок, O або CR⁴R⁵ і A² являє собою (C₂-C₉)гетероарил.

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому A¹ являє собою (C₃-C₁₀)циклоалкіл.

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому A² являє собою (C₃-C₁₀)циклоалкіл.

Даний винахід також стосується сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі або проліків, де сполуку вибирають із групи, у яку входять:

- 1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил[2-(2,4'-дифторбіфеніл-4-іл)пропан-2-іл]карбамат;
- 1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил[2-[4-(1,3-бензотіазол-6-іл)феніл]пропан-2-іл]карбамат;
- 1-азабіцикло[3.2.2]нон-4-іл[1-[5-(4-фторфеніл)піридин-2-іл]циклопропіл]карбамат;
- 1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил[1-[3-(4-фторфенокси)феніл]циклопропіл]карбамат;
- 1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил[1-[4-(1,3-бензотіазол-5-іл)феніл]циклопропіл]карбамат;
- 1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил[1-(4'-фтор-3'-метоксибіфеніл-4-іл)циклопропіл]карбамат;
- 1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил[3-(4'-фторбіфеніл-4-іл)оксетан-3-іл]карбамат;
- 1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил[1-[6-(4-фторфенокси)піридин-2-іл]циклопропіл]карбамат;
- 1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил[3-(4'-фторбіфеніл-4-іл)пентан-3-іл]карбамат;
- 1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил[2-[2-(4-фторфеніл)-2H-індазол-6-іл]пропан-2-іл]карбамат;
- 1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил[2-[2-(1H-пірол-1-іл)піридин-4-іл]пропан-2-іл]карбамат;
- 1-(3-етил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил)-3-[1-(4'-фторбіфеніл-4-іл)циклопропіл]сечовина;
- N-(1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил)-N'-[1-(4'-фторбіфеніл-4-іл)циклопропіл]етандіамід;
- 1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил[1-(4-[[4,4-дифторциклогексил)окси]феніл]циклопропіл]карбамат;
- 1-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нон-4-іл)-3-[1-(5-фенілпіридин-2-іл)циклопропіл]сечовина;
- 1-[1-(4'-фторбіфеніл-4-іл)циклопропіл]-1-метил-3-(3-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил)сечовина;
- 1-[2-[4'-(2-метоксіетокси)біфеніл-4-іл]пропан-2-іл]-3-(3-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил)сечовина;
- 2-(1-азабіцикло[3.2.2]нон-4-іл)-N-[1-(5-фенілпіридин-2-іл)циклопропіл]ацетамід;
- 3-(4'-фторбіфеніл-4-іл)-3-метил-N-(4-метил)-1-азабіцикло[3.2.2]нон-4-іл)бутанамід;
- діамід N-[2-(біфеніл-4-іл)пропан-2-іл]-N'-(3-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил)сірчані кислоти;
- діамід N-[2-(4'-фторбіфеніл-4-іл)пропан-2-іл]-N'-(3-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил)сірчаної кислоти;
- 1-(3-бутил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил)-3-[2-[1-(4-фторфеніл)-1H-піразол-4-іл]пропан-2-

іл)сечовина;

1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил[4-(4-фторфеніл)-2-метилбут-3-ин-2-іл]карбамат;

1-(3-бутил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил)-3-[4-(4-фторфеніл)-2-метилбут-3-ин-2-іл]сечовина;

N-[1-(4'-фторбіфеніл-4-іл)циклопропіл]-1,4-діазабіцикло[3.2.2]нонан-4-карбоксамід;

5 1-(2-(4'-фтор[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)-3-(3-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-3-іл)сечовина;

1-(2-(4'-фтор[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)-3-(4-метил-1-азабіцикло[4.2.2]декан-4-іл)сечовина;

10 1-(2-(4'-фтор[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)-3-(3-метил-1-азабіцикло[4.2.2]декан-3-іл)сечовина і

1-(2-(4'-фтор[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)-3-(5-метил-1-азабіцикло[4.2.2]декан-5-іл)сечовина.

Даний винахід також стосується фармацевтичної композиції для лікування захворювання або розладу, що опосередковується глюкозилцерамід-синтазою (GCS), або захворювання або розладу, у який залучається GCS, у суб'єкта, який потребує такого лікування, що включає введення суб'єкту ефективної кількості сполуки формули I.

Даний винахід також стосується способу лікування захворювання або розладу, що опосередковується глюкозилцерамід-синтазою (GCS), або захворювання або розладу, у який залучається GCS, у суб'єкта, який потребує такого лікування, що включає введення суб'єкту ефективної кількості сполуки формули I.

Даний винахід також стосується способу лікування захворювання або розладу такого, як рак.

Даний винахід також стосується способу лікування захворювання або розладу такого, як порушення обміну речовин.

25 Даний винахід також стосується способу лікування захворювання або розладу такого, як нейропатична хвороба.

Даний винахід також стосується способу, коли нейропатична хвороба являє собою хворобу Альцгеймера.

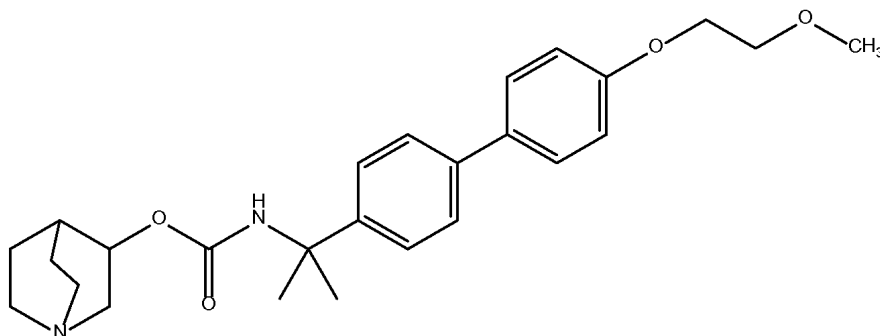
30 Даний винахід також стосується способу, коли нейропатична хвороба являє собою хворобу Паркінсона.

Даний винахід також стосується способу лікування захворювання або розладу такого, як полікістозна хвороба. Полікістозні хвороби включають, але не обмежуються перерахованим, полікістозні хвороби нирок, такі як набутий полікістоз нирок (ARCD), полікістоз, пов'язаний з діалізом, аутосомно-домінантний полікістоз нирок (ADPKD), аутосомно-рецесивний полікістоз нирок (ARPKD), уроджений полікістоз нирок (CMK), полікістозна дисплазія нирок, термінальна стадія ниркової недостатності (ESRD), медулярна губчата нирка (MSK), нефронофтиз-медулярна комплексна кістозна хвороба нирок (NMCD), нефронофтиз-уремічна медулярна комплексна кістозна хвороба нирок, ювенільний нефронофтиз, медулярна кістозна хвороба нирок, нирково-клітинний рак (RCC), туберозний склероз (TS), хвороба Гіппеля-Ліндау (VHLS).

40 Даний винахід також стосується способів лікування, зменшення інтенсивності або попередження полікістозних хвороб.

Даний винахід також стосується способу індукції зниженої каталітичної активності глюкозилцерамід-синтази в клітині *in vitro*, що включає контактування клітини з ефективною кількістю сполуки формули I.

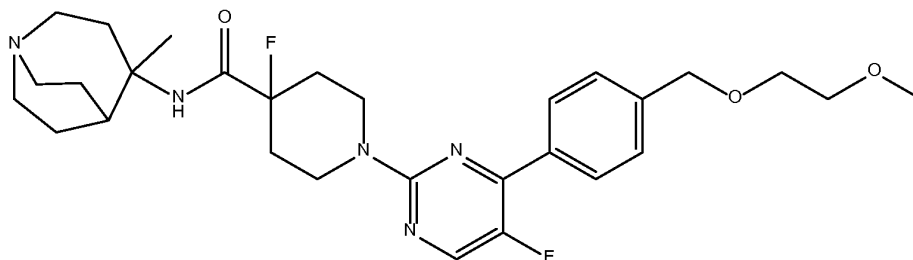
45 Даний винахід також стосується сполуки формули I ((S)-хінуклідин-3-іл(2-(4'-(2-метоксіетокси)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)карбамату), яка представлена наступною структурною формулою



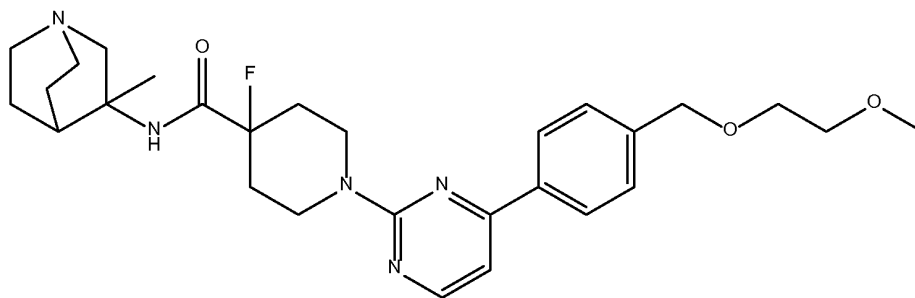
або її фармацевтично прийнятної солі або проліків.

50 Даний винахід також стосується сполуки формули I (4-фтор-1-(5-фтор-4-(4-((2-

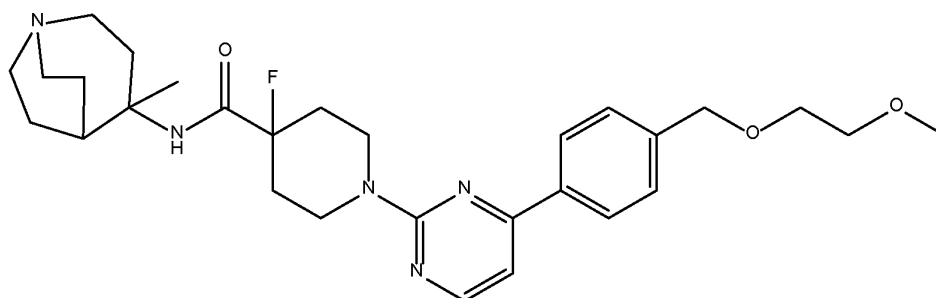
метоксіетокси)метил)феніл)піримідин-2-іл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперидин-4-карбоксаміду), яка представлена наступною структурною формулою



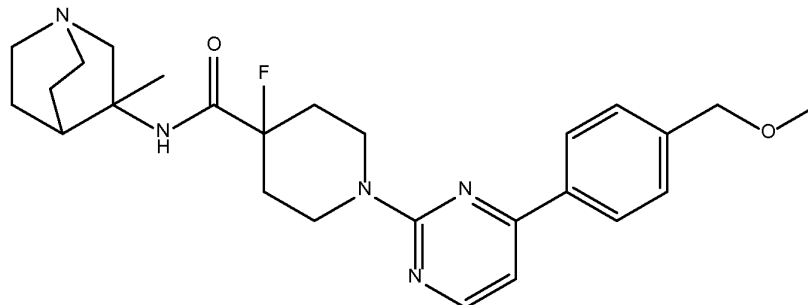
- або її фармацевтично прийнятної солі або проліків.
- 5 Даний винахід також стосується сполуки формули I (4-фтор-1-(4-(4-((2-метоксіетокси)метил)феніл)піримідин-2-іл)-N-(3-метилхінуклідин-3-іл)піперидин-4-карбоксаміду), яка представлена наступною структурною формулою



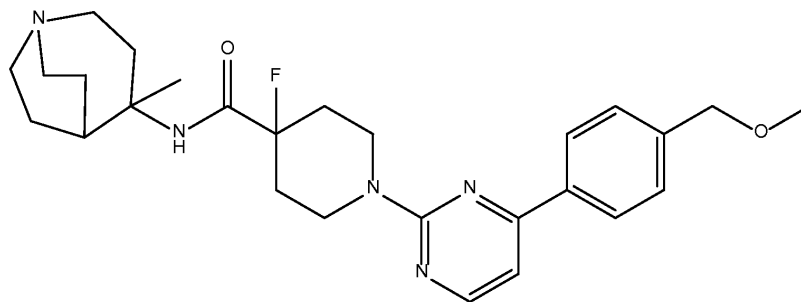
- Даний винахід також стосується сполуки формули I (4-фтор-1-(4-(4-((2-метоксіетокси)метил)феніл)піримідин-2-іл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперидин-4-карбоксаміду), яка представлена наступною структурною формулою
- 10



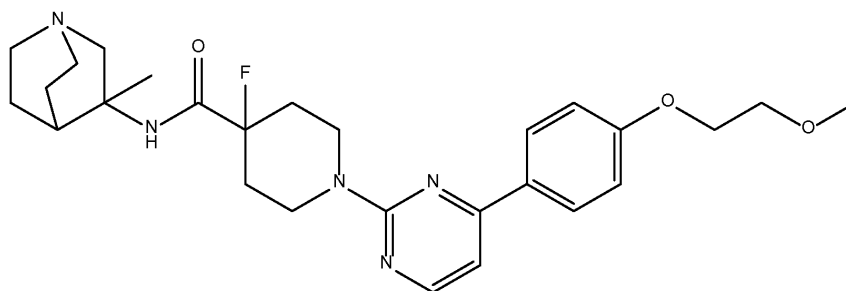
- Даний винахід також стосується сполуки формули I (4-фтор-1-(4-(4-(метоксиметил)феніл)піримідин-2-іл)-N-(3-метилхінуклідин-3-іл)піперидин-4-карбоксаміду), яка представлена наступною структурною формулою
- 15



Даний винахід також стосується сполуки формули I (4-фтор-1-(4-(4-(метоксиметил)феніл)піримідин-2-іл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперидин-4-карбоксаміду), яка представлена наступною структурною формулою

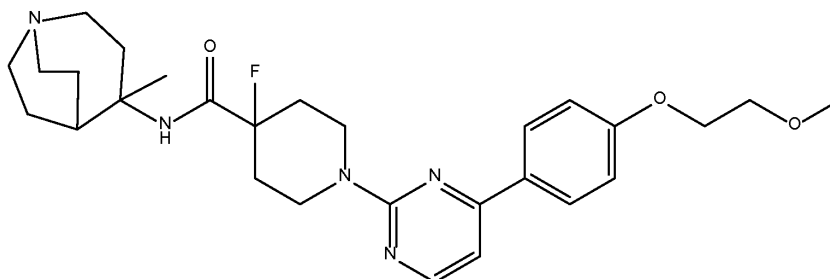


Даний винахід також стосується сполуки формули I (4-фтор-1-(4-(4-(2-метоксіетокси)феніл)піримідин-2-іл)-N-(3-метилхінуклідин-3-іл)піперидин-4-карбоксаміду), яка представлена наступною структурною формулою



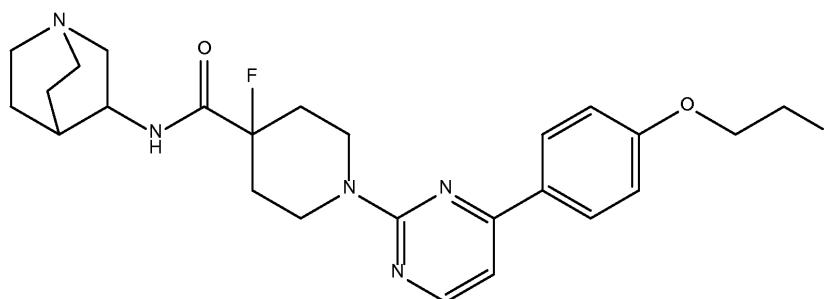
5

Даний винахід також стосується сполуки формули I (4-фтор-1-(4-(4-(2-метоксіетокси)феніл)піримідин-2-іл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперидин-4-карбоксаміду), яка представлена наступною структурною формулою



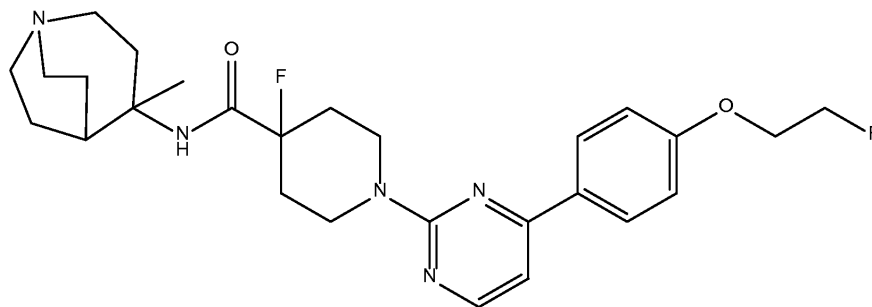
10

Даний винахід також стосується сполуки формули I (4-фтор-1-(4-(4-(2-фторетокси)феніл)піримідин-2-іл)-N-(хінуклідин-3-іл)піперидин-4-карбоксаміду), яка представлена наступною структурною формулою

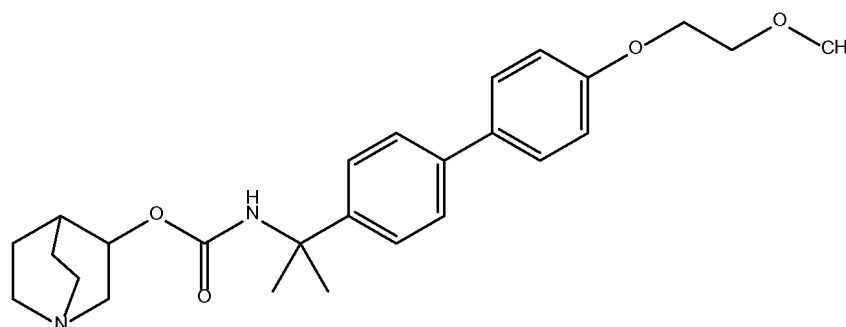


15

Даний винахід також стосується сполуки формули I (4-фтор-1-(4-(4-(2-фторетокси)феніл)піримідин-2-іл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперидин-4-карбоксаміду), яка представлена наступною структурною формулою



Даний винахід також стосується способу лікування суб'єкта з діагнозом наявності лізосомної хвороби накопичення, причому спосіб включає введення суб'єкту ефективної кількості сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі або проліків, і в деяких втіленнях сполука формули I представлена наступною структурною формулою



У деяких втіленнях винаходу лізосомна хвороба накопичення є результатом порушення метаболічного шляху глікофінголіпідів.

У деяких втіленнях винаходу лізосомна хвороба накопичення являє собою хворобу Гоше, Фабрі, G_{M1} -гангліозидоз, недостатність G_{M2} -активатора, хворобу Тея-Сакса або Сандхоффа.

Даний винахід також стосується способу лікування суб'єкта з діагнозом лізосомної хвороби накопичення, причому спосіб включає введення суб'єкту ефективної кількості сполуки формули I і введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості лізосомного ферменту.

У деяких втіленнях винаходу лізосомний фермент являє собою глюкоцеребозидазу, альфа-галактозидазу A, гексозамінідазу A, гексозамінідазу B або G_{M1} -гангліозид- β -галактозидазу.

У деяких втіленнях винаходу суб'єкт перед лікуванням має підвищені рівні лізосомного субстрату, і один раз отримуючи таке лікування, суб'єкт має менші загальні кількості лізосомного субстрату в сечі і плазмі, ніж суб'єкт, якого лікували або одним лізосомним ферментом або однією сполукою.

У деяких втіленнях винаходу субстратом є глоботриаозилцерамід або лізоглоботриаозилцерамід і їхні комбінації.

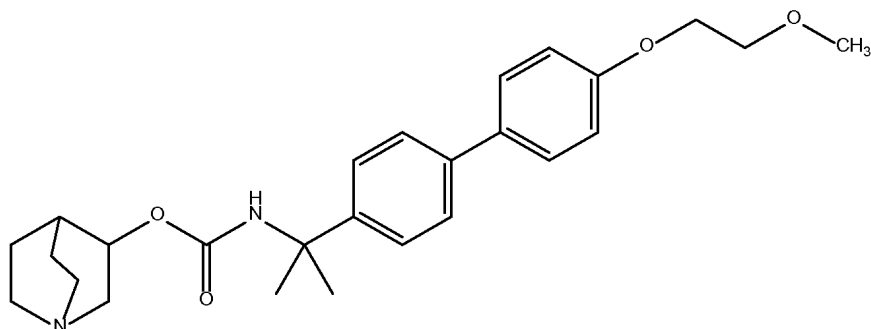
Даний винахід також стосується способу зниження активності глікозилцерамідсинтази (GCS) у суб'єкта з діагнозом лізосомної хвороби накопичення, що включає введення пацієнту ефективної кількості сполуки формули I або однієї або в комбінованій терапії з ферментною замісною терапією.

Даний винахід також стосується способу зниження накопичення GCS-утвореного матеріалу в суб'єкта з діагнозом лізосомної хвороби накопичення, що включає введення пацієнту ефективної кількості сполуки формули I або однієї або в комбінованій терапії з ферментною замісною терапією.

Даний винахід стосується способу комбінованої терапії для лікування суб'єкта з діагнозом лізосомної хвороби накопичення, що включає навперемінне призначення замісної ферментної терапії і терапії за допомогою малих молекул.

Даний винахід стосується способу комбінованої терапії для лікування суб'єкта з діагнозом лізосомної хвороби накопичення, що включає одночасне призначення замісної ферментної терапії і терапії за допомогою малих молекул.

Даний винахід також стосується способу лікування суб'єкта з діагнозом полікістозної хвороби, причому спосіб включає введення суб'єкту ефективної кількості сполуки формули I, і в деяких втіленнях сполука формули I представлено наступною структурною формулою:



У деяких втіленнях винаходу полікістозні хвороби являють собою набутий полікістоз нирок (ARCD), полікістоз, пов'язаний з діалізом, аутосомно-домінантний полікістоз нирок (ADPKD), аутосомно-рецесивний полікістоз нирок (ARPKD), уроджений полікістоз нирок (CMK), полікістозну дисплазію нирок, термінальну стадію ниркової недостатності (ESRD), медулярну губчасту нирку (MSK), нефронофтиз-медулярну комплексну кістозну хворобу нирок (NMCD), нефронофтиз-уремічну медулярну комплексну кістозну хворобу нирок, ювенільний нефронофтиз, медулярну кістозну хворобу нирок, нирково-клітинний рак (RCC), туберозний склероз (TS), хворобу Гіппеля-Ліндау (VHLS).

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому X^3 являє собою прямий зв'язок.

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому X^4 являє собою прямий зв'язок.

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому кожний з X^3 і X^4 незалежно являє собою прямий зв'язок.

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому m дорівнює 1; E являє собою O ; X^2 являє собою O , і X^3 являє собою прямий зв'язок.

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому m дорівнює 1; E являє собою O ; X^2 являє собою NH , і X^3 являє собою прямий зв'язок.

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому m дорівнює 1; E являє собою O ; X^2 являє собою CH_2 , і X^3 являє собою прямий зв'язок.

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому m дорівнює 1; E являє собою S ; X^2 являє собою NH , і X^3 являє собою прямий зв'язок.

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому m дорівнює 0; E являє собою O ; X^1 являє собою NH , і X^3 являє собою прямий зв'язок.

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому m дорівнює 1; p дорівнює 0; X^2 являє собою $NH-SO_2$, і X^3 являє собою прямий зв'язок.

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому n дорівнює 1, 2 або 3; t дорівнює 0, 1 або 2; y дорівнює 0 або 1; z дорівнює 0, 1 або 2; X^1 являє собою CR^1 ; m дорівнює 1; E являє собою O ; X^2 являє собою O , і X^3 являє собою прямий зв'язок.

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому n дорівнює 1, 2 або 3; t дорівнює 0, 1 або 2; y дорівнює 0 або 1; z дорівнює 0, 1 або 2; X^1 являє собою CR^1 ; m дорівнює 1; E являє собою O ; X^2 являє собою NH , і X^3 являє собою прямий зв'язок.

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому n дорівнює 1, 2 або 3; t дорівнює 0, 1 або 2; y дорівнює 0 або 1; z дорівнює 0, 1 або 2; X^1 являє собою CR^1 ; m дорівнює 1; E являє собою O ; X^2 являє собою CH_2 , і X^3 являє собою прямий зв'язок.

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому n дорівнює 1, 2 або 3; t дорівнює 0, 1 або 2; y дорівнює 0 або 1; z дорівнює 0, 1 або 2; X^1 являє собою CR^1 ; m дорівнює 1; E являє собою S ; X^2 являє собою NH , і X^3 являє собою прямий зв'язок.

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому n дорівнює 1, 2 або 3; t дорівнює 0, 1 або 2; y дорівнює 0 або 1; z дорівнює 0, 1 або 2; X^1 являє собою CR^1 ; m дорівнює 0; E являє собою O ; X^2 являє собою NH , і X^3 являє собою прямий зв'язок.

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому n дорівнює 1, 2 або 3; t дорівнює 0, 1 або 2; y дорівнює 0 або 1; z дорівнює 0, 1 або 2; X^1 являє собою CR^1 ; m дорівнює 1; p дорівнює 0; X^2 являє собою $NH-SO_2$, і X^3 являє собою прямий зв'язок.

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому X^5 являє собою прямий зв'язок, O , S , SO_2 , CR^4R^5 ; (C_1-C_6) алкіл, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) алкеніл або (C_1-C_6) алкенілокси.

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому X^5 являє собою $-O-(C_1-C_6)$ алкіл, $-R^7-(C_3-C_{10})$ циклоалкіл, (C_3-C_{10}) циклоалкіл- R^7 -, $-R^7-(C_6-C_{12})$ арил, (C_6-C_{12}) арил- R^7 -, $-R^7-(C_2-C_9)$ гетероарил, (C_2-C_9) гетероарил- R^7 -, $-R^7-(C_2-C_9)$ гетероциклоалкіл і $(C_2-$

C_9)гетероциклоалкіл- R^7 -, при цьому R^7 являє собою прямий зв'язок, O, S, SO_2 , CR^4R^5 ; (C_1 - C_6)алкіл, (C_1 - C_6)алкілокси, -O-(C_1 - C_6)алкіл, (C_1 - C_6)алкеніл або (C_1 - C_6)алкенілокси.

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому A^2 являє собою H, (C_3 - C_{10})циклоалкіл, (C_6 - C_{12})арил, (C_2 - C_9)гетероарил, (C_2 - C_9)гетероциклоалкіл або бензо(C_2 - C_9)гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, яка складається з галогену, (C_1 - C_6)алкілу, необов'язково заміщеного одним-трьома атомами галогену; (C_1 - C_6)алкіленілу, аміно, (C_1 - C_6)алкіламіно, (C_1 - C_6)діалкіламіно, (C_1 - C_6)алкокси, O(C_3 - C_6)циклоалкілу, (C_3 - C_6)циклоалкокси, нітро, CN, OH, (C_1 - C_6)алкілокси, необов'язково заміщеного одним-трьома атомами галогену, (C_3 - C_6)циклоалкілу, (C_1 - C_6)алкоксикарбонілу, (C_1 - C_6)алкілкарбонілу або (C_1 - C_6)галогеналкілу.

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому A^2 являє собою (C_3 - C_{10})циклоалкіл, (C_6 - C_{12})арил, (C_2 - C_9)гетероарил, (C_2 - C_9)гетероциклоалкіл або бензо(C_2 - C_9)гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, яка складається з (C_2 - C_9)гетероциклоалкілу, R^8R^9N -CO-, при цьому кожний з R^8 і R^9 вибирають незалежно з групи, яка складається з водню і (C_1 - C_6)алкілу, або R^8 і R^9 можуть бути узяті разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, з утворенням (C_2 - C_9)гетероциклоалкілу або (C_2 - C_9)гетероциклоалкільної групи, необов'язково заміщеної однією-трьома галогеногрупами, (C_1 - C_6)алкілсульфонілом, необов'язково заміщеним однією або двома групами, вибраними з (C_1 - C_6)алкокси і (C_3 - C_{10})циклоалкілу;

(C_1 - C_6)алкіл, заміщений одним-чотирма замісниками, вибраними з групи, яка складається з гідрокси, ціано, (C_1 - C_6)алкокси, (C_1 - C_6)алкоксі(C_1 - C_6)алкокси, (C_2 - C_9)гетероциклоалкілу, (C_2 - C_9)гетероарилу, необов'язково заміщеного (C_1 - C_6)алкокси; або (C_3 - C_{10})циклоалкокси, необов'язково заміщеного (C_1 - C_6)алкокси;

або (C_1 - C_6)алкілокси, заміщений одним-чотирма замісниками, вибраними з групи, яка складається з гідрокси, ціано, (C_1 - C_6)алкокси, (C_1 - C_6)алкоксі(C_1 - C_6)алкокси, (C_2 - C_9)гетероциклоалкілу, (C_2 - C_9)гетероарилу, необов'язково заміщеного (C_1 - C_6)алкокси; або (C_3 - C_{10})циклоалкокси, необов'язково заміщеного (C_1 - C_6)алкокси.

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому X^3 являє собою O, -NH, -CH₂-, -CO, CH(C_1 - C_6)алкіл, SO_2NH -, -CO-NH або -NR³; X^4 являє собою CR^4R^5 , $CH_2CR^4R^5$ або -(C_1 - C_6)алкіл- CR^4R^5 і A^2 представляє собою (C_3 - C_{10})циклоалкіл, (C_6 - C_{12})арил, (C_2 - C_9)гетероарил, (C_2 - C_9)гетероциклоалкіл або бензо(C_2 - C_9)гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, яка складається з (C_2 - C_9)гетероциклоалкілу,

R^8R^9N -CO-, при цьому кожний з R^8 і R^9 вибирають незалежно з групи, яка складається з водню і (C_1 - C_6)алкілу, або R^8 і R^9 можуть бути узяті разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, з утворенням (C_2 - C_9)гетероциклоалкілу або (C_2 - C_9)гетероциклоалкільної групи, необов'язково заміщеної однією-трьома галогеногрупами, (C_1 - C_6)алкілсульфонілом, необов'язково заміщеним однією або двома групами, вибраними з (C_1 - C_6)алкокси і (C_3 - C_{10})циклоалкілу;

(C_1 - C_6)алкіл, заміщений одним-чотирма замісниками, вибраними з групи, яка складається з гідрокси, ціано, (C_1 - C_6)алкокси, (C_1 - C_6)алкоксі(C_1 - C_6)алкокси, (C_2 - C_9)гетероциклоалкілу, (C_2 - C_9)гетероарилу, необов'язково заміщеного (C_1 - C_6)алкокси; або (C_3 - C_{10})циклоалкокси, необов'язково заміщеного (C_1 - C_6)алкокси;

або (C_1 - C_6)алкілокси, заміщений одним-чотирма замісниками, вибраними з групи, яка складається з гідрокси, ціано, (C_1 - C_6)алкокси, (C_1 - C_6)алкоксі(C_1 - C_6)алкокси, (C_2 - C_9)гетероциклоалкілу, (C_2 - C_9)гетероарилу, необов'язково заміщеного (C_1 - C_6)алкокси; або (C_3 - C_{10})циклоалкокси, необов'язково заміщеного (C_1 - C_6)алкокси.

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому A^2 являє собою (C_3 - C_{10})циклоалкіл, (C_6 - C_{12})арил, (C_2 - C_9)гетероарил, (C_2 - C_9)гетероциклоалкіл або бензо(C_2 - C_9)гетероциклоалкіл, при цьому A^2 заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, яка складається з (C_2 - C_9)гетероциклоалкілу, R^8R^9N -CO-, при цьому кожний з R^8 і R^9 вибирають незалежно з групи, яка складається з водню і (C_1 - C_6)алкілу, або R^8 і R^9 можуть бути узяті разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, з утворенням (C_2 - C_9)гетероциклоалкілу або (C_2 - C_9)гетероциклоалкільної групи, необов'язково заміщеної однією-трьома галогеногрупами, (C_1 - C_6)алкілсульфонілом, необов'язково заміщеним однією або двома групами, вибраними з (C_1 - C_6)алкокси і (C_3 - C_{10})циклоалкілу;

(C_1 - C_6)алкіл, заміщений одним-чотирма замісниками, вибраними з групи, яка складається з гідрокси, ціано, (C_1 - C_6)алкокси, (C_1 - C_6)алкоксі(C_1 - C_6)алкокси, (C_2 - C_9)гетероциклоалкілу, (C_2 - C_9)гетероарилу, необов'язково заміщеного (C_1 - C_6)алкокси; або (C_3 - C_{10})циклоалкокси, необов'язково заміщеного (C_1 - C_6)алкокси;

і (C_1 - C_6)алкілокси, заміщений одним-чотирма замісниками, вибраними з групи, яка

складається з гідрокси, ціано, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)алкоксі(C₁-C₆)алкокси, (C₂-C₉)гетероциклоалкілу, (C₂-C₉)гетероарилу, необов'язково заміщеного (C₁-C₆)алкокси; або (C₃-C₁₀)циклоалкокси, необов'язково заміщеного (C₁-C₆)алкокси.

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому X³ являє собою O, -NH, -CH₂,
5 , -CO, CH(C₁-C₆)алкіл, SO₂NH, -CO-NH або -NR³; X⁴ являє собою CR⁴R⁵, CH₂CR⁴R⁵ або CH₂-(C₁-C₆)алкіл-CR⁴R⁵ і A² являє собою (C₃-C₁₀)циклоалкіл, (C₆-C₁₂)арил, (C₂-C₉)гетероарил, (C₂-C₉)гетероциклоалкіл або бензо(C₂-C₉)гетероциклоалкіл, при цьому A² заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, яка складається з (C₂-C₉)гетероциклоалкілу, R⁸R⁹N-CO-, при цьому кожний з R⁸ і R⁹ вибирають незалежно з групи, яка складається з водню і (C₁-C₆)алкілу, або R⁸ і R⁹ можуть бути узяті разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, з утворенням (C₂-C₉)гетероциклоалкілу або (C₂-C₉)гетероциклоалкільної групи, необов'язково заміщеної однією-трьма галогеногрупами, (C₁-C₆)алкілсульфонілом, необов'язково заміщеним однією або двома групами, вибраними з (C₁-C₆)алкокси і (C₃-C₁₀)циклоалкілу;

(C₁-C₆)алкіл, заміщений одним-чотирма замісниками, вибраними з групи, яка складається з
15 гідрокси, ціано, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)алкоксі(C₁-C₆)алкокси, (C₂-C₉)гетероциклоалкілу, (C₂-C₉)гетероарилу, необов'язково заміщеного (C₁-C₆)алкокси; або (C₃-C₁₀)циклоалкокси, необов'язково заміщеного (C₁-C₆)алкокси;

або (C₁-C₆)алкілокси, заміщений одним-чотирма замісниками, вибраними з групи, яка
20 складається з гідрокси, ціано, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)алкоксі(C₁-C₆)алкокси, (C₂-C₉)гетероциклоалкілу, (C₂-C₉)гетероарилу, необов'язково заміщеного (C₁-C₆)алкокси; або (C₃-C₁₀)циклоалкокси, необов'язково заміщеного (C₁-C₆)алкокси.

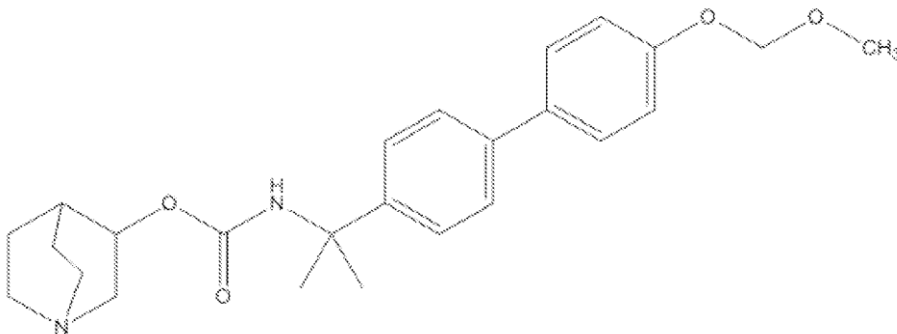
Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому A¹ являє собою феніл.

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому X⁵ являє собою прямий зв'язок.

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому A² являє собою феніл, заміщений (C₁-C₆)алкоксі(C₁-C₆)алкокси.

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому n дорівнює 1; t дорівнює 0; y дорівнює 1; z дорівнює 1; X¹ являє собою CR¹; m дорівнює 1; p дорівнює 1; E являє собою O; X²
30 являє собою O; X³ являє собою NH; R¹ являє собою H; X⁴ являє собою CR⁴R⁵, при цьому кожен R⁴ і R⁵ незалежно являє собою метил; R⁶ являє собою водень; A¹ являє собою феніл; X⁵ являє собою прямий зв'язок, O або CR⁴R⁵, і A² являє собою феніл, заміщений (C₁-C₆)алкоксі(C₁-C₆)алкокси.

Даний винахід також стосується сполуки формули I



35 або її фармацевтично прийнятної солі або проліків.

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому A¹ являє собою піперидин, необов'язково заміщений галогеном.

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому X⁵ являє собою піримідин,
40 необов'язково заміщений галогеном.

Варто мати на увазі, що в різних комбінованих терапіях за винаходом застосування терапії за допомогою малих молекул може відбуватися до, одночасно з або після застосування ферментної замісної терапії. Подібним чином, застосування ферментної замісної терапії може відбуватися до, одночасно з або після застосування терапії за допомогою малих молекул.

45 Визначення

Використовуваний у даному описі термін "фармацевтично прийнятна сіль" позначає або фармацевтично прийнятну сіль приєднання кислоти або фармацевтично прийнятну сіль приєднання основи сполуки, що розкривається в даній заявці, яка може вводиться без якої(их)-небудь наступної(их) істотної(их) небажаної(их) біологічної(их) дії(й) або наступної(их)
50 шкідливої(их) взаємодії(й) з будь-яким іншим компонентом фармацевтичної композиції, у якій

вона може міститися.

Використовуваний у даному описі термін "проліки" позначає фармакологічне похідне вихідної лікарської молекули, що вимагає біотрансформації, або спонтанної або ферментативної, в організмі для вивільнення активного лікарського засобу. Наприклад, проліки є різними варіантами або похідними сполук формули I, що мають групи, здатні відщеплюватися у певних умовах метаболізму, і які після відщеплення стають сполуками формули I. Потім такі проліки є фармацевтично активними *in vivo*, коли вони піддаються сольволізу у фізіологічних умовах або піддаються ферментативному розкладанню. Пролікарські сполуки в даному описі можуть називатися простими, подвійними, потрійними і т. д., залежно від числа стадій біотрансформації, необхідних для вивільнення активного лікарського засобу в організмі, і числа функціональних груп, які присутні у формі попередника. Форми проліків часто представляють переваги розчинності, тканинної сумісності або відстроченого вивільнення в організмі ссавця (див. Bundgard, Design of Prodrugs, pp. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam, 1985, і Silverman, The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action, pp. 352-401, Academic Press, San Diego, Calif., 1992). Проліки, звичайно відомі в техніці, включають добре відомі похідні кислот, такі як, наприклад, ефіри, отримані взаємодією вихідних кислот із придатним спиртом, амідні, отримані взаємодією сполуки вихідної кислоти з аміном, основними групами, взаємодіючими з утворенням ацилованих похідних основ, і т. д. Звичайно, інші пролікарські похідні можна поєднувати з іншими особливостями, що розкриваються в даному описі, для посилення біодоступності. По суті, фахівці в даній галузі техніки будуть мати на увазі, що деякі з розкритих у даному випадку сполук, які мають вільні аміно, амідні, гідрокси або карбоксильні групи, можуть бути перетворені в проліки. Проліки включають сполуки, що мають амінокислотний залишок або поліпептидний ланцюг із двох або більше (наприклад, двох, трьох або чотирьох) амінокислотних залишків, які ковалентно з'єднані через пептидні зв'язки з вільними аміно-, гідрокси- або карбоксильними групами сполук, що розкриваються в даному описі. Амінокислотні залишки включають 20 амінокислот, що зустрічаються в природі, позначаються звичайно трибуквеними символами, і також включають 4-гідроксипролін, гідроксилізін, демозин, ізодемозин, 3-метилгістидин, норвалін, бета-аланін, гамма-аміномасляну кислоту, цитрулін, гомоцистеїн, гомосерин, орнітин і метіонінсульфон. Проліки також включають сполуки, що мають карбонатну, карбаматну, амідну або алкілефірну частину, ковалентно зв'язану з будь-яким з вищевказаних замісників, розкритих у даному описі.

Використовуваний у даному описі термін "(C₁-C₆)алкіл" позначає насичений лінійний або розгалужений вільний радикал, що складається, по суті, з 1-6 атомів вуглецю і відповідного числа атомів водню. Приклади (C₁-C₆)алкільних груп включають метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил і т. д. Звичайно, для фахівців будуть повністю зрозумілими інші (C₁-C₆)алкільні групи, визначені перевагою даного розкриття.

Використовуваний у даному описі термін "(C₃-C₁₀)циклоалкіл" позначає неароматичний вільний радикал, що утворює щонайменше один цикл, що складається, по суті, з 3-10 атомів вуглецю і відповідного числа атомів водню. Як такі, (C₃-C₁₀)циклоалкільні групи можуть бути моноциклічними або поліциклічними. Окремі цикли таких поліциклічних циклоалкільних груп можуть мати різні зв'язки, наприклад, конденсовані, містчкові, спіро і т. д., на додаток до заміщення ковалентного зв'язку. Приклади (C₃-C₁₀)циклоалкільних груп включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, норборнаніл, біцикло[3.2.1]октаніл, октагідропенталеніл, спіро[4.5]деканіл, циклопропіл, заміщений циклобутилом, циклобутил, заміщений циклопентилом, циклогексил, заміщений циклопропілом, і т. д. Звичайно, для фахівців будуть повністю зрозумілими інші (C₃-C₁₀)циклоалкільні групи, визначені перевагою даного розкриття.

Використовуваний у даному описі термін "(C₂-C₉)гетероциклоалкіл" позначає неароматичний вільний радикал з 3-10 атомами (тобто, атомами циклу), які утворюють щонайменше один цикл, при цьому 2-9 атомів циклу є атомами вуглецю, а атом(и) циклу, який(які) залишився(лися) (тобто, гетероатом(и) циклу) вибирають із групи, яка складається з азоту, сірки і кисню. Як такі, (C₂-C₉)гетероциклоалкільні групи можуть бути моноциклічними або поліциклічними. Окремі цикли таких поліциклічних гетероциклоалкільних груп можуть мати різні зв'язки, наприклад, конденсовані, містчкові, спіро- і т. д., на додаток до заміщення ковалентного зв'язку. Приклади (C₂-C₉)гетероциклоалкільних груп включають піролідініл, тетрагідрофураніл, дигідрофураніл, тетрагідропіраніл, піраніл, тіопіраніл, азиридиніл, азетидиніл, оксираніл, метилендіоксил, хроменіл, барбітуріл, ізоксазолідиніл, 1,3-оксазолідин-3-іл, ізотіазолідиніл, 1,3-тіазолідин-3-іл, 1,2-піразолідин-2-іл, 1,3-піразолідин-1-іл, піперидиніл, тіоморфолініл, 1,2-тетрагідротіазин-2-іл, 1,3-тетрагідротіазин-3-іл, тетрагідротіадіазиніл, морфолініл, 1,2-тетрагідродіазин-2-іл, 1,3-тетрагідродіазин-1-іл, тетрагідроазепініл, піперазиніл, піперизин-2-оніл, піперизин-3-оніл, хроманіл, 2-піролініл, 3-піролініл, імідазолідиніл, 2-імідазолідиніл, 1,4-діоксаніл, 8-

азабіцикло[3.2.1]октаніл, 3-азабіцикло[3.2.1]октаніл, 3,8-діазабіцикло[3.2.1]октаніл, 2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептаніл, 2,5-діазабіцикло[2.2.2]октаніл, октагідро-2Н-піридо[1,2-а]піразиніл, 3-азабіцикло[4.1.0]гептаніл, 3-азабіцикло[3.1.0]гексаніл, 2-азаспіро[4.4]нонаніл, 7-окса-1-азаспіро[4.4]нонаніл, 7-азабіцикло[2.2.2]гептаніл, октагідро-1Н-індоліл і т. д. Як правило, (C₂-C₉)гетероциклоалкільна група типово приєднується до основної структури через атом вуглецю або атом азоту. Звичайно, для фахівців будуть повністю зрозумілими інші (C₂-C₉)гетероциклоалкільні групи, визначені перевагою даного розкриття.

Використовуваний у даному описі термін "(C₂-C₉)гетероарил" позначає ароматичний вільний радикал з 5-10 атомами (тобто, атомами циклу), які утворюють щонайменше один цикл, при цьому 2-9 атомів циклу є атомами вуглецю, а атом(и) циклу, який(які) залишився(лися) (тобто, гетероатом(и) циклу) вибирають із групи, яка складається з азоту, сірки і кисню. Як такі, (C₂-C₉)гетероарильні групи можуть бути моноциклічними або поліциклічними. Окремі цикли таких поліциклічних гетероарильних груп можуть мати різні зв'язки, наприклад, конденсовані, містчкові, спіро- і т. д., на додаток до заміщення ковалентного зв'язку. Приклади (C₂-C₉)гетероарильних груп включають фурил, тієніл, тiazоліл, піразоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, піроліл, тριαзоліл, тетразоліл, імідазоліл, 1,3,5-оксадіазоліл, 1,2,4-оксадіазоліл, 1,2,3-оксадіазоліл, 1,3,5-тіадіазоліл, 1,2,3-тіадіазоліл, 1,2,4-тіадіазоліл, піридил, піримідил, піразиніл, піридазиніл, 1,2,4-триазиніл, 1,2,3-триазиніл, 1,3,5-триазиніл, піразоло[3,4-*b*]піридиніл, цинолініл, птеридиніл, пуриніл, 6,7-дигідро-5Н-[1]піридиніл, бензо[*b*]тіофеніл, 5,6,7,8-тетрагідрохінолін-3-іл, бензоксазоліл, бензотіазоліл, бензізотіазоліл, бензізоксазоліл, бензімідазоліл, тіанафтеніл, ізотіанафтеніл, бензофураніл, ізобензофураніл, ізоіндоліл, індоліл, індолізиніл, індазоліл, ізохіноліл, хіноліл, фталазиніл, хіноксалініл, хіназолініл і бензоксазиніл і т. д. Як правило, (C₂-C₉)гетероарильна група типово приєднується до основної структури через атом вуглецю, однак фахівцю в даній галузі техніки буде зрозуміло, коли деякі інші атоми, наприклад, гетероатоми циклу, можуть приєднуватися до основної структури. Звичайно, для фахівців будуть повністю зрозумілими інші (C₂-C₉)гетероарильні групи, визначені перевагою даного розкриття.

Використовуваний у даному описі термін "(C₆-C₁₀)арил" позначає або феніл нафтил.

Використовуваний у даному описі термін "галоген" позначає фтор, хлор, бром або йод.

Використовуваний у даному описі термін "аміно" позначає радикал, що має атом азоту і 1-2 атоми водню. Як такий, термін "аміно" узагалі стосується первинних і вторинних амінів. У зв'язку з цим використовуваний в описі і прикладеній формулі винаходу термін "третинний амін" представляється загальною формулою RR'N-, при цьому R і R' є вуглецевими радикалами, які можуть або не можуть бути ідентичними. Проте, термін "аміно" узагалі може використовуватися в даному описі для опису первинного, вторинного або третинного аміну, і фахівець у даній галузі техніки легко зможе установити ідентифікацію аміну з урахуванням контексту, у якому даний термін використовується в даному розкритті.

Використовуваний у даному описі термін "комбінована терапія" позначає лікування пацієнта за допомогою двох або більше терапевтичних платформ (наприклад, ферментної замісної терапії і терапії за допомогою малих молекул) у програмах періодично повторюваного, чергового і/або одночасного лікування. Приклади програм лікування можуть включати, але не обмежуються зазначеним: (1) ферментну замісну терапію, потім терапію за допомогою малих молекул; (2) терапію за допомогою малих молекул, потім ферментну замісну терапію; (3) ферментну замісну терапію одночасно з терапією за допомогою малих молекул і (4) будь-яку комбінацію варіантів, згаданих вище. Комбінована терапія може надати при необхідності тимчасове накладення терапевтичних платформ, залежно від клінічного ходу даної хвороби накопичення в даного суб'єкта.

Використовуваний у даному описі термін "ферментна замісна терапія" або "ERT" позначає введення екзогенно отриманого природного або рекомбінатного ферменту пацієнту, який потребує цього. У випадку лізосомної хвороби накопичення, наприклад, у пацієнта накопичуються небезпечні рівні субстрату (тобто, матеріалу, що зберігається) у лізосомах через недостатність або порушення у ферменті, відповідальному за метаболізацію субстрату, або через недостачу ферментного активатора, необхідного для власної ферментної функції. Ферментна замісна терапія пропонується пацієнту для зниження рівнів (тобто, зменшення маси) накопиченого субстрату в уражених тканинах. Таблиця 1 надає список лізосомних хвороб накопичення й ідентифікує недостачу відповідних ферментів і накопичений субстрат для кожного захворювання. Ферментні замісні терапії для лікування лізосомних хвороб накопичення добре відомі в медицині. Відповідно до комбінованої терапії за винаходом лізосомні ферменти, ідентифіковані в таблиці 1, можуть використовуватися для ферментної замісної терапії для зниження рівнів відповідного субстрату в пацієнта з діагнозом відповідної лізосомної хвороби

збереження.

Використовуваний в даному описі термін "ефективна кількість" ферменту або малої молекули, коли вони доставляються суб'єкту в комбінованій терапії за винаходом, є кількістю, достатньою для поліпшення клінічного ходу лізосомної хвороби накопичення, де клінічне поліпшення вимірюють за допомогою будь-якого з множини встановлених параметрів, добре відомих фахівцям у даній галузі техніки.

Абревіатури

АСН позначає ацетонітрил.

ДМФА позначає N,N-диметилформамід.

ДМСО позначає диметилсульфоксид.

EtOAc позначає етилацетат.

EtOH позначає етанол.

Основа Хуніга позначає діізопропілетиламін ("DIPEA").

MeOH позначає метанол.

NaOH позначає гідроксид натрію.

ТГФ позначає тетрагідрофуран.

ТФК позначає трифтороцтову кислоту.

Інші особливості і переваги сполук, розкритих у даному описі, будуть очевидні з наступного докладного опису деяких утілень.

КОРОТКИЙ ОПИС КРЕСЛЕНЬ

Фігура 1 представляє шлях метаболізму для можливого синтезу Gb3 і лізо-Gb3. Документально підтверджені шляхи синтезу показані чорними стрілками, а непідтверджені документально (можливі) шляхи показані сірими стрілками.

Фігура 2 представляє хімічну структуру (S)-хінуклідин-3-іл(2-(4-(4'-(2-метоксіетокси)[1,1-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)карбамату.

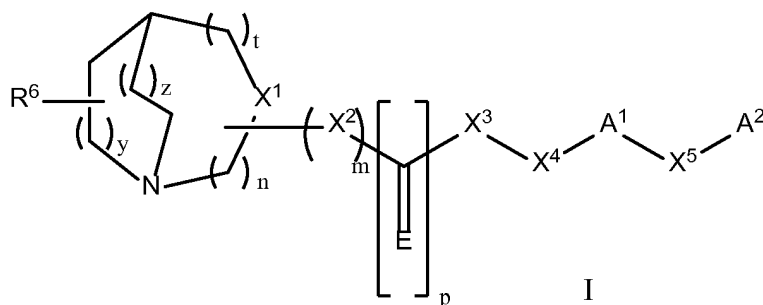
Фігура 3 представляє дію GCS інгібітору (S)-хінуклідин-3-іл(2-(4-(4'-(2-метоксіетокси)[1,1-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)карбамату на мишачій моделі полікістозу нирок - мишах jск - при декількох рівнях дози.

ДОКЛАДНИЙ ОПИС

Хоча тепер будуть описані конкретні втілення даного розкриття зі звертанням до способів одержання і схем, варто мати на увазі, що такі втілення є тільки прикладами і тільки пояснювальними тільки невеликого числа багатьох можливих специфічних утілень, що можуть представляти застосування принципів даного розкриття. Різні зміни і модифікації будуть очевидні для фахівців у даній галузі техніки, які одержали переваги даного розкриття, і описуються як такі, що входять в суть і об'єм даного розкриття, визначені далі в прикладеній формулі винаходу.

Якщо не зазначене інше, технічні і наукові терміни, використовувані в даному описі, мають ті значення, що їм звичайно додає фахівець у даній галузі техніки, до якого має відношення дане розкриття. Хоча на практиці і при випробуванні можна використовувати інші сполуки або способи, тепер описуються деякі переважні способи в контексті способів одержання і схем, які йдуть далі.

Даний винахід стосується сполуки, представлені наступною структурною формулою:



або її фармацевтично прийнятної солі або проліків, при цьому:

n дорівнює 1, 2 або 3;

m дорівнює 0 або 1;

p дорівнює 0 або 1;

t дорівнює 0, 1 або 2;

y дорівнює 1 або 2;

z дорівнює 0, 1 або 2;

E являє собою S, O, NH, NOH, NNO₂, NCN, NR, NOR або NSO₂R;

X¹ являє собою CR¹, коли m дорівнює 1, або N, коли m дорівнює 0;

X² являє собою O, -NH, -CH₂-, SO₂, NH-SO₂, CH(C₁-C₆)алкіл або -NR²;

5 X³ являє собою прямий зв'язок, O, -NH, -CH₂-, CO, CH(C₁-C₆)алкіл, SO₂NH, -CO-NH або -NR³;

X⁴ являє собою прямий зв'язок, CR⁴R⁵, CH₂CR⁴R⁵ або -CH₂(C₁-C₆)алкіл-CR⁴R⁵;

X⁵ являє собою прямий зв'язок, O, S, SO₂, CR⁴R⁵, (C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкілокси, -O-(C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкеніл, (C₁-C₆)алкенілокси, -R⁷-(C₃-C₁₀)циклоалкіл, (C₃-C₁₀)циклоалкіл-R⁷-, -R⁷-(C₆-C₁₂)арил, (C₆-C₁₂)арил-R⁷-, -R⁷-(C₂-C₉)гетероарил, (C₂-C₉)гетероарил-R⁷-, -R⁷-(C₂-C₉)гетероциклоалкіл і (C₂-C₉)гетероциклоалкіл-R⁷-, при цьому R⁷ являє собою прямий зв'язок, O, S, SO₂, CR⁴R⁵, (C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкілокси, -O-(C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкеніл, (C₁-C₆)алкенілокси; і також при цьому коли X⁵ визначається як -R⁷-(C₃-C₁₀)циклоалкіл, (C₃-C₁₀)циклоалкіл-R⁷-, -R⁷-(C₆-C₁₂)арил, (C₆-C₁₂)арил-R⁷-, -R⁷-(C₂-C₉)гетероарил, (C₂-C₉)гетероарил-R⁷-, -R⁷-(C₂-C₉)гетероциклоалкіл і (C₂-C₉)гетероциклоалкіл-R⁷-, при цьому (C₃-C₁₀)циклоалкільний, (C₆-C₁₂)арильні, (C₂-C₉)гетероарильні, (C₂-C₉)гетероциклоалкільні групи необов'язково заміщені одним або декількома замісниками, вибраними з групи, яка складається з галогену, (C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкіленілу, аміно, (C₁-C₆)алкіламіно, (C₁-C₆)діалкіламіно, (C₁-C₆)алкокси, O(C₃-C₆)циклоалкілу, (C₃-C₆)циклоалкокси, нітро, CN, OH, (C₁-C₆)алкілокси, (C₃-C₆)циклоалкілу, (C₁-C₆)алкоксикарбонілу, (C₁-C₆)алкілкарбонілу, (C₁-C₆)галогеналкілу, (C₂-C₉)гетероциклоалкілу, R⁸R⁹N-CO-, при цьому кожний з R⁸ і R⁹ вибирають незалежно з групи, яка складається з водню і (C₁-C₆)алкілу, або R⁸ і R⁹ можуть бути узяті разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, з утворенням (C₂-C₉)гетероциклоалкілу або (C₂-C₉)гетероциклоалкільної групи, необов'язково заміщеної однією-трьома галогеногрупами, (C₁-C₆)алкілсульфонілом, необов'язково заміщеним однією або двома групами, вибраними з (C₁-C₆)алкокси і (C₃-C₁₀)циклоалкілу;

25 (C₁-C₆)алкіл, заміщений одним-чотирма замісниками, вибраними з групи, яка складається з галогену, гідрокси, ціано, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)алкоксі(C₁-C₆)алкокси, (C₂-C₉)гетероциклоалкілу, (C₂-C₉)гетероарилу, необов'язково заміщеного (C₁-C₆)алкокси; або (C₃-C₁₀)циклоалкокси, необов'язково заміщеного (C₁-C₆)алкокси; і

30 (C₁-C₆)алкілокси, заміщений одним-чотирма замісниками, вибраними з групи, яка складається з галогену, гідрокси, ціано, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)алкоксі(C₁-C₆)алкокси, (C₂-C₉)гетероциклоалкілу, (C₂-C₉)гетероарилу, необов'язково заміщеного (C₁-C₆)алкокси; або (C₃-C₁₀)циклоалкокси, необов'язково заміщеного (C₁-C₆)алкокси;

R являє собою (C₆-C₁₂)арил, (C₂-C₉)гетероарил, (C₁-C₆)алкіл, (C₂-C₉)гетероарил(C₁-C₆)алкіл;

R¹ являє собою H, CN, (C₁-C₆)алкілкарбоніл або (C₁-C₆)алкіл;

35 кожний з R² і R³ являє собою незалежно -H, (C₁-C₆)алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, яка складається з галогену, (C₁-C₆)алкілу, (C₆-C₁₂)арилу, (C₂-C₉)гетероарилу, (C₁-C₆)алкіл(C₆-C₁₂)арилу, галоген(C₆-C₁₂)арилу і галоген(C₂-C₉)гетероарилу, або, необов'язково, коли X² являє собою -NR², і X³ являє собою -NR³, R² і R³ можуть бути узяті разом з атомами азоту, до яких вони приєднані, з утворенням неароматичного гетероциклу, необов'язково заміщеного одним або декількома замісниками, вибраними з групи, яка складається з галогену, (C₁-C₆)алкілу, (C₆-C₁₂)арилу, (C₂-C₉)гетероарилу, (C₁-C₆)алкіл(C₆-C₁₂)арилу, галоген(C₆-C₁₂)арилу і галоген(C₂-C₉)гетероарилу;

40 R⁴ і R⁵ вибирають незалежно з H, (C₁-C₆)алкілу або беруть разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, з утворенням спіро(C₃-C₁₀)циклоалкільного циклу або спіро(C₃-C₁₀)циклоалкоксциклу;

45 R⁶ являє собою -H, галоген, -CN, (C₆-C₁₂)арил, (C₆-C₁₂)арилокси, (C₁-C₆)алкілокси; (C₁-C₆)алкіл, необов'язково заміщений одним-чотирма атомами галогену, або (C₁-C₆)алкіл;

A¹ являє собою (C₂-C₆)алкініл; (C₃-C₁₀)циклоалкіл, (C₆-C₁₂)арил, (C₂-C₉)гетероарил, (C₂-C₉)гетероциклоалкіл або бензо(C₂-C₉)гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, яка складається з галогену, (C₁-C₆)алкілу, необов'язково заміщеного одним-трьома атомами галогену; (C₁-C₆)алкенілу, аміно, (C₁-C₆)алкіламіно, (C₁-C₆)діалкіламіно, (C₁-C₆)алкокси, нітро, CN, -OH, (C₁-C₆)алкілокси, необов'язково заміщеного одним-трьома атомами галогену; (C₁-C₆)алкоксикарбонілу і (C₁-C₆)алкілкарбонілу;

55 A² являє собою H, (C₃-C₁₀)циклоалкіл, (C₆-C₁₂)арил, (C₂-C₉)гетероарил, (C₂-C₉)гетероциклоалкіл або бензо(C₂-C₉)гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, яка складається з галогену, (C₁-C₆)алкілу, необов'язково заміщеного одним-трьома атомами галогену; (C₁-C₆)алкіленілу, аміно, (C₁-C₆)алкіламіно, (C₁-C₆)діалкіламіно, (C₁-C₆)алкокси, O(C₃-C₆)циклоалкілу, (C₃-C₆)циклоалкокси, нітро, CN, OH, (C₁-C₆)алкілокси, необов'язково заміщений одним-трьома атомами галогену; (C₃-

C_6)циклоалкілу, (C_1-C_6) алкоксикарбонілу, (C_1-C_6) алкілкарбонілу, (C_1-C_6) галогеналкілу, (C_2-C_9) гетероциклоалкілу,

R^8R^9N-CO- , при цьому кожний з R^8 і R^9 вибирають незалежно з групи, яка складається з водню і (C_1-C_6) алкілу, або R^8 і R^9 можуть бути узяті разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, з утворенням (C_2-C_9) гетероциклоалкілу або (C_2-C_9) гетероциклоалкільної групи, необов'язково заміщеної однією-трьома галогеногрупами, (C_1-C_6) алкілсульфонілом, необов'язково заміщеним однією або двома групами, вибраними з (C_1-C_6) алкокси і (C_3-C_{10}) циклоалкілу;

(C_1-C_6) алкіл, заміщений одним-чотирма замісниками, вибраними з групи, яка складається з гідрокси, ціано, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) алкоксі (C_1-C_6) алкокси, (C_2-C_9) гетероциклоалкілу, (C_2-C_9) гетероарилу, необов'язково заміщеного (C_1-C_6) алкокси; або (C_3-C_{10}) циклоалкокси, необов'язково заміщеного (C_1-C_6) алкокси;

або (C_1-C_6) алкілокси, заміщений одним-чотирма замісниками, вибраними з групи, яка складається з гідрокси, ціано, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) алкоксі (C_1-C_6) алкокси, (C_2-C_9) гетероциклоалкілу, (C_2-C_9) гетероарилу, необов'язково заміщеного (C_1-C_6) алкокси; або (C_3-C_{10}) циклоалкокси, необов'язково заміщеного (C_1-C_6) алкокси;

за умови, що сума $n+t+u+z$ не перевищує 6;

за умови, що коли p дорівнює 0, X^2 являє собою $NH-SO_2$, і X^3 являє собою NH ;

за умови, що коли n дорівнює 1, t дорівнює 0, u дорівнює 1, z дорівнює 1, X^2 являє собою NH , E являє собою O , X^3 являє собою NH , A^2 являє собою H , і X^5 являє собою прямий зв'язок, A^1 не є незаміщеним фенілом, галогенфенілом або ізопропенілфенілом;

за умови, що коли n дорівнює 1, t дорівнює 0, u дорівнює 1, z дорівнює 1, X^2 являє собою O , E являє собою O , X^3 являє собою NH , A^1 являє собою (C_6-C_{12}) арил, і X^5 являє собою прямий зв'язок, A^2 являє собою H , і R^4 являє собою H , тоді R^5 не є циклогексиллом;

за умови, що коли n дорівнює 1, t дорівнює 0, u дорівнює 1, z дорівнює 1, X^2 являє собою NH , E являє собою O , X^3 являє собою CH_2 , обидва R^4 і R^5 являють собою атоми водню, A^2 являє собою H , і X^5 являє собою прямий зв'язок, тоді A^1 не є незаміщеним фенілом; і

за умови, що коли X^3 являє собою O , $-NH$, $-CH_2-$, CO , $-CH(C_1-C_6)$ алкіл, SO_2NH , $-CO-NH-$ або $-NR^3$, і X^4 являє собою CR^4R^5 , $CH_2CR^4R^5$ або $CH_2-(C_1-C_6)$ алкіл- CR^4R^5 , тоді A^2 повинен являти собою (C_3-C_{10}) циклоалкіл, (C_6-C_{12}) арил, (C_2-C_9) гетероарил, (C_2-C_9) гетероциклоалкіл або бензо (C_2-C_9) гетероциклоалкіл, заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, яка складається з (C_2-C_9) гетероциклоалкілу, R^8R^9N-CO- , при цьому кожний з R^8 і R^9 вибирають незалежно з групи, яка складається з водню і (C_1-C_6) алкілу, або R^8 і R^9 можуть бути узяті разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, з утворенням (C_2-C_9) гетероциклоалкілу або (C_2-C_9) гетероциклоалкільної групи, необов'язково заміщеної однією-трьома галогеногрупами, (C_1-C_6) алкілсульфонілом, необов'язково заміщеним однією або двома групами, вибраними з (C_1-C_6) алкокси і (C_3-C_{10}) циклоалкілу;

(C_1-C_6) алкіл, заміщений одним-чотирма замісниками, вибраними з групи, яка складається з гідрокси, ціано, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) алкоксі (C_1-C_6) алкокси, (C_2-C_9) гетероциклоалкілу, (C_2-C_9) гетероарилу, необов'язково заміщеного (C_1-C_6) алкокси; або (C_3-C_{10}) циклоалкокси, необов'язково заміщеного (C_1-C_6) алкокси;

або (C_1-C_6) алкілокси, заміщений одним-чотирма замісниками, вибраними з групи, яка складається з гідрокси, ціано, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) алкоксі (C_1-C_6) алкокси, (C_2-C_9) гетероциклоалкілу, (C_2-C_9) гетероарилу, необов'язково заміщеного (C_1-C_6) алкокси; або (C_3-C_{10}) циклоалкокси, необов'язково заміщеного (C_1-C_6) алкокси.

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому n дорівнює 1, t дорівнює 1, u дорівнює 1, і z дорівнює 1.

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому n дорівнює 2, t дорівнює 0, u дорівнює 1, і z дорівнює 1.

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому n дорівнює 2, t дорівнює 1, u дорівнює 1, і z дорівнює 1.

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому n дорівнює 3, t дорівнює 0, u дорівнює 1, і z дорівнює 1.

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому n дорівнює 1, t дорівнює 2, u дорівнює 1, і z дорівнює 1.

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому n дорівнює 1, t дорівнює 0, u дорівнює 1, і z дорівнює 0.

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому n дорівнює 1, t дорівнює 1, u дорівнює 1, і z дорівнює 0.

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому n дорівнює 2, t дорівнює 0, u

дорівнює 1, і z дорівнює 0.

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому n дорівнює 2, t дорівнює 1, у дорівнює 1, і z дорівнює 0.

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому n дорівнює 3, t дорівнює 0, у дорівнює 1, і z дорівнює 0.

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому n дорівнює 1, t дорівнює 2, у дорівнює 1, і z дорівнює 0.

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому n дорівнює 1, t дорівнює 1, у дорівнює 2, і z дорівнює 0.

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому n дорівнює 2, t дорівнює 0, у дорівнює 2, і z дорівнює 0.

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому m дорівнює 0, і X^1 являє собою N.

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому m дорівнює 0, E являє собою O, X^2 являє собою NH, і X^3 являє собою NH.

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому m дорівнює 1, E являє собою O, X^2 являє собою CH_2 , і X^3 являє собою NH.

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому m дорівнює 1, E являє собою O, X^2 являє собою NH, і X^3 являє собою CH_2 .

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому m дорівнює 1, E являє собою S, X^2 являє собою NH, і X^3 являє собою NH.

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому m дорівнює 0, E являє собою O, X^1 являє собою NH, і X^3 являє собою NH.

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому m дорівнює 1, E являє собою O, X^2 являє собою NH, і X^3 являє собою CO-NH.

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому m дорівнює 1, р дорівнює 0, X^2 являє собою NH-SO₂, і X^3 являє собою NH.

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому кожний з R^4 і R^5 являє собою (C₁-C₆)алкіл або узяті разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, з утворенням спіро(C₃-C₁₀)циклоалкільного циклу або спіро(C₃-C₁₀)циклоалкоксихциклу.

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому кожний з R^4 і R^5 являє собою (C₁-C₆)алкіл або узяті разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, з утворенням спіро(C₃-C₁₀)циклоалкільного циклу або спіро(C₃-C₁₀)циклоалкоксихциклу, і також при цьому X^4 являє собою CR⁴R⁵, при цьому R^4 і R^5 беруть разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, з утворенням спіро(C₃-C₁₀)циклоалкільного циклу.

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому кожний з R^4 і R^5 являє собою (C₁-C₆)алкіл або узяті разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, з утворенням спіро(C₃-C₁₀)циклоалкільного циклу або спіро(C₃-C₁₀)циклоалкоксихциклу, і також при цьому X^4 являє собою CR⁴R⁵, при цьому R^4 і R^5 беруть разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, з утворенням спіро(C₃-C₁₀)циклоалкільного циклу, і також при цьому X^4 являє собою CR⁴R⁵, при цьому R^4 і R^5 беруть разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, з утворенням спіроциклопропільного циклу.

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому кожний з R^4 і R^5 являє собою (C₁-C₆)алкіл або узяті разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, з утворенням спіро(C₃-C₁₀)циклоалкільного циклу або спіро(C₃-C₁₀)циклоалкоксихциклу, і також при цьому X^4 являє собою CR⁴R⁵, при цьому R^4 і R^5 беруть разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, з утворенням спіро(C₃-C₁₀)циклоалкоксихциклу.

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому A¹ являє собою (C₂-C₉)гетероарил.

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому A¹ являє собою (C₂-C₉)гетероарил, і також A¹ являє собою тіофен, тіазол, ізотіазол, фуран, оксазол, ізоксазол, пірол, імідазол, піразол, триазол, піридин, піримідин, піридазин, індол, бензотіазол, бензоізоксазол, бензопіразол, бензоімідазол, бензофуран або бензоксазол.

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому A¹ являє собою (C₂-C₉)гетероциклоалкіл.

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому A¹ являє собою (C₂-C₉)гетероциклоалкіл, і також при цьому A¹ являє собою піролідиніл, тетрагідрофураніл, дигідрофураніл, тетрагідропіраніл, піраніл, тіопіраніл, азиридиніл, азетидиніл, оксираніл, метилендіоксил, хроменіл, барбітуріл, ізоксазолідиніл, 1,3-оксазолідин-3-іл, ізотіазолідиніл, 1,3-тіазолідин-3-іл, 1,2-піразолідин-2-іл, 1,3-піразолідин-1-іл, піперидиніл, тіоморфолініл, 1,2-

тетрагідротіазин-2-іл, 1,3-тетрагідротіазин-3-іл, тетрагідротіадіазиніл, морфолініл, 1,2-тетрагідродіазин-2-іл, 1,3-тетрагідродіазин-1-іл, тетрагідроазепініл, піперазиніл, піперизин-2-оніл, піперизин-3-оніл, хроманіл, 2-піролініл, 3-піролініл, імідазолідиніл, 2-імідазолідиніл, 1,4-діоксаніл, 8-азабіцикло[3.2.1]октаніл, 3-азабіцикло[3.2.1]октаніл, 3,8-діазабіцикло[3.2.1]октаніл, 2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептаніл, 2,5-діазабіцикло[2.2.2]октаніл, октагідро-2Н-піридо[1,2-а]піразиніл, 3-азабіцикло[4.1.0]гептаніл, 3-азабіцикло[3.1.0]гексаніл, 2-азаспіро[4.4]нонаніл, 7-окса-1-азаспіро[4.4]нонаніл, 7-азабіцикло[2.2.2]гептаніл, октагідро-1Н-індоліл, 2,6-діазаспіро[3.3]гептан, 2-азаспіро[3.3]гептан, 2,7-діазаспіро[4.4]нонан, азепан, 1,4-діазепан, 3,6-діазабіцикло[3.1.1]гептан, 2-азабіцикло[2.2.1]гептан, 7-азабіцикло[2.2.2]октан, 3-азабіцикло[3.1.1]гептан або 6-азабіцикло[3.1.1]гептан.

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому A^1 являє собою бензо(C_2-C_9)гетероциклоалкіл.

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому A^1 являє собою бензо(C_2-C_9)гетероциклоалкіл, і також при цьому A^1 являє собою 2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин або 2,2-дифторбензо[b][1,3]діоксол.

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому X^5 являє собою прямий зв'язок.

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому X^5 являє собою CR^4R^5 .

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому X^5 являє собою CR^4R^5 , при цьому кожний з R^4 і R^5 являє собою метил.

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому X^5 являє собою CR^4R^5 , при цьому R^4 і R^5 узяті разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, з утворенням спіро(C_3-C_{10})циклоалкільного циклу.

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому X^5 являє собою CR^4R^5 , при цьому R^4 і R^5 узяті разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, з утворенням спіро(C_3-C_{10})циклоалкільного циклу при цьому X^5 являє собою CR^4R^5 , при цьому R^4 і R^5 узяті разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, з утворенням спіроциклопропільного циклу.

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому X^5 являє собою CR^4R^5 , при цьому R^4 і R^5 узяті разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, з утворенням спіро(C_3-C_{10})циклоалкоксициклу.

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому A^2 являє собою (C_2-C_{12})арил.

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому A^2 являє собою (C_2-C_9)гетероарил.

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому A^2 являє собою (C_2-C_9)гетероарил, також при цьому A^2 являє собою піридин.

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому A^2 являє собою (C_2-C_9)гетероциклоалкіл.

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому A^2 являє собою (C_2-C_9)гетероциклоалкіл, також при цьому A^2 являє собою (C_2-C_9)гетероциклоалкіл, також при цьому A^2 являє собою піролідиніл, тетрагідрофураніл, дигідрофураніл, тетрагідропіраніл, піраніл, тіопіраніл, азиридиніл, азетидиніл, оксираніл, метилендіоксил, хроменіл, барбітурил, ізоксазолідиніл, 1,3-оксазолідин-3-іл, ізотіазолідиніл, 1,3-тіазолідин-3-іл, 1,2-піразолідин-2-іл, 1,3-піразолідин-1-іл, піперидиніл, тіоморфолініл, 1,2-тетрагідротіазин-2-іл, 1,3-тетрагідротіазин-3-іл, тетрагідротіадіазиніл, морфолініл, 1,2-тетрагідродіазин-2-іл, 1,3-тетрагідродіазин-1-іл, тетрагідроазепініл, піперазиніл, піперизин-2-оніл, піперизин-3-оніл, хроманіл, 2-піролініл, 3-піролініл, імідазолідиніл, 2-імідазолідиніл, 1,4-діоксаніл, 8-азабіцикло[3.2.1]октаніл, 3-азабіцикло[3.2.1]октаніл, 3,8-діазабіцикло[3.2.1]октаніл, 2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептаніл, 2,5-діазабіцикло[2.2.2]октаніл, октагідро-2Н-піридо[1,2-а]піразиніл, 3-азабіцикло[4.1.0]гептаніл, 3-азабіцикло[3.1.0]гексаніл, 2-азаспіро[4.4]нонаніл, 7-окса-1-азаспіро[4.4]нонаніл, 7-азабіцикло[2.2.2]гептаніл або октагідро-1Н-індоліл.

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому A^2 являє собою бензо(C_2-C_9)гетероциклоалкіл.

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому A^2 являє собою бензо(C_2-C_9)гетероциклоалкіл, також при цьому A^2 являє собою 2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин або 2,2-дигідробензо[b][1,3]діоксол.

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому R^1 являє собою водень або метил.

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому n дорівнює 1, 2 або 3; t дорівнює 0, 1 або 2; y дорівнює 0 або 1; z дорівнює 0, 1 або 2; X^1 являє собою CR^1 ; m дорівнює 1; p дорівнює 1; E являє собою O; X^2 являє собою O; X^3 являє собою NH; R^1 являє собою H; X^4

5

10

15

20

25

35

40

45

50

60

5

10

15

20

25

35

40

45

50

60

5

10

15

20

30

35

40

45

50

55

5

10

15

20

25

35

40

45

50

60

5

10

15

20

30

35

40

45

55

60

5

10

15

25

30

35

40

50

55

60

5

10

15

25

30

35

40

50

55

60

5

10

15

25

30

35

40

50

55

60

C₁₀)циклоалкіл.

Даний винахід також стосується сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі або проліків, де сполуку вибирають із групи, у яку входять:

- 1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил[2-(2,4'-дифторбіфеніл-4-іл)пропан-2-іл]карбамат;
- 1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил[2-[4-(1,3-бензотіазол-6-іл)феніл]пропан-2-іл]карбамат;
- 1-азабіцикло[3.2.2]нон-4-іл[1-[5-(4-фторфеніл)піридин-2-іл]циклопропіл]карбамат;
- 1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил[1-[3-(4-фторфенокси)феніл]циклопропіл]карбамат;
- 1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил[1-[4-(1,3-бензотіазол-5-іл)феніл]циклопропіл]карбамат;
- 1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил[1-(4'-фтор-3'-метоксибіфеніл-4-іл)циклопропіл]карбамат;
- 1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил[3-(4'-фторбіфеніл-4-іл)оксетан-3-іл]карбамат;
- 1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил[1-[6-(4-фторфенокси)піридин-2-іл]циклопропіл]карбамат;
- 1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил[3-(4'-фторбіфеніл-4-іл)пентан-3-іл]карбамат;
- 1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил[2-[2-(4-фторфеніл)-2H-індазол-6-іл]пропан-2-іл]карбамат;
- 1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил[2-[2-(1H-пірол-1-іл)піридин-4-іл]пропан-2-іл]карбамат;
- 1-(3-етил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил)-3-[1-(4'-фторбіфеніл-4-іл)циклопропіл]сечовина;
- N-(1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил)-N'-[1-(4'-фторбіфеніл-4-іл)циклопропіл]етандіамід;
- 1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил(1-[4-[(4,4-дифторциклогексил)окси]феніл]циклопропіл)карбамат;
- 1-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нон-4-іл)-3-[1-(5-фенілпіридин-2-іл)циклопропіл]сечовина;
- 1-[1-(4'-фторбіфеніл-4-іл)циклопропіл]-1-метил-3-(3-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил)сечовина;
- 1-{2-[4'-(2-метоксіетокси)біфеніл-4-іл]пропан-2-іл}-3-(3-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил)сечовина;
- 2-(1-азабіцикло[3.2.2]нон-4-іл)-N-[1-(5-фенілпіридин-2-іл)циклопропіл]ацетамід;
- 3-(4'-фторбіфеніл-4-іл)-3-метил-N-(4-метил)-1-азабіцикло[3.2.2]нон-4-іл)бутанамід;
- діамід N-[2-(біфеніл-4-іл)пропан-2-іл]-N'-(3-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил)сірчаної кислоти;
- діамід N-[2-(4'-фторбіфеніл-4-іл)пропан-2-іл]-N'-(3-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил)сірчаної кислоти;
- 1-(3-бутил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил)-3-{2-[1-(4-фторфеніл)-1H-піразол-4-іл]пропан-2-іл}сечовина;
- 1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил[4-(4-фторфеніл)-2-метилбут-3-ин-2-іл]карбамат;
- 1-(3-бутил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил)-3-[4-(4-фторфеніл)-2-метилбут-3-ин-2-іл]сечовина;
- N-[1-(4'-фторбіфеніл-4-іл)циклопропіл]-1,4-діазабіцикло[3.2.2]нон-4-карбоксамід;
- 1-(2-(4'-фтор[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)-3-(3-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нон-3-іл)сечовина;
- 1-(2-(4'-фтор[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)-3-(4-метил-1-азабіцикло[4.2.2]декан-4-іл)сечовина;
- 1-(2-(4'-фтор[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)-3-(3-метил-1-азабіцикло[4.2.2]декан-3-іл)сечовина і
- 1-(2-(4'-фтор[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)-3-(5-метил-1-азабіцикло[4.2.2]декан-5-іл)сечовина.

Даний винахід також стосується фармацевтичної композиції для лікування захворювання або розладу, що опосередковується глюкозилцерамід-синтазою (GCS), або захворювання або розладу, у який залучається GCS, у суб'єкта, який потребує такого лікування, що включає введення суб'єкту ефективної кількості сполуки формули I.

Даний винахід також стосується способу лікування захворювання або розладу, що опосередковується глюкозилцерамід-синтазою (GCS), або захворювання або розладу, у який залучається GCS, у суб'єкта, який потребує такого лікування, що включає введення суб'єкту ефективної кількості сполуки формули I.

Даний винахід також стосується способу лікування захворювання або розладу, що опосередковується глюкозилцерамід-синтазою (GCS), або захворювання або розладу, у який залучається GCS, у суб'єкта, який потребує такого лікування, що включає введення суб'єкту ефективної кількості сполуки формули I, при цьому захворювання або розлад являє собою рак.

Даний винахід також стосується способу лікування захворювання або розладу, що опосередковується глюкозилцерамід-синтазою (GCS), або захворювання або розладу, у який залучається GCS, у суб'єкта, який потребує такого лікування, що включає введення суб'єкту ефективної кількості сполуки формули I, при цьому захворювання або розлад являє собою порушення обміну речовин.

Даний винахід також стосується способу лікування захворювання або розладу, що опосередковується глюкозилцерамід-синтазою (GCS), або захворювання або розладу, у який

залучається GCS, у суб'єкта, який потребує такого лікування, що включає введення суб'єкту ефективної кількості сполуки формули I, при цьому захворювання або розлад являє собою нейропатичну хворобу.

5 Даний винахід також стосується способу лікування захворювання або розладу, що опосередковується глюкозилцерамід-синтазою (GCS), або захворювання або розладу, у який залучається GCS, у суб'єкта, який потребує такого лікування, що включає введення суб'єкту ефективної кількості сполуки формули I, при цьому захворювання або розлад являє собою нейропатичну хворобу, при цьому нейропатична хвороба являє собою хворобу Альцгеймера.

10 Даний винахід також стосується способу лікування захворювання або розладу, що опосередковується глюкозилцерамід-синтазою (GCS), або захворювання або розладу, у який залучається GCS, у суб'єкта, який потребує такого лікування, що включає введення суб'єкту ефективної кількості сполуки формули I, при цьому захворювання або розлад являє собою нейропатичну хворобу, при цьому нейропатична хвороба являє собою хворобу Паркінсона.

15 Даний винахід також стосується способу індукції зниженої каталітичної активності глюкозилцерамід-синтази в клітині *in vitro*, що включає контактування клітини з ефективною кількістю сполуки формули I.

Даний винахід також стосується способу лікування суб'єкта з діагнозом лізосомної хвороби накопичення, що включає введення суб'єкту ефективної кількості сполуки формули I.

20 Даний винахід також стосується способу лікування суб'єкта з діагнозом лізосомної хвороби накопичення, що включає введення суб'єкту ефективної кількості сполуки формули I, при цьому лізосомна хвороба накопичення є результатом порушення метаболічного шляху глікосфінголіпідів.

25 Даний винахід також стосується способу лікування суб'єкта з діагнозом лізосомної хвороби накопичення, що включає введення суб'єкту ефективної кількості сполуки формули I, при цьому лізосомна хвороба накопичення є результатом порушення метаболічного шляху глікосфінголіпідів, при цьому лізосомну хвороба накопичення вибирають із групи, яка складається з хвороб Гоше, Фабрі, G_{M1} -гангліозидозу, недостатності G_{M2} -активатора, хвороби Тея-Сакса і Сандхоффа.

30 Даний винахід також стосується способу лікування суб'єкта з діагнозом лізосомної хвороби накопичення, що включає введення суб'єкту ефективної кількості сполуки формули I, при цьому лізосомна хвороба накопичення є результатом порушення метаболічного шляху глікосфінголіпідів, при цьому лізосомну хвороба накопичення вибирають із групи, яка складається з хвороб Гоше, Фабрі, G_{M1} -гангліозидозу, недостатності G_{M2} -активатора, хвороби Тея-Сакса і Сандхоффа, при цьому лізосомна хвороба накопичення є хворобою Фабрі.

35 Даний винахід також стосується способу лікування суб'єкта з діагнозом лізосомної хвороби накопичення, що включає введення суб'єкту ефективної кількості сполуки формули I, що також включає стадію введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості лізосомного ферменту.

40 Даний винахід також стосується способу лікування суб'єкта з діагнозом лізосомної хвороби накопичення, що включає введення суб'єкту ефективної кількості сполуки формули I, що також включає стадію введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості лізосомного ферменту, при цьому лізосомний фермент вибирають із групи, яка складається з глюкоцереброзидази, альфа-галактозидази A, гексозамінідази A, гексозамінідази B або G_{M1} -гангліозид- β -галактозидази.

45 Даний винахід також стосується способу лікування суб'єкта з діагнозом лізосомної хвороби накопичення, що включає введення суб'єкту ефективної кількості сполуки формули I, що також включає стадію введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості лізосомного ферменту, при цьому лізосомний фермент являє собою альфа-галактозидазу A.

50 Даний винахід також стосується способу лікування суб'єкта з діагнозом лізосомної хвороби накопичення, що включає введення суб'єкту ефективної кількості сполуки формули I, що також включає стадію введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості лізосомного ферменту, при цьому до лікування суб'єкт має підвищені рівні лізосомного субстрату.

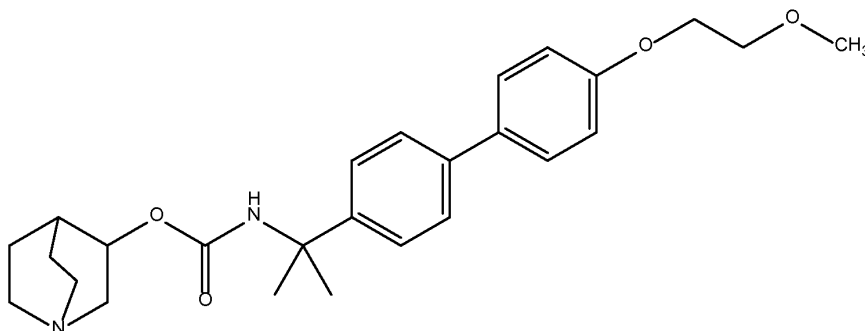
55 Даний винахід також стосується способу лікування суб'єкта з діагнозом лізосомної хвороби накопичення, що включає введення суб'єкту ефективної кількості сполуки формули I, що також включає стадію введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості лізосомного ферменту, при цьому до лікування суб'єкт має підвищені рівні лізосомного субстрату, при цьому суб'єкт, що піддається лікуванню, має більш низькі загальні кількості лізосомного субстрату в сечі і плазмі, ніж суб'єкт, якого лікували або одним лізосомним ферментом, або однією сполукою.

60 Даний винахід також стосується способу лікування суб'єкта з діагнозом лізосомної хвороби накопичення, що включає введення суб'єкту ефективної кількості сполуки формули I, що також включає стадію введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості лізосомного ферменту,

при цьому до лікування суб'єкт має підвищені рівні лізосомного субстрату, при цьому суб'єкт, що піддається лікуванню, має більш низькі загальні кількості лізосомного субстрату в сечі і плазмі, ніж суб'єкт, якого лікували або одним лізосомним ферментом або однією сполукою, при цьому субстрат вибирають із групи, яка складається з глоботриаозилцераміду або

лізоглоботриаозилцераміду і їхньої комбінації.

Даний винахід також стосується способу лікування суб'єкта з діагнозом лізосомної хвороби накопичення, що включає введення суб'єкту ефективної кількості сполуки формули I, при цьому сполука представлена наступною структурною формулою:



або введення її фармацевтично прийнятної солі або проліків.

Даний винахід також стосується способу зниження активності глікозилцерамідсинтази (GCS) у суб'єкта з діагнозом лізосомної хвороби накопичення, що включає введення пацієнту ефективної кількості сполуки формули I або однієї або у вигляді комбінованої терапії з ферментною замісною терапією.

Даний винахід також стосується способу зниження накопичення GCS-утвореного матеріалу в суб'єкта з діагнозом лізосомної хвороби накопичення, що включає введення пацієнту ефективної кількості сполуки формули I або однієї або у вигляді комбінованої терапії з ферментною замісною терапією.

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому X^3 являє собою прямий зв'язок.

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому X^4 являє собою прямий зв'язок.

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому кожний з X^3 і X^4 незалежно являє собою прямий зв'язок.

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому m дорівнює 1; E являє собою O ; X^2 являє собою O , і X^3 являє собою прямий зв'язок.

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому m дорівнює 1; E являє собою O ; X^2 являє собою NH , і X^3 являє собою прямий зв'язок.

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому m дорівнює 1; E являє собою O ; X^2 являє собою CH_2 , і X^3 являє собою прямий зв'язок.

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому m дорівнює 1; E являє собою S ; X^2 являє собою NH , і X^3 являє собою прямий зв'язок.

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому m дорівнює 0; E являє собою O ; X^1 являє собою NH , і X^3 являє собою прямий зв'язок.

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому m дорівнює 1; p дорівнює 0; X^2 являє собою $NH-SO_2$, і X^3 являє собою прямий зв'язок.

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому n дорівнює 1, 2 або 3; t дорівнює 0, 1 або 2; y дорівнює 0 або 1; z дорівнює 0, 1 або 2; X^1 являє собою CR^1 ; m дорівнює 1; E являє собою O ; X^2 являє собою O , і X^3 являє собою прямий зв'язок.

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому n дорівнює 1, 2 або 3; t дорівнює 0, 1 або 2; y дорівнює 0 або 1; z дорівнює 0, 1 або 2; X^1 являє собою CR^1 ; m дорівнює 1; E являє собою O ; X^2 являє собою NH , і X^3 являє собою прямий зв'язок.

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому n дорівнює 1, 2 або 3; t дорівнює 0, 1 або 2; y дорівнює 0 або 1; z дорівнює 0, 1 або 2; X^1 являє собою CR^1 ; m дорівнює 1; E являє собою O ; X^2 являє собою CH_2 , і X^3 являє собою прямий зв'язок.

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому n дорівнює 1, 2 або 3; t дорівнює 0, 1 або 2; y дорівнює 0 або 1; z дорівнює 0, 1 або 2; X^1 являє собою CR^1 ; m дорівнює 1; E являє собою S ; X^2 являє собою NH , і X^3 являє собою прямий зв'язок.

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому n дорівнює 1, 2 або 3; t

дорівнює 0, 1 або 2; у дорівнює 0 або 1; z дорівнює 0, 1 або 2; X^1 являє собою CR^1 ; m дорівнює 0; E являє собою O; X^2 являє собою NH, і X^3 являє собою прямий зв'язок.

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому n дорівнює 1, 2 або 3; t дорівнює 0, 1 або 2; у дорівнює 0 або 1; z дорівнює 0, 1 або 2; X^1 являє собою CR^1 ; m дорівнює 1; p дорівнює 0; X^2 являє собою $NH-SO_2$, і X^3 являє собою прямий зв'язок.

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому X^5 являє собою прямий зв'язок, O, S, SO_2 , CR^4R^5 ; (C_1-C_6) алкіл, (C_1-C_6) алкілокси, (C_1-C_6) алкеніл або (C_1-C_6) алкенілокси.

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому A^2 являє собою H, (C_3-C_{10}) циклоалкіл, (C_6-C_{12}) арил, (C_2-C_9) гетероарил, (C_2-C_9) гетероциклоалкіл або бензо- (C_2-C_9) гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, яка складається з галогену, (C_1-C_6) алкілу, необов'язково заміщеного одним-трьома атомами галогену; (C_1-C_6) алкіленілу, аміно, (C_1-C_6) алкіламіно, (C_1-C_6) діалкіламіно, (C_1-C_6) алкокси, O- (C_3-C_6) циклоалкілу, (C_3-C_6) циклоалкокси, нітро, CN, OH, (C_1-C_6) алкілокси, необов'язково заміщеного одним-трьома атомами галогену, (C_3-C_6) циклоалкілу, (C_1-C_6) алкоксикарбонілу, (C_1-C_6) алкілкарбонілу або (C_1-C_6) галогеналкілу.

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому X^3 являє собою O, -NH, -CH₂-, CO, -CH- (C_1-C_6) алкіл, SO_2NH , -CO-NH- або -NR³; X^4 являє собою CR^4R^5 , $CH_2CR^4R^5$ або $CH_2-(C_1-C_6)$ алкіл- CR^4R^5 і A^2 представляє собою (C_3-C_{10}) циклоалкіл, (C_6-C_{12}) арил, (C_2-C_9) гетероарил, (C_2-C_9) гетероциклоалкіл або бензо- (C_2-C_9) гетероциклоалкіл, при цьому A^2 заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, яка складається з (C_2-C_9) гетероциклоалкілу, R^8R^9N -CO-, при цьому кожний з R^8 і R^9 вибирають незалежно з групи, що складається з водню і (C_1-C_6) алкілу, або R^8 і R^9 можуть бути узяті разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, з утворенням (C_2-C_9) гетероциклоалкілу або (C_2-C_9) гетероциклоалкільної групи, необов'язково заміщеної однією-трьома галогеногрупами, (C_1-C_6) алкілсульфонілом, необов'язково заміщеним однією або двома групами, вибраними з (C_1-C_6) алкокси і (C_3-C_{10}) циклоалкілу;

(C_1-C_6) алкіл, заміщений одним-чотирма замісниками, вибраними з групи, яка складається з гідрокси, ціано, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) алкоксі- (C_1-C_6) алкокси, (C_2-C_9) гетероциклоалкілу, (C_2-C_9) гетероарилу, необов'язково заміщеного (C_1-C_6) алкокси; або (C_3-C_{10}) циклоалкокси, необов'язково заміщеного (C_1-C_6) алкокси;

або (C_1-C_6) алкілокси, заміщений одним-чотирма замісниками, вибраними з групи, яка складається з гідрокси, ціано, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) алкоксі- (C_1-C_6) алкокси, (C_2-C_9) гетероциклоалкілу, (C_2-C_9) гетероарилу, необов'язково заміщеного (C_1-C_6) алкокси; або (C_3-C_{10}) циклоалкокси, необов'язково заміщеного (C_1-C_6) алкокси.

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому A^1 являє собою феніл.

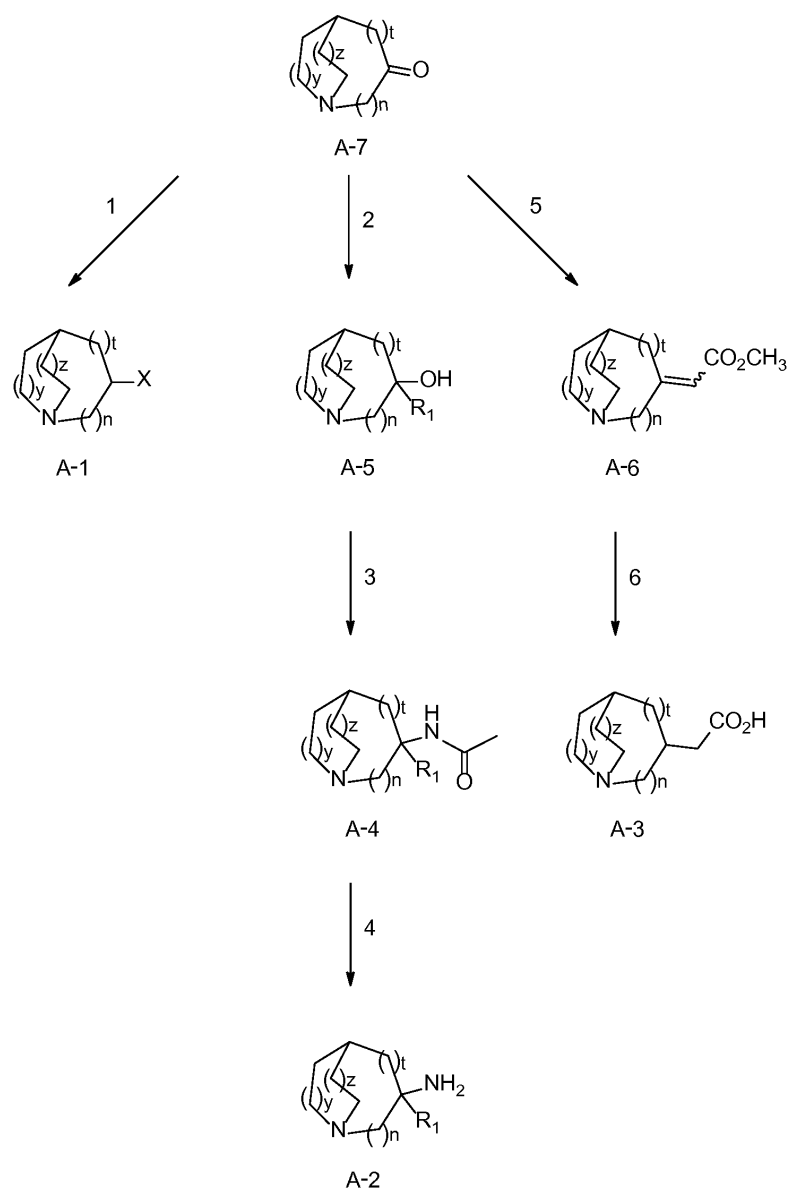
Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому X^5 являє собою прямий зв'язок.

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому A^2 являє собою феніл, заміщений (C_1-C_6) алкоксі- (C_1-C_6) алкокси.

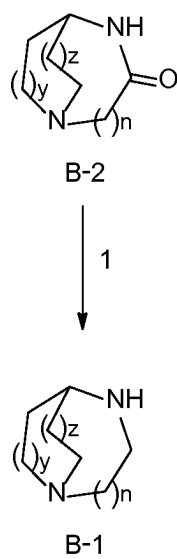
Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому A^1 являє собою піперидин, необов'язково заміщений галогеном.

Даний винахід також стосується сполуки формули I, при цьому X^5 являє собою піримідин, необов'язково заміщений галогеном.

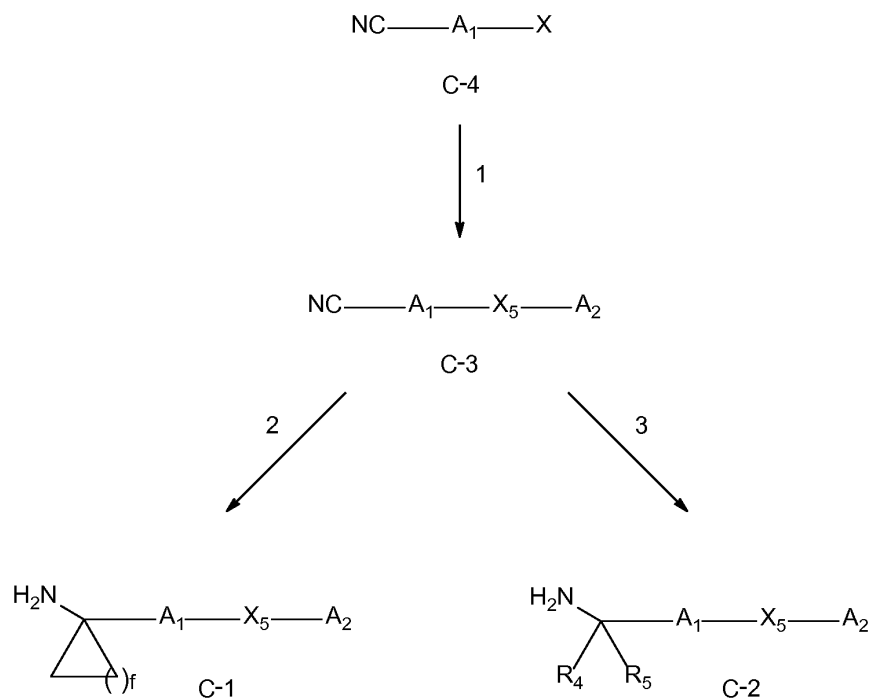
Спосіб одержання A



Спосіб одержання В

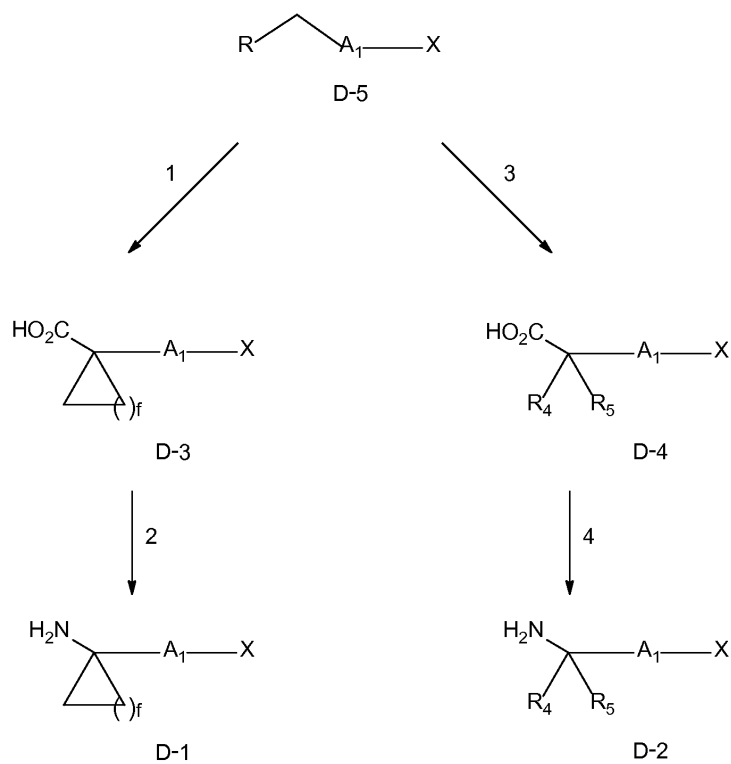


Спосіб одержання С



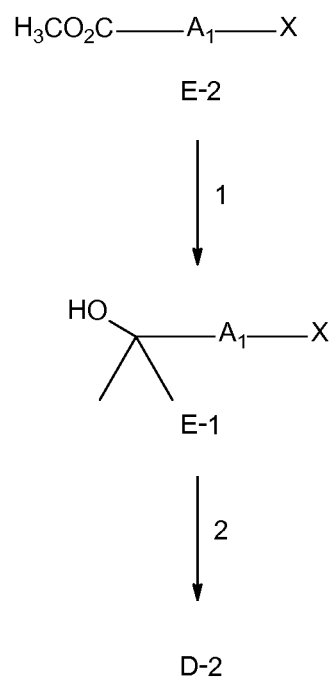
5

Спосіб одержання D

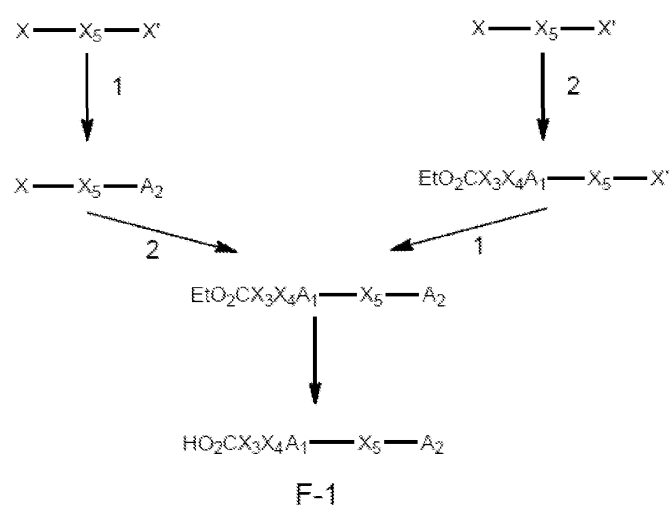


10

Спосіб одержання E



Спосіб одержання F



5

Спосіб одержання G

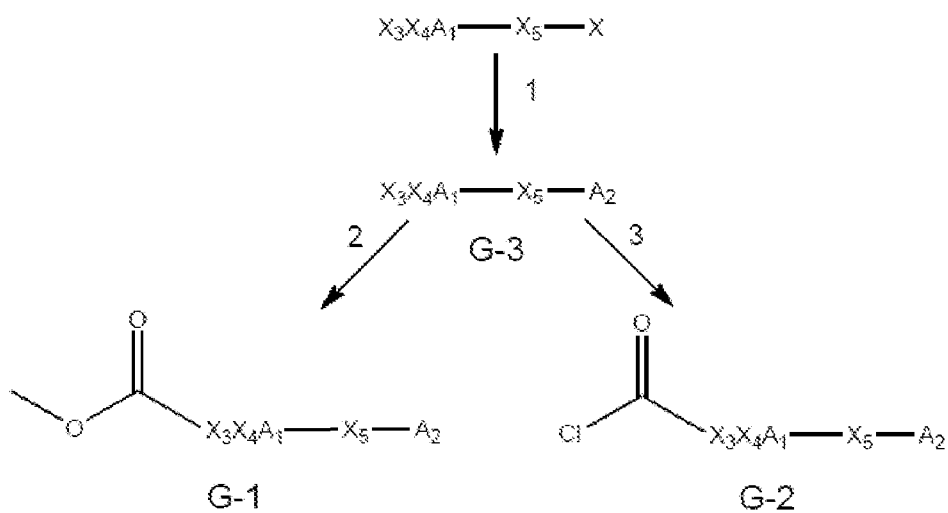


Схема 1

A-1 або A-2

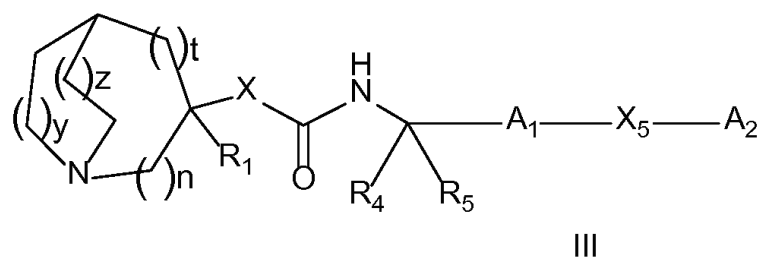
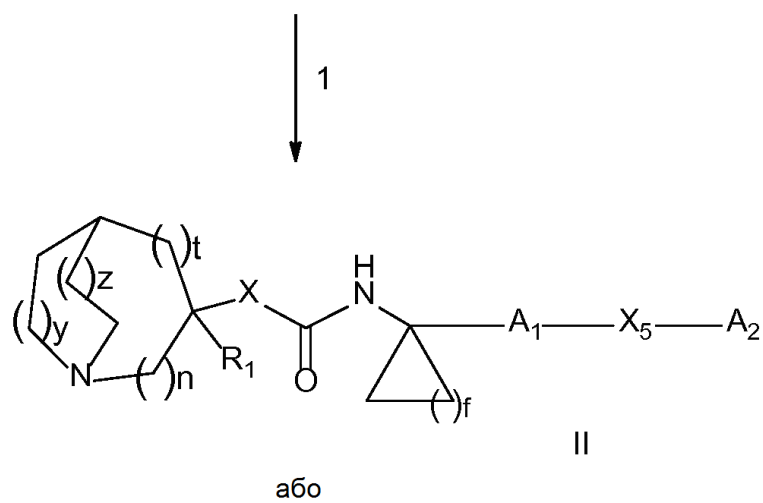
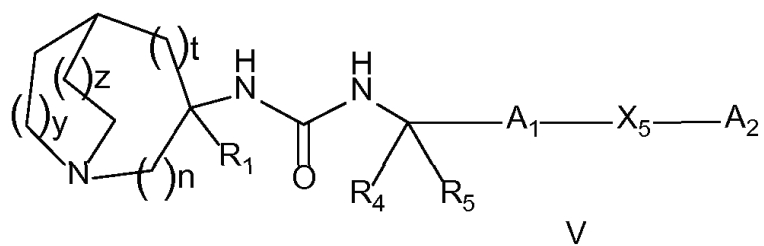
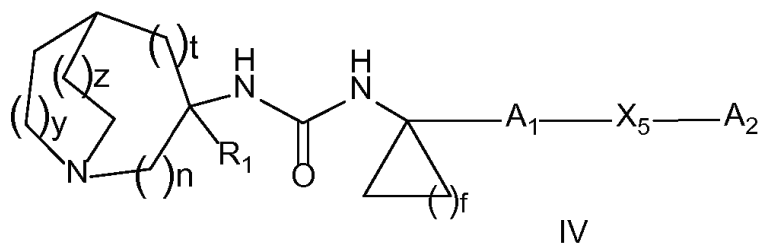
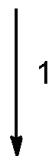


Схема 2

A-1 або A-2 або B-1



або

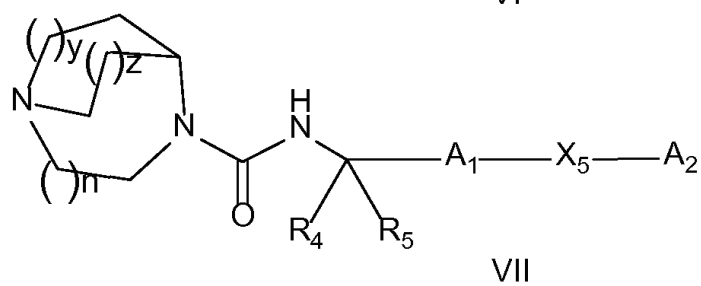
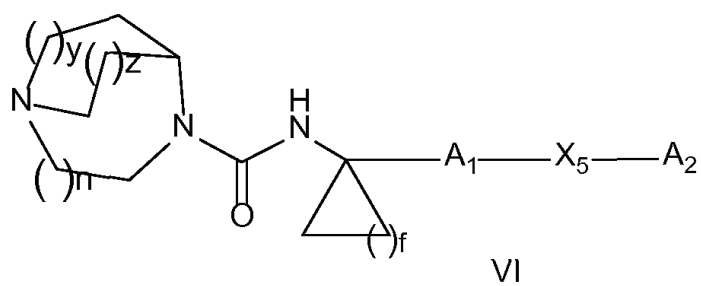


Схема 3

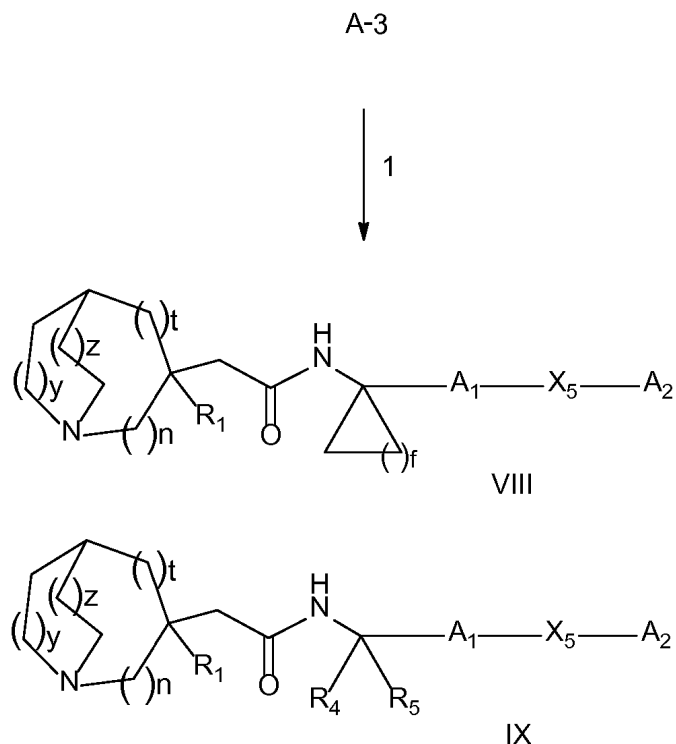
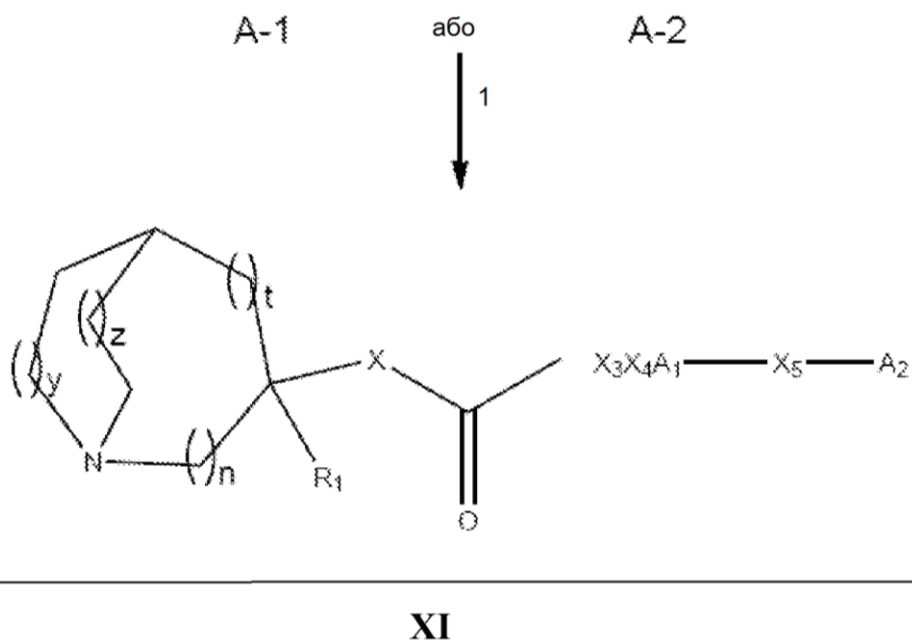


Схема 4

5



У реакції 1 способу одержання А сполуку формули А-7 перетворюють у відповідну сполуку формули А-1, у якій Х являє собою ОН, шляхом відновлення А-7 відновником, переважно, алюмогідридом літію, в апротонному розчиннику, такому як тетрагідрофуран. Реакційну суміш перемішують при температурі від 0 °С до кімнатної температури протягом періоду часу від 15 хвилин до приблизно 2 годин, переважно, приблизно 30 хвилин. З іншого боку, сполуку формули А-7 перетворюють у відповідну сполуку формули А-1, у якій Х являє собою ОН, шляхом відновлення А-7 воднем при тиску приблизно 1 атмосфера в присутності каталізатора, переважно, оксиду платини, і полярного розчинника, такого як метанол або етанол, протягом періоду часу від 2 годин до 6 годин, переважно, 4 годин. З іншого боку, сполуку формули А-7

перетворюють у відповідну сполуку формули А-1, у якій Х являє собою NH, шляхом відновлення А-7 гідрохлоридом гідроксиламіну й ацетатом натрію в полярному розчиннику, такому як етанол, метанол, ізопропанол, переважно, в ізопропанолі. Реакційну суміш перемішують при температурі 50-80 °С протягом періоду часу від 2 годин до 7 годин, переважно, 3 годин. Потім

5 сполуку, що утворилася як описано вище, перетворюють у сполуку формули А-1 за допомогою відновника, переважно, металевого натрію, у полярному протонному розчиннику, такому як етанол, метанол, пропанол, переважно, н-пропанолі. Реакційну суміш перемішують протягом

ночі при 50-80 °С, переважно, при температурі утворення флегми розчинника.

У реакції 2 способу одержання А сполуку формули А-7 перетворюють у відповідну сполуку формули А-5, у якій R₁, n і z мають значення, зазначені вище, додаючи розчин R1-магнійброміду в ефірі до розчину А-7 в апротонному розчиннику, такому як ефір, при температурі від

10 приблизно -60 °С до приблизно -90 °С, переважно, приблизно -78 °С, протягом періоду часу від приблизно 1 години до приблизно 4 годин, переважно, приблизно 2 годин. З іншого боку, сполуку формули А-7 можна увести у взаємодію з R1-літієм і одержати сполуку формули А-5.

У реакції 3 способу одержання А сполуку формули А-5 перетворюють у відповідну сполуку формули А-4, у якій R₁, n і z мають значення, зазначені вище, обробляючи А-5 сильною кислотою, переважно, сірчаною кислотою, у присутності ацетонітрилу. Реакційну суміш перемішують протягом ночі при кімнатній температурі.

15 У реакції 4 способу одержання А сполуку формули А-4 перетворюють у відповідну сполуку формули А-3, у якій R₁, n і z мають значення, зазначені вище, обробляючи А-4 кислотою, переважно, хлористоводневою кислотою. Реакційну суміш перемішують при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом періоду часу від 18 годин до 72 годин, переважно, 24 годин, і підлугуюють до рН=8 шляхом обробки неорганічною основою у водному розчині, такому як гідроксид натрію.

У реакції 5 способу одержання А сполуку формули А-7 перетворюють у відповідну сполуку формули А-6, у якій R₁, n і z мають значення, зазначені вище, шляхом взаємодії А-7 із трифенілфосфонійлідом з утворенням відповідного алкену формули А-6. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі.

25 У реакції 6 способу одержання А сполуку формули А-6 перетворюють у відповідну сполуку формули А-3, у якій R₁, n і z мають значення, зазначені вище, відновлюючи А-6 воднем при тиску приблизно 1 атмосфера в присутності каталізатора, переважно, паладію на вугіллі, і полярного розчинника, такого як метанол, етанол або етилацетат. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом періоду часу від приблизно 2 годин до

приблизно 24 годин, переважно, приблизно 18 годин. Потім сполуку, отриману таким чином, обробляють основою, переважно, гідроксидом літію, у суміші розчинників, таких як тетрагідрофуран, метанол і вода, і одержують сполуку А-3. Реакційну суміш перемішують протягом ночі при кімнатній температурі.

У реакції 1 способу одержання В сполуку формули В-2 перетворюють у відповідну сполуку формули В-1, відновлюючи В-2 відновником, переважно, алюмогідридом літію, в апротонному розчиннику, такому як тетрагідрофуран. Реакційну суміш перемішують при температурі від 0 °С до кімнатної протягом періоду часу від приблизно 15 хвилин до приблизно 2 годин, переважно, приблизно 30 хвилин.

У реакції 1 способу одержання С сполуку С-4 перетворюють у відповідну сполуку формули С-3, у якій Х являє собою бром або хлор, відновлюючи С-4 бороновою кислотою в присутності каталізатора, переважно, дихлориду 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероценпаладію(II), і карбонату калію. Реакційну суміш опромінують мікрохвилями в суміші диметоксітану і води при температурі від приблизно 130 °С до приблизно 170 °С, переважно, приблизно 150 °С, протягом періоду часу від приблизно 15 хвилин до приблизно 1 години, переважно, приблизно 30 хвилин. З іншого боку, реакцію можна виконувати з використанням розчинника, такого як діоксан, при

перемішуванні протягом ночі при 100 °С при звичайному нагріванні.

У реакції 2 способу одержання С сполуку С-3 перетворюють у відповідну сполуку формули С-1, у якій f дорівнює 1-8, і А1, Х5 і А2 мають установлені вище значення, додаючи по краплях розчин етилмагнійброміду до суміші С-3 і ізопропоксиду титану в ефірі. Реакційну суміш перемішують при температурі від приблизно -50 °С до приблизно -90 °С, переважно, приблизно -70 °С. Отриману реакційну суміш нагрівають до приблизно 20 °С - приблизно 30 °С, переважно, приблизно 25 °С, і перемішують ще протягом періоду часу від приблизно 30 хвилин до

приблизно 2 годин, переважно, приблизно 1 години. Потім до суміші додають по краплях діетилефірат трифториду бору при температурі від приблизно 20 °С до приблизно 30 °С, переважно, приблизно 25 °С.

60 У реакції 3 способу одержання С сполуку С-3 перетворюють у відповідну сполуку формули

C-2, у якій A1, X5 і A2 мають установлені вище значення, спочатку перемішуючи суспензію хлориду церію(III) в апротонному розчиннику, такому як тетрагідрофуран, при кімнатній температурі протягом періоду часу від приблизно 30 хвилин до приблизно 2 годин, переважно, приблизно 1 годину. Отриману суспензію охолоджують до температури від приблизно -60 °C до приблизно -90 °C, переважно, приблизно -78 °C, і додають літйорганічну сполуку, переважно, метиллітій, у розчині в ефірі. Отриманий церйорганічний комплекс залишають на період часу від приблизно 30 хвилин до приблизно 2 годин, переважно, приблизно 1 годину, для формування, і потім додають C-3 в апротонному розчиннику, такому як тетрагідрофуран. Потім отриману реакційну суміш нагрівають до кімнатної температури і перемішують протягом періоду часу від приблизно 16 годин до приблизно 20 годин, переважно, приблизно 18 годин.

У реакції 1 способу одержання D сполуку D-5, у якій R являє собою CO₂Et або CN, і X являє собою бром або хлор, перетворюють у відповідну сполуку формули D-3 шляхом взаємодії D-5 з алкілдігалогенідом, таким як 1,2-диброметан. Потім сполуку, отриману таким чином, обробляють неорганічною основою, такою як гідроксид літію або гідроксид калію, у суміші розчинників, таких як тетрагідрофуран, метанол, гліколь і вода, і одержують сполуку D-3, у якій f дорівнює 1-8. Реакційну суміш перемішують протягом ночі при температурі від 25 °C до 130 °C. З іншого боку, для утворення відповідної сполуки формули D-3, у якій X являє собою X5-A2, D-5 необхідно спочатку увести у взаємодію відповідно до процедури, описаної вище в реакції 1 способу одержання C.

У реакції 2 способу одержання D сполуку D-3 перетворюють у відповідну сполуку формули D-1 шляхом взаємодії D-3 з основою, такою як дифенілфосфорилазид, в апротонному розчиннику, такому як толуол. Реакційну суміш нагрівають при температурі в інтервалі 80-110 °C, переважно, при 110 °C, протягом 15 хвилин - 1 години, переважно, 30 хвилин. Потім утворену в такий спосіб проміжну сполуку обробляють трет-бутиловим спиртом протягом ночі при 60-110 °C, переважно, при 90 °C. Потім утворений в такий спосіб карбамат перетворюють у відповідну сполуку формули D-1, у якій f дорівнює 1-8, шляхом обробки в кислому середовищі з використанням переважно трифтороцтової кислоти в дихлорметані при кімнатній температурі протягом періоду часу 30 хвилин - 5 годин, переважно, 2 години.

У реакції 3 способу одержання D сполуку D-5, у якій R являє собою CO₂Et або CN, і X являє собою бром або хлор, перетворюють у відповідну сполуку формули D-4 шляхом взаємодії D-5 з алкілгалогенідом, таким як MeI. Потім сполуку, отриману таким чином, обробляють неорганічною основою, такою як гідроксид літію або гідроксид калію, у суміші розчинників, таких як тетрагідрофуран, метанол, гліколь і вода, і одержують сполуку D-4. Реакційну суміш перемішують протягом ночі при температурі від 25 °C до 130 °C. З іншого боку, для утворення відповідної сполуки формули D-4, у якій X являє собою X5-A2, D-5 необхідно спочатку увести у взаємодію відповідно до процедури, описаної вище в реакції 1 способу одержання C.

У реакції 4 способу одержання D сполуку D-4 перетворюють у відповідну сполуку формули D-2 шляхом взаємодії D-4 з основою, такою як триетиламін і дифенілфосфорилазид, в апротонному розчиннику, такому як толуол. Реакційну суміш нагрівають при температурі в інтервалі 80-110 °C, переважно, при 110 °C, протягом 15 хвилин - 1 години, переважно, 30 хвилин. Потім утворену в такий спосіб проміжну сполуку обробляють трет-бутиловим спиртом протягом ночі при 60-110 °C, переважно, при 90 °C. Потім утворений в такий спосіб карбамат перетворюють у відповідну сполуку формули D-1 шляхом обробки в кислому середовищі з використанням переважно трифтороцтової кислоти в дихлорметані при кімнатній температурі протягом періоду часу 30 хвилин - 5 годин, переважно, 2 години.

У реакції 1 способу одержання E сполуку формули E-2, у якій X являє собою бромід або хлорид, перетворюють у відповідну сполуку формули E-1 шляхом взаємодії E-2 з метилмагнійбромідом в ефірі при температурі від приблизно -60 °C до приблизно -90 °C, переважно, приблизно -78 °C, протягом періоду часу від приблизно 30 хвилин до приблизно 3 годин, переважно, приблизно 2 години. З іншого боку, для утворення відповідної сполуки формули E-1, у якій X являє собою X5-A2, E-2 необхідно спочатку увести у взаємодію відповідно до процедури, обговорюваної вище при реакції 1 способу одержання C.

У реакції 2 способу одержання E сполуку формули E-1 перетворюють у відповідну сполуку формули D-2 шляхом обробки E-1 сильною кислотою, переважно, сірчаною кислотою, у присутності хлорацетонітрилу. Реакційну суміш перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Потім утворену в такий спосіб сполуку обробляють тіосечовиною у полярному протонному розчиннику, такому як етанол, протягом ночі при 80 °C з утворенням відповідної сполуки формули D-2. З іншого боку, E-1 обробляють азидом натрію і трифтороцтовою кислотою в апротонному розчиннику, такому як дихлорметан, при температурі в інтервалі від -10 °C до кімнатної температури, переважно, при 0 °C. Сполуку, яка утворилася таким чином,

відновлюють у присутності трифенілфосфіну в розчині в тетрагідрофурані і воді з утворенням відповідної сполуки формули D-2. Реакційну суміш перемішують при температурі в інтервалі 25-80 °С, переважно, при кімнатній температурі, протягом 2 годин - 24 годин, переважно, 18 годин.

У реакції 1 способу одержання F компонент арилборонат або арилборонову кислоту, карбонат натрію і каталізатор, такий як [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій(II), додають до розчину компонента арилгалогеніду в суміші 5:1 (об./об.) діоксан/вода (~0,15 M) або 5:1 (об./об.) N,N-диметилформамід. Суміш, що утворилася таким чином, нагрівають при температурі від приблизно 80 °С до приблизно 100 °С, переважно, при приблизно 90 °С, протягом періоду часу від 8 годин до приблизно 16 годин, переважно, приблизно 14 годин.

У реакції 2 способу одержання F сполуку формули X-X5-A2, що утворилася таким чином, перетворюють у відповідну сполуку формули EtO2CX3 × 3X4A1-X5-A2 шляхом (1) сполучення, каталізованого перехідним металом, або (2) реакції нуклеофільного ароматичного заміщення між арилгалогенідом і аміном.

У реакції 3 способу одержання F сполуки, що утворилася таким чином, формули X-X5-A2 перетворюють у відповідну сполуку формули EtO2CX3 × 3X4A1-X5-X' шляхом (1) сполучення, що каталізується перехідним металом, або (2) реакції нуклеофільного ароматичного заміщення між арилгалогенідом і аміном.

У реакції 4 способу одержання F компонент арилборонат або арилборонову кислоту, карбонат натрію і каталізатор, такий як [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій(II), додають до розчину компонента арилгалогеніду в суміші 5:1 (об./об.) діоксан/вода (~0,15 M) або 5:1 (об./об.) N,N-диметилформамід. Суміш, що утворилася таким чином, нагрівають при температурі від приблизно 80 °С до приблизно 100 °С, переважно, при приблизно 90 °С, протягом періоду часу від 8 годин до приблизно 16 годин, переважно, приблизно 14 годин.

У реакції 5 способу одержання F сполуку, що утворилася таким чином, формули EtO2CX3 × 3X4A1-X5-A2 перетворюють у відповідну сполуку формули F-1 реакцією гідролізу ефіру.

У реакції 1 способу одержання G сполуку формули X3 × 4A1-X5-X перетворюють у відповідну сполуку формули G-3, додаючи компонент арилборонат або арилборонову кислоту, карбонат натрію і каталізатор, такий як [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій(II), до розчину компонента арилгалогеніду в суміші 5:1 (об./об.) діоксан/вода (~0,15 M) або 5:1 (об./об.) N,N-диметилформамід. Суміш, що утворилася таким чином, нагрівають при температурі від приблизно 80 °С до приблизно 100 °С, переважно, при приблизно 90 °С, протягом періоду часу від 8 годин до приблизно 16 годин, переважно, приблизно 14 годин.

У реакції 2 способу одержання G сполуку формули G-3 перетворюють у відповідну сполуку формули G-1, охолоджуючи (0 °С) розчин компонента вторинного аміну і триетиламіну в метиленхлориді і додаючи метилхлорформіат. Потім реакційну суміш нагрівають до кімнатної температури і перемішують протягом періоду часу від 4 годин до приблизно 8 годин, переважно, приблизно 6 годин. Потім реакційний розчин промивають водним розчином бікарбонату натрію і розсоллом, сушать (Na₂SO₄) і концентрують. Сирий, без очищення, метилкарбомат використовують на наступній стадії. До розчину такої проміжної сполуки в толуолі додають, по порядку, активовані молекулярні сита 4Å, спиртовий компонент і гідрид натрію. Реакційну суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом ночі, фільтрують і концентрують.

У реакції 2 способу одержання G сполуку формули G-3 перетворюють у відповідну сполуку формули G-2, додаючи тіофосген у толуолі до розчину амінного компонента в хлороформі. Реакційну суміш перемішують протягом періоду часу від приблизно 1 години до приблизно 4 годин, переважно, 2 години, і потім концентрують. Залишок розчиняють у хлороформі і охолоджують (0 °С). При перемішуванні додають по порядку другий амінний компонент і триетиламін (2 еквіваленти). Реакційну суміш перемішують протягом ночі при кімнатній температурі і потім концентрують.

У реакції 1 на схемі 1 сполуку формули A-1 або A-2 перетворюють у відповідні сполуки формули II, у яких f дорівнює 1-8, або III, відповідно, додаючи трифосген до суспензії C-1 або C-2 і триетиламіну в апротонному розчиннику, такому як тетрагідрофуран. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом періоду часу від приблизно 5 хвилин до приблизно 20 хвилин, переважно, приблизно 15 хвилин, і додають невелику кількість ефіру. Сіль триетиламонію, що утворилася, відфільтровують. Окремо до суспензії A-1 або A-2, при цьому X являє собою OH або NH, в апротонному розчиннику, такому як тетрагідрофуран, додають гідрид натрію при 0 °С або при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом періоду часу від приблизно 5 хвилин до приблизно 20 хвилин, переважно, приблизно 15 хвилин, і по краплях додають розчин у тетрагідрофурані/ефірі отриманого вище ізоціанату. З іншого боку, сполуки формули II і III можуть утворитися при взаємодії сполук D3 або D4 з A-1 і A-2 у присутності основи, такої як триетиламін і

дифенілфосфорилазид, в апротонному розчиннику, такому як толуол, як описано в процедурі, обговорюваній вище при реакції 4 способу одержання D.

У реакції 1 на схемі 2 сполуки формули A-1, A-2 або B-1 перетворюють у відповідні сполуки формул IV, V, VI і VII, у яких f дорівнює 1-8, відповідно, додаючи трифосген до суспензії C-1, C-2, D-1 або D-2 і триетиламіну в апротонному розчиннику, такому як тетрагідрофуран або толуол. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом періоду часу від приблизно 5 хвилин до приблизно 20 хвилин, переважно, приблизно 15 хвилин, і додають невелику кількість ефіру. Потім A-1 або A-2, у яких X являє собою NH, додають до розчину отриманого вище ізоціанату, і реакційну суміш перемішують при температурі в інтервалі 25-100 °C, переважно, при кімнатній температурі, протягом періоду часу від приблизно 2 годин до 24 годин, переважно, приблизно 18 годин.

У реакції 1 на схемі 3 сполуку формули A-3 перетворюють у відповідні сполуки формули VIII, у яких f дорівнює 1-8, і IX, відповідно, шляхом взаємодії A3 із C-1, C-2, D-1 або D-2 через пептидне сполучення з використанням карбодіімідного агента сполучення, такого як 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіімід, і 1-гідроксибензотриазолу або гексафторфосфату 2-(1H-7-азабензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію у розчиннику, такому як тетрагідрофуран або диметилформамід. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі.

У реакції 1 на схемі 4 сполуку формули A-2 перетворюють у відповідну сполуку формули XI шляхом взаємодії, через амідне сполучення, сполуки формули A-2 і сполуки формули F-1. Конкретно, до розчину компонента первинного аміну в хлороформі додають 4-диметиламінопіридин (0,1 еквівалента) і ди-трет-бутилдикарбонат. Суміш перемішують протягом 1 години, і потім додають компонент вторинний амін, і суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом ночі.

У реакції 1 на схемі 4 сполуку формули A-2 із захисною трет-бутоксикарбонільною групою перетворюють у відповідну сполуку формули XI шляхом взаємодії, через реакцію конденсації, сполуки формули A-2 і сполуки формули G-3. Конкретно, до розчину компонента первинного аміну в хлороформі (концентрація ~0,1 М) додають 4-диметиламінопіридин і ди-трет-бутилдикарбонат. Суміш перемішують протягом 1 години, і потім додають компонент вторинний амін, і суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом ночі.

У реакції 1 на схемі 4 сполуку формули A-1 перетворюють у відповідну сполуку формули XI шляхом взаємодії, через реакцію ацилювання, сполуки формули A-1 і сполуки формули G-1, охолоджуючи (0 °C) розчин компонента вторинного аміну і триетиламіну в метилхлориді і додаючи метилхлорформіат. Потім реакційну суміш нагрівають до кімнатної температури і перемішують протягом періоду часу від приблизно 4 годин до приблизно 8 годин, переважно, приблизно 6 годин. Потім реакційний розчин промивають водним розчином бікарбонату натрію і розсоллом, сушать (Na₂SO₄) і концентрують. Сирий метилкарбамат, без очищення, використовують на наступній стадії. До розчину такої проміжної сполуки в толуолі додають, по порядку, активовані молекулярні сита 4Å, спиртовий компонент і гідрид натрію. Реакційну суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом ночі, фільтрують і концентрують.

У реакції 1 на схемі 4 сполуку формули A-2 перетворюють у відповідну сполуку формули XI шляхом взаємодії, через реакцію ацилювання, сполуки формули A-2 і сполуки формули G-2, додаючи тіофосген у толуолі до розчину амінного компонента в хлороформі. Реакційну суміш перемішують протягом періоду часу від приблизно 1 години до приблизно 4 годин, переважно, 2 години, і потім концентрують. Залишок розчиняють у хлороформі і охолоджують (0 °C). При перемішуванні додають по порядку компонентів вторинний амін і триетиламін (2 еквіваленти). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі і потім концентрують.

Хоча тепер будуть описуватися конкретні втілення даного розкриття зі звертанням до способів одержання і схем, варто представляти, що такі втілення є тільки прикладами і тільки пояснювальними тільки невеликого числа багатьох можливих конкретних утілень, що можуть представляти застосування принципів даного розкриття. Різні зміни і модифікації будуть очевидні для фахівців у даній галузі техніки, що одержали перевагу даного розкриття, і передбачається, відповідають суті й об'єму даного розкриття, як установлені також у прикладеній формулі винаходу.

Якщо не зазначене інше, усі технічні і наукові терміни, використовувані в даному описі, мають такі значення, що їм звичайно надаються фахівцями в даній галузі техніки, до яких належить дане розкриття. Хоча на практиці або при випробуванні можуть використовуватися інші сполуки або методи, деякі переважні методи описуються тепер у контексті описаних далі способів одержання і схем.

Усі фармацевтично прийнятні солі, проліки, таутомери, гідрати і сольвати сполук, розкритих у даному описі, також входять в об'єм даного розкриття.

Розкриті в даному описі сполуки, які є основними по природі, звичайно здатні утворювати множину різних солей з різними неорганічними і/або органічними кислотами. Хоча такі солі звичайно є фармацевтично прийнятними для уведення тваринам і людям, на практиці часто бажано спочатку виділити сполуку з реакційної суміші у вигляді фармацевтично неприйнятної солі і потім просто перетворити останню знову у вільну основу шляхом обробки лужним реагентом і потім перетворити вільну основу у фармацевтично прийнятну сіль приєднання кислоти. Солі приєднання кислот основних сполук можна легко одержати з використанням звичайних методів, наприклад, шляхом обробки основної сполуки, по суті, еквівалентною кількістю вибраної неорганічної або органічної кислоти у водному розчинювальному середовищі або в придатному органічному розчиннику, такому як, наприклад, метанол і етанол. Після обережного випарювання розчинника одержують потрібну тверду сіль.

Кислоти, які можна використовувати для одержання фармацевтично прийнятних солей приєднання кислот основних сполук, є кислотами, що можуть утворювати нетоксичні солі приєднання кислот, тобто, солі, що містять фармацевтично прийнятні аніони, такі як солі хлорид, бромід, йодид, нітрат, сульфат або бісульфат, фосфат або кислий фосфат, ацетат, лактат, цитрат або кислий цитрат, тарtrat або бітарtrat, сукцинат, малеат, фумарат, глюконат, сахарат, бензоат, метансульфонат і памоат [тобто, 1,1'-метиленбіс(2-гідрокси-3-нафтоат)].

Сполуки, розкриті в даному описі, які є кислотними по природі, наприклад, містять COOH або тетразольну групу, як правило, здатні утворювати множину різних солей з різними неорганічними і/або органічними основами. Хоча такі солі звичайно є фармацевтично прийнятними для уведення тваринам і людям, на практиці часто бажано спочатку виділити сполуку з реакційної суміші у вигляді фармацевтично неприйнятної солі і потім просто перетворити останню знову у вільну кислоту шляхом обробки кислотним реагентом і потім перетворити вільну кислоту у фармацевтично прийнятну сіль приєднання основи. Такі солі приєднання основ кислотних сполук можна легко одержати з використанням звичайних методів, наприклад, шляхом обробки відповідних кислотних сполук водним розчином, що містить потрібні фармакологічно прийнятні катіони, і потім упарюючи отриманий розчин досуха, переважно, при зниженому тиску. З іншого боку, їх також можна одержати шляхом змішування розчинів у нижчих спиртах кислотних сполук і алкоксиду потрібного лужного металу, і потім упарюючи отриманий розчин досуха таким же способом, як колись. У будь-якому випадку переважно використовувати стехіометричні кількості реагентів для того, щоб забезпечити повноту реакції і максимальний вихід продукту реакції потрібної твердої солі.

Основи, які можна використовувати для одержання фармацевтично прийнятних солей приєднання основ кислотних сполук, є основами, що можуть утворювати нетоксичні солі приєднання основ, тобто, солі, що містять фармакологічно прийнятні катіони, такі як катіони лужних металів (наприклад, калію і натрію), як катіони лужноземельних металів (наприклад, кальцію і магнію), амонієві й інші водорозчинні солі приєднання амінів, таких як N-метилглюкамін (меглумін), нижчого алканоламонію і інших таких основ з органічних амінів.

Мічені ізотопами сполуки також входять в об'єм даного розкриття. Використовуваний у даному описі термін "мічена ізотопами сполука" стосується розкритої в даному описі сполуки, включаючи фармацевтичні солі і проліки кожної з описаних у даному описі, у якій один або декілька атомів замінені атомом, що має атомну масу або масове число, що відрізняється від атомної маси або масового числа, що звичайно зустрічаються в природі. Приклади ізоотопів, що можуть бути введені в сполуки, розкриті в даному описі, включають ізоотопи водню, вуглецю, азоту, кисню, фосфору, фтору і хлору, такі як ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F і ^{36}Cl , відповідно.

Мічені ізотопами сполуки, розкриті в даному описі, можуть застосовуватися в аналізах розподілу лікарського засобу і/або субстрату в тканинах. Мічені тритієм (^3H) і вуглецем-14 (^{14}C) сполуки є особливо переважними через простоту їхнього одержання і виявлення. Крім того, заміна більш важкими ізотопами, такими як дейтерій (^2H), може додати деякі терапевтичні переваги, що є результатом більшої метаболічної стійкості, наприклад, підвищеного часу напівжиття *in vivo*, або знижених вимог по дозуванню, і отже, можуть бути переважними в деяких обставинах. Мічені ізотопами сполуки, розкриті в даному описі, включаючи їх фармацевтично солі і проліки, можна одержати будь-якими способами, відомими в техніці.

Стереоізомери (наприклад, цис- і транс-ізомери) і всі оптичні ізомери сполуки, розкритої в даному описі (наприклад, R- і S-енантіомери), а також рацемічні, діастереомерні й інші суміші таких ізомерів входять в об'єм даного розкриття.

Сполуки, солі, проліки, гідрати і сольвати, розкриті в даному описі, можуть існувати в декількох таутомерних формах, включаючи енольну і імінну форму, і кето- і енамінну форму і геометричні ізомери і їхні суміші. Таутомери існують у вигляді сумішей сукупності таутомерів у

розчині. У твердій формі звичайно переважає один таутомер. Навіть якщо може бути розкритий один таутомер, в об'єм даного розкриття входять усі таутомери.

Атропізомери також входять в об'єм даного розкриття. До атропізомерів належать сполуки, які можна розділити на ротаційно обмежені ізомери.

Дане розкриття також стосується фармацевтичних композицій, що включають, щонайменше, один фармацевтично прийнятний носій. Фармацевтично прийнятний носій може являти собою будь-який такий носій, відомий у техніці, включаючи носії, описані, наприклад, у Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co. (A.R. Gennaro edit., 1985). Фармацевтичні композиції сполук, розкритих у даному описі, можна одержати звичайними способами, відомими в техніці, включаючи, наприклад, змішування, щонайменше, однієї розкритої в даному описі сполуки з фармацевтично прийнятним носієм.

Фармацевтичні композиції, розкриті в даному описі, можна застосовувати для тварини або людини. Так, сполуку, розкриту в даному описі, можна ввести в препарат у вигляді фармацевтичної композиції для перорального, трансбукального, парентерального (наприклад, внутрішньовенного, внутрішньом'язового або підшкірного), місцевого, ректального або інтраназального введення або у формі, що підходить для введення шляхом інгаляції або інсуфляції. Сполуки, розкриті в даному описі, також можна ввести в препарати для пролонгованої доставки відповідно до методів, добре відомих фахівцям у даній галузі техніки. Приклади таких препаратів можна знайти в патентах Сполучених Штатів Америки 3119742, 3492397, 3538214, 4060598 і 4173626.

Для перорального введення фармацевтична композиція може приймати форму, наприклад, таблетки або капсули, отриманих звичайними способами, що включають фармацевтично прийнятний(і) ексципієнт(и), такі як зв'язувальна речовина (наприклад, прежелатинізований кукурудзяний крохмаль, полівінілпіролідон або гідроксипропілметилцелюлоза); наповнювач (наприклад, лактоза, мікрокристалічна целюлоза або фосфат кальцію); мастильна речовина (наприклад, стеарат магнію, тальк або діоксид кремнію); дезінтегратор (наприклад, картопляний крохмаль або натрійкрохмальгліколят) і/або змочувальна речовина (наприклад, лаурилсульфат натрію). На таблетки може бути нанесене покриття способами, відомими в техніці. Рідкі препарати для перорального введення можуть приймати форму, наприклад, розчину, сиропу або суспензії, або вони можуть бути представлені у вигляді сухого продукту для відновлення водою або іншим придатним середовищем перед застосуванням. Такі рідкі препарати можна одержати звичайними способами з додаванням фармацевтично прийнятної(их) добавки(добавок), такої(их) як суспендуєча речовина (наприклад, сорбітний сироп, метилцелюлоза або гідровані їстівні жири); емульгатор (наприклад, лецитин або аравійська камедь); неводне середовище (наприклад, мигдальна олія, маслянисті складні ефіри або етиловий спирт) і/або консервант (наприклад, метил- або пропіл-п-гідроксибензоати або сорбінова кислота).

Для трансбукального введення композиція може приймати форму таблеток або пастилок, отриманих звичайним способом.

Сполуки, розкриті в даному описі, можуть бути введені в препарати для парентерального введення шляхом ін'єкції, включаючи використання звичайних методів катеризації або інфузії.

Препарати для ін'єкції можуть бути представлені в стандартній лікарській формі, наприклад, у ампулах або у багатодозових контейнерах, з доданим консервантом. Композиції можуть приймати такі форми, як суспензії, розчини або емульсії в масляних або водних середовищах, і можуть містити засіб, який входить до складу, такий як суспендуєча речовина, стабілізатор і/або диспергуєча речовина, відома фахівцям у даній галузі техніки. З іншого боку, активний інгредієнт може знаходитися у формі порошку для відновлення перед застосуванням придатним середовищем, наприклад, стерильною апірогенною водою.

Для місцевого введення сполука, розкрита в даному описі, може входити до складу мазі або крему.

Сполуки, розкриті в даному описі, можуть бути введені в ректальні композиції, такі як супозиторії або утримуючі клізми, наприклад, що містять звичайні для супозиторіїв основи, такі як масло какао або інші гліцериди.

Для інтраназального введення або введення інгаляцією, сполуки, розкриті в даному описі, можуть бути доставлені звичайно у формі розчину або суспензії з ємності з розпиленням насосом, що здавлюється або накачується пацієнтом, або у вигляді аерозольного спрею з контейнера під тиском або небулайзера, з використанням придатного пропеленту, наприклад, дихлордифторметану, трихлорфторметану, дихлортетрафторетану, діоксиду вуглецю або іншого придатного газу. У випадку стиснутого аерозолю стандартна доза може бути визначена шляхом надання клапана для доставки відміряної кількості. Контейнер під тиском або

небулайзер може містити розчин або суспензію сполуки, розкритої в даному описі. Капсули і картриджі (виготовлені, наприклад, з желатину) для використання в інгаляторі або інсуфляторі можуть містити порошкову суміш сполуки, розкритої в даному описі, і придатної основи порошку, такої як лактоза або крохмаль.

5 Передбачувана доза сполуки, розкритої в даному описі, для перорального, парентерального або трансбукального введення середній дорослій людині для лікування або попередження ТРО-спорідненого хворобливого стану становить від приблизно 0,1 мг до приблизно 2000 мг. У деяких втіленнях передбачувана доза становить від приблизно 0,1 мг до приблизно 200 мг активного інгредієнта на стандартну дозу. Незалежно від кількості передбачуваної дози введення сполуки може відбуватися, наприклад, 1-4 рази на день.

10 Аерозольні препарати для лікування або попередження станів, згаданих вище, для середньої дорослої людини переважно встановлюються таким чином, що кожна відміряна доза або "пуфф" аерозолі містить від приблизно 20 мг до приблизно 10000 мг, переважно, від приблизно 20 мг до приблизно 1000 мг сполуки, розкритої в даному описі. Загальна добова доза аерозолі буде знаходитися в інтервалі від приблизно 100 мг до приблизно 100 мг. У деяких втіленнях загальна добова доза аерозолі, як правило, буде знаходитися в інтервалі від приблизно 100 мг до приблизно 10 мг. Уведення може здійснюватися кілька разів на добу, наприклад, 2, 3, 4 або 8 разів, при подачі щораз 1, 2 або 3 доз.

20 Аерозольні комбіновані препарати для лікування або попередження станів, згаданих вище, для середньої дорослої людини переважно встановлюються таким чином, що кожна відміряна доза або "пуфф" аерозолі містить від приблизно 0,01 мг до приблизно 1000 мг комбінації, що включає сполуку, розкриту в даному описі. У деяких втіленнях кожна відміряна доза або "пуфф" аерозолі містить від приблизно 0,01 мг до приблизно 100 мг комбінації, що включає сполуку, розкриту в даному описі. У деяких втіленнях кожна відміряна доза або "пуфф" аерозолі містить від приблизно 1 мг до приблизно 10 мг комбінації, що включає сполуку, розкриту в даному описі. Уведення може здійснюватися кілька разів на добу, наприклад, 2, 3, 4 або 8 разів, при подачі щораз 1, 2 або 3 доз.

30 Фармацевтичні композиції і способи лікування або попередження, що включають введення проліків, щонайменше, однієї сполуки, розкритої в даному описі, також входять в об'єм даного розкриття.

Аналізи на глюкозилцерамід-синтазу

35 Інгібування активності глюкозилцерамід-синтази можна виміряти за допомогою одного або декількох аналізів. Перший аналіз являє собою мікросомний аналіз, який безпосередньо вимірює конверсію цераміду в глюкозилцерамід методом ВЕРХ. Мікросоми є джерелом активності глюкозилцерамід-синтази в мікросомному аналізі. Другий аналіз є клітинним фенотиповим аналізом, що контролює експресію на клітинній поверхні ліпиду GM3 даун-регуляції методом антитілоопосередковуваної імуофлуоресценції. Конкретні протоколи приводяться нижче.

40 Мікросомний аналіз активності глюкозилцерамід-синтази. Ферментний аналіз з використанням мікросом як джерела активності глюкозилцерамід-синтази. Флуоресцентний церамідний субстрат доставляють до мембранозв'язаного ферменту у вигляді комплексу з альбуміном. Після реакції церамід і глюкозилцерамід розділяють і визначають кількісно ВЕРХ з оберненою фазою з детекцією флуоресценції. Ферментативну активність оцінюють з використанням флуоресцентного міченого субстрату і мікросом як джерела активності глюкозилцерамід-синтази. Одержують комплекс C₆NBD-церамід з альбуміном для доставки до мікросомів, які виділені відповідно до процедури, описаної нижче. Кінцева концентрація C₆NBD-цераміду у вихідній суміші 0,5 мМ; кінцева концентрація BSA становить 0,5 мМ.

Розділення і кількісне визначення субстрату і продукту (глюкозилцераміду) досягають ВЕРХ з оберненою фазою з детекцією флуоресценції.

50 Процедура

Одержання мікросом із клітин меланоми людини A375

55 Мікросоми виділяють із клітин меланоми людини A375. Вісім-десять мільйонів клітин збирають трипсинізацією і промивають охолодженим на льоді PBS. Клітини ресуспендують в охолодженому на льоді буфері для лізису, що містить інгібітори протеаз. Клітинний лізат обробляють ультразвуком на льоді з використанням зондового ультразвукового дезінтегратора. Після обробки ультразвуком клітинний лізат відділяють від дебрису центрифугуванням при 10000 g протягом 10 хвилин при 4 °C. Супернатант видаляють і очищають додатковим центрифугуванням при 100000 g протягом 1 години при 4 °C. Потім осад ресуспендують у буфері для лізису, розділяють на аліквати і зберігають при -80 °C до використання.

60 Аналіз на глюкозилцерамід-синтазу

Для того, щоб визначити інгібування глюкозилцерамід-синтази, субстрати в 2х їх Km (флуоресцентний церамід і UDP-глюкоза, 3 мкМ і 4 мкМ, відповідно) і мікросоми (розведення 1:50) об'єднують 1:1 і інкубують при кімнатній температурі протягом 1 години в темряві на планшетному шейкері. Реакцію зупиняють, додаючи 150 мкл 100 мкМ цераміду C₈ у 50 % водн. ізопропанолі; 10 мкл кінцевої суміші аналізують ВЕРХ (з детектором флуоресценції). Здійснюють рух рухомої фази 1 % мурашиної кислоти в 81 % метанолу, 19 % води зі швидкістю потоку 0,5 мл/хв. Флуоресценцію детектують з $\lambda_{\text{ex}} = 470$ нм і $\lambda_{\text{em}} = 530$ нм. У таких умовах NBD C₆ GluCer має час утримування приблизно 1,7 хв., NBD C₆ Cer елюється з колонки через приблизно 2,1 хв. Обидва піки відділяють один від одного і базової лінії й інтегрують автоматично за допомогою програми для ВЕРХ. Відсоток конверсії субстрату в продукт використовують для відліку для перевірки інгібіторів.

Твердофазний імунофлуоресцентний аналіз (FLISA) GM3. Це фенотиповий аналіз, при якому вимірюють експресію GM3 у кон'югації з життєздатністю клітин В16 або С32 після обробки сполуками. Експресію GM3 на поверхні клітин визначають антитілоопосередковану флуоресценцією, і оцінюють життєздатність у кожній клітині.

Процедура

Сполуки розводять у середовищах і вносять у 384-ямкові планшети в ДМСО. Клітини В16 і С32 аналізують при щільності 20000 клітин/мл, відповідно, на ямку. Кожна титраційна крива містить 10 точок, у яких аналіз проводять двічі в кожному випробуванні. Планшети інкубують протягом 48 годин при 37 °C, 5 % C₂, і потім промивають один раз TBS. У кожному ямку додають антитіла проти GM3, і потім планшети інкубують ще протягом однієї години при кімнатній температурі. Потім планшети промивають двічі і інкубують ще протягом години з міченими вторинними антитілами. Після останньої інкубації планшети промивають двічі, і детектують флуоресценцію на флуоресцентному планшет-рідері при $\lambda_{\text{ex}} = 464/20$ нм і $\lambda_{\text{em}} = 657$ нм. Після визначення флуоресценції GM3 оцінюють життєздатність клітин з використанням аналізу ATPlite (Perkin Elmer) відповідно до інструкцій виготовлювача.

Результати аналізу

Окремі результати аналізів деяких прикладів сполук у таких аналізах приводяться в таблиці 1. Результати мікросомного аналізу виражені як "GCS IC₅₀", що представляє концентрацію сполуки, яка викликає 50 % інгібування активності глюкозилцерамід-синтази. Результати клітинних аналізів (виконаних на двох різних клітинних системах, тобто, клітинах меланоми миші В16 або меланоми людини С32) виражені як "GM3 В16 IC₅₀" або "GM3 С32 IC₅₀" для аналізу з В16 і аналізу з С32, відповідно. Такі результати представляють концентрацію сполуки, що викликає 50 % інгібування експресії GM3 на поверхні клітин.

Інгібування глюкозилцерамід-синтази на моделі полікістозу нирок

Миші, гомозиготні для мутації Nek8jck, виявляють полікістоз нирок ("миші jck"). Гістологія показує, що деякі 3-денні дитинчата гетерозиготних батьків мають невеликі окремі кісти, обкреслені кубоподібними епітеліальними клітинами, і 15-денні дитинчата мають кісти, обкреслені сплосченим епітелієм. Захворювання прогресує, але не виявляється пальпацією нирок до, щонайменше, 4-5 тижневого віку. Гомозиготи як правило залишаються активними майже до самої смерті і звичайно вмирають у віці від 20 до 25 тижнів. Гомозиготні самки є фертильними, але згодом не піклуються про свій приплід; гомозиготні самці є фертильними, але повідомляється, що фертильність знижується у віці після 15 тижнів. Не виявлено гістологічних аномальностей у печінці, селезінці або підшлунковій залозі (Atala et al., 1993).

Для того, щоб оцінити дію інгібітору GCS на полікістоз, сполуку, яка становить інтерес, можна ввести в корм миші jck у кількості однієї або двох доз. Уведення сполуки можна починати в будь-який час після народження, наприклад, починати введення при віці від 3 до 4 тижнів, і можна продовжувати так довго, як це потрібно. Дію сполуки на фенотип захворювання можна оцінити, вимірюючи масу тіла, азот сечовини крові ("BUN") і сироватковий GL1 під час фази життя. Додаткову дію на масу нирок/тіла (K/BW), об'єм кісти, BUN, нирковий GL1 і сироватковий GL1 можна виміряти наприкінці життя при закінченні дослідження.

Інгібування глюкозилцерамід-синтази на мишачій моделі хвороби Фабрі

Можна спланувати дослідження для оцінки того, чи можна інгібуванням субстрату (тобто, "терапією зменшення субстрату" або "SRT") з використанням сполук за винаходом зменшити накопичення матеріалу, що зберігається, глоботриаозилцераміду (Gb3) і лізоглоботриаозилцераміду (лізо-Gb3). Мишачу модель хвороби Фабрі можна використовувати для оцінки терапії зменшення субстрату (SRT) зі сполуками інгібіторами GCS при зменшенні рівнів як Gb3, так і лізо-Gb3 у плазмі, нирках і сечі мишей Фабрі. Нещодавно припустили, що лізо-Gb3 у сечі може являти собою надійний біомаркер клінічної релевантності для хвороби Фабрі (Aerts et al., PNAS USA, 105: 2812-2817 (2008); і Auray-Blais et al., Clin. Chem. Acta, 411:

1906-1914 (2010)). Метаболічне походження лізо-Gb3 невідоме і можливо це може бути або деацитування Gb3 або анаболічний синтез із глюкозилсфінгозину.

На фігурі 1 чорні стрілки показують продемонстровані шляхи, сірі стрілки - передбачувані шляхи. Відомо, що ферментна замісна терапія руйнує як Gb3, так і лізо-Gb3. Відповідно, SRT з використанням інгібітору GCS може бути найбільш ефективним при обмеженні накопичення лізо-Gb3, якщо лізо-Gb3 генерується переважно через деацитування Gb3-GCS-залежний шлях. Такі експерименти можна використовувати для демонстрації того, що SRT з використанням інгібіторів GCS на мишачій моделі хвороби Фабрі знижує як Gb3, так і лізо-Gb3, що є підтримкою для використання сполук за винаходом як життєздатних терапевтичних опцій для пацієнтів із хвороб Фабрі.

Експериментальна частина

Використовують або слідує декільком підходам для лікування LSD, більшість з яких зосереджено на ферментній замісній терапії для застосування тільки при усуненні захворювання. Багато схвалених ферментних замісних терапій для лікування LSD комерційно доступні (наприклад, міозим® у випадку хвороби Помпе, альдуразим® у випадку мукополісахаридозу I, церезим® у випадку хвороби Гоше і фабразим® у випадку хвороби Фабрі). Крім того, автори винаходу ідентифікували ряд малих молекул для застосування тільки при лікуванні LSD. Терапевтичні методи за винаходом, описані в даному описі, пропонують варіанти лікування для практикуючих лікарів, звернені до усунення різних лізосомних хвороб накопичення, що описано докладно нижче.

У деяких аспектах винаходу сполуки за даним винаходом можна використовувати для лікування хвороби обміну речовин, такої як лізосомна хвороба накопичення (LSD), або однією або у вигляді комбінованої терапії з ферментною замісною терапією. В інших аспектах винаходу сполуки за даним винаходом можна використовувати для інгібування або зменшення активності GCS у суб'єкта з діагнозом хвороби обміну речовин, такої як LSD, або однієї або у вигляді комбінованої терапії з ферментною замісною терапією. В інших аспектах винаходу сполуки за даним винаходом можна використовувати для зменшення і/або інгібування накопичення матеріалу, що зберігається (наприклад, лізосомного субстрату), у суб'єкта з діагнозом хвороби обміну речовин, такої як LSD. У деяких втіленнях вищевказаних аспектів LSD являє собою хворобу Гоше (типу 1, типу 2 або типи 3), Фабрі, G_{M1} -гангліозидоз або G_{M2} -гангліозидоз (наприклад, недостатність активатора $GM2$, хвороба Тея-Сакса і Сандхоффа). У таблиці 1 приводиться ряд LSD і ідентифікуються відповідні відсутні ферменти, які можна використовувати як ERT у вищевказаних аспектах винаходу.

В інших випадках може знадобитися SMT для пацієнта, стан якого вимагає зниження субстратів у головному мозку, і таким чином, його не можна лікувати системним введенням ERT. У той час як пряме інтрацереброваскулярне або інтратекальне введення може зменшити рівні субстрату в головному мозку, системне введення ERT не сприймається у випадку LSD із залученням центральної нервової системи (ЦНС) через її нездатність перейти гематоенцефалічний бар'єр (BBB), і SMT може чинити сприятливу дію на пацієнтів із залишковою ферментативною активністю в ЦНС.

Згідно із даним винаходом SMT надають пацієнту для лікування раку і/або хвороби обміну речовин, такої як лізосомна хвороба накопичення. SMT може включати одну або декілька малих молекул. SMT включає введення пацієнту сполук за даним винаходом. У певних втіленнях сполука являє собою (S)-хінуклідин-3-іл(2-(2-(4-фторфеніл)тіазол-4-іл)пропан-2-іл)карбамат або хінуклідин-3-іл(2-(4'-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)пропан-2-іл)карбамат або їхні комбінації.

У деяких втіленнях сполуки за винаходом, такі як (S)-хінуклідин-3-іл(2-(2-(4-фторфеніл)тіазол-4-іл)пропан-2-іл)карбамат і хінуклідин-3-іл(2-(4'-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)пропан-2-іл)карбамат, можна використовувати для лікування практично будь-якої хвороби накопичення, що є результатом порушення шляху глікосфінголідів (наприклад, хвороби Гоше (типу 1, типу 2 або типи 3), Фабрі, G_{M1} -гангліозидоза або G_{M2} -гангліозидоза (наприклад, недостатності активатора $GM2$, хвороби Тея-Сакса і хвороби Сандхоффа)). В особливо переважному втіленні (S)-хінуклідин-3-іл(2-(2-(4-фторфеніл)тіазол-4-іл)пропан-2-іл)карбамат або його фармацевтично прийнятну сіль або проліки використовують для інгібування і/або зменшення накопичення Gb3 і/або лізо-Gb3 у пацієнта з хворобою Фабрі або однією або у вигляді комбінованої терапії з ферментною замісною терапією (див. приклади). У переважному втіленні ферментна замісна терапія включає введення альфа-галактозидази А пацієнту з хворобою Фабрі. Дійсно, нижче в прикладах показано, що на мишачій моделі хвороби Фабрі інгібітор GCS за винаходом ефективно зменшує накопичення Gb3 і лізо-Gb3, підтримуючи в такий спосіб його застосування як життєздатний підхід для лікування хвороби Фабрі. Більше того, дані по комбінованій терапії *in vivo*, приведені в прикладах, рішуче припускають, що комбінований

терапевтичний підхід може бути як адитивним, так і комплементарним.

У деяких втіленнях сполуки за винаходом, такі як (S)-хінуклідин-3-іл(2-(2-(4-фторфеніл)тіазол-4-іл)пропан-2-іл)карбамат і хінуклідин-3-іл(2-(4'-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)пропан-2-іл)карбамат, можна використовувати для зменшення рівня GluCer або GluSph у головному мозку суб'єкта з діагнозом нейропатичної хвороби Гоше або одні або в комбінації з ERT (наприклад, уведенням глюкоцереброзидази).

Схеми лікування компонентом терапії за допомогою малих молекул у комбінованій терапії за винаходом, як правило, визначаються фахівцем і, як очікується, істотно змінюються залежно від певної хвороби накопичення, від якої лікують, і клінічного статусу певного хворого. Загальні принципи визначення схеми лікування для даної SMT за винаходом для лікування будь-якої хвороби накопичення добре відомі фахівцям у даній галузі техніки. Посібник зі схем лікування можна одержати з будь-якого з багатьох добре відомих літературних джерел в галузі даної теми. Також посібник доступний, серед іншого, з огляду конкретних посилань, цитованих у даному описі. У деяких втіленнях такі дозування можуть коливатися від приблизно 0,5 мг/кг до приблизно 300 мг/кг, переважно, від приблизно 5 мг/кг до приблизно 60 мг/кг (наприклад, становлять 5 мг/кг, 10 мг/кг, 15 мг/кг, 20 мг/кг, 25 мг/кг, 30 мг/кг, 35 мг/кг, 40 мг/кг, 45 мг/кг, 50 мг/кг, 55 мг/кг і 60 мг/кг) при інтраперитонеальному, пероральному або рівноцінному введенні від одного до п'яти разів на добу. Такі дозування можуть коливатися від приблизно 5 мг/кг до приблизно 5 г/кг, переважно, від приблизно 10 мг/кг до приблизно 1 г/кг при пероральному, інтраперитонеальному або рівноцінному введенні від одного до п'яти разів на добу. В одному втіленні дози коливаються від приблизно 10 мг/добу до приблизно 500 мг/добу (наприклад, складають 10 мг/добу, 20 мг/добу, 30 мг/добу, 40 мг/добу, 50 мг/добу, 60 мг/добу, 70 мг/добу, 80 мг/добу, 90 мг/добу, 100 мг/добу, 110 мг/добу, 120 мг/добу, 130 мг/добу, 140 мг/добу, 150 мг/добу, 160 мг/добу, 170 мг/добу, 180 мг/добу, 190 мг/добу, 200 мг/добу, 210 мг/добу, 220 мг/добу, 230 мг/добу, 240 мг/добу, 250 мг/добу, 260 мг/добу, 270 мг/добу, 280 мг/добу, 290 мг/добу, 300 мг/добу). Особливо переважна пероральна доза коливається від приблизно 50 мг до приблизно 100 мг, при цьому дозу вводять двічі на день. Особливо переважний інтервал пероральних доз для сполуки за даним винаходом становить від приблизно 5 мг/кг/добу до приблизно 600 мг/кг/добу. Зокрема, інтервал пероральних доз для сполуки за даним винаходом становить від приблизно 1 мг/кг/добу до приблизно 120 мг/кг/добу, наприклад, 1 мг/кг/добу, 5 мг/кг/добу, 10 мг/кг/добу, 15 мг/кг/добу, 20 мг/кг/добу, 25 мг/кг/добу, 30 мг/кг/добу, 35 мг/кг/добу, 40 мг/кг/добу, 45 мг/кг/добу, 50 мг/кг/добу, 55 мг/кг/добу, 60 мг/кг/добу, 65 мг/кг/добу, 70 мг/кг/добу, 75 мг/кг/добу, 80 мг/кг/добу, 85 мг/кг/добу, 90 мг/кг/добу, 95 мг/кг/добу, 100 мг/кг/добу, 105 мг/кг/добу, 110 мг/кг/добу, 115 мг/кг/добу або 120 мг/кг/добу.

У деяких втіленнях винахід стосується комбінованих терапій SMT з використанням сполук за винаходом і терапії ERT для лікування лізосомних хвороб накопичення. Неповний список відомих лізосомних хвороб накопичення, які можна лікувати відповідно до винаходу, приводиться в таблиці 1, що включає звичайну назву хвороби, матеріал, що зберігається, і нестача відповідного ферменту (адаптований з таблиці 38-4 з Kolodny et al., 1988, цит. вище).

Таблиця 1

Лізосомні хвороби накопичення

Хвороба	Матеріал, що накопичується	Відсутній фермент
Сфінголіпідоз		
Гоше	Глюкоцереброзид, глюкозилсфінгозин	Глюкоцереброзидаза
Німанна-Піка	Сфінгомієлін	Сфінгомієліназа
Німанна-Піка В	Сфінгомієлін	Сфінгомієліназа
Фарбера	Церамід	Церамідаза
G _{M1} -гангліозидоз	G _{M1} -гангліозид, глікопротеїн	G _{M1} -гангліозид-β-галактозидаза
G _{M2} -гангліозидоз (хвороба Сандхоффа)	G _{M2} -гангліозид, глобозид	Гексозамінідаза А і В
Тей-Сакса	G _{M2} -гангліозид	Гексозамінідаза А
Кrabbe	Галактозилцерамід	β-Галактоцереброзидаза

Мукополісахаридози		
Гурлер-Шейє (MPS I)	Дерматан-сульфат, гепарин-сульфат	α -L-Ідуронідаза
Гунтера (MPS II)	Дерматан-сульфат, гепарин-сульфат	Ідуронатсульфатаза
Санфіліппо (MPS III)		
Тип А	Гепаран-сульфат	Гепарин-N-сульфатаза
Тип В	Гепаран-сульфат	N-Ацетил- α -глюкозамінідаза
Тип С	Гепаран-сульфат	Ацетил CoA: α -глюкозамідацетил-трансфераза
Тип D	Гепаран-сульфат	N-Ацетил- α -глюкозамін-6-сульфатаза
Моркіо (MPS IV)		
Тип А	Кератан-сульфат	Галактозамін-6-сульфатаза
Тип В	Кератан-сульфат	β -Галактозидаза
Марото-Ламі (MPS VI)	Дерматан-сульфат	Галактозамін-4-сульфатаза (арилсульфатаза В)
Слая (MPS VII)	Дерматан-сульфат, гепаран-сульфат	β -Глюкуронідаза
Мукосультатидоз	Сульфатиди, мукополісахариди	Арилсульфатаза А, В і С, інші сульфатази
Муколіпідози		
Сіалідози	Сіалолігосахариди, глікопротеїни	α -Нейрамінідаза
Муколіпідоз II	Сіалілолігосахариди, глікопротеїни, гліколіпіди	Високо(активні) сироваткові, низько(активні) фібробластові ферменти; N-ацетилглюкозамін-1-фосфаттрансфераза
Муколіпідоз III	Глікопротеїни, гліколіпіди	Ті ж, які вказані вище
Муколіпідоз IV	Гліколіпіди, глікопротеїни	Mcoln1 transм-протеїн
Інші хвороби комплексного вуглеводного обміну		
Фабрі	Глоботриаозилцерамід (Gb3), лізо-Gb3	α -Галактозидаза А
Шиндлера	О-зв'язані глікопептиди	α -N-Ацетилгалактоз-амінідаза
Помпе	Глікоген	α -Глюкозидаза
Хвороба накопичення сіалової кислоти	Вільна сіалова кислота	Невідомий
Фукозидоз	Фукогліколіпіди, фукозилігосахариди	α -Фукозидаза
Манозидоз	Манозилігосахариди	α -Манозидаза
Аспартилглюкозамінурія	Аспартилглюкозамін	Аспартилглюкозамін-амідаза
Вольмана	Холестерилефіри, тригліцериди	Кисла ліпаза
Нейрональні цероїдліпофусцинози (NCL)*		
Дитячий NCL	Гранулярні осмофільні відкладення, сапозини А і D тіоестерази	Пальмітоїлпротеїн-тіоестераза (PPT1)
Пізня дитяча форма	Криволінійні профілі, субодинаця АТФ-синтази з	Трипептидилпротеаза 1 (TRP1)
Варіант Фінніша	Фінгерпринтові/Прямолінійні профілі, субодинаця АТФ-синтази с	CLN5
Варіант	Фінгерпринтові/Прямолінійні профілі, субодинаця АТФ-синтази с	CLN6

Продовження Таблиці 1

Ювенільна форма	Фінгерпринтовий профіль, субодинаця АТФ-синтази с	CLN3
Доросла форма	Змінні	Невідомий
Північна епілесія	Прямолінійні профілі, субодинаця АТФ-синтази с	CLN8
Турецький варіант	Фінгерпринтові/Прямолінійні профілі - складові невідомі	Невідомий
Лізосомні хвороби перенесення і метаболізму холестерину		
Німанна-Піка, тип С	Неетерифікований холестерин	NPC1 або NPC2

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

Будь-який спосіб, відомий фахівцям у даній галузі техніки, можна використовувати для контролю за станом захворювання й ефективністю комбінованої терапії за винаходом. Клінічні контрольовані параметри стану захворювання можуть включати, але не обмежуватися перерахованим, об'єм органа (наприклад, печінки, селезінки), гемоглобін, число еритроцитів, гематокритне число, тромбоцитопенію, кахексію (виснаження) і рівні хітинази в плазмі (наприклад, хітотриозидази). Відомо, що фермент сімейства хітиназ хітотриозидаза продукується макрофагами на високому рівні в суб'єктів з лізосомними хворобами накопичення (див. Guo et al., 1995, J. Inherit. Metab. Dis. 18, 717-722; den Tandt et al, 1996, J. Inherit. Metab. Dis. 19, 344-350; Dodelson de Kremer et al., 1997, Medicina (Buenos Aires) 57, 677-684; Czartoryska et al., 2000, Clin. Biochem. 33, 147-149; Czartoryska et al., 1998, Clin. Biochem. 31, 417-420; Mistry et al., 1997, Baillieres Clin. Haematol. 10, 817-838; Young et al., 1997, J. Inherit. Metab. Dis. 20, 595-602; Hollak et al., 1994, J. Clin. Invest. 93, 1288-1292). Хітотриозидазу переважно визначають у кон'югації з ангіотензинперетворювальним ферментом і тартратнестійкою кислотою фосфатазою для перевірки реакції на лікування пацієнтів із хворобою Гоше.

Способи і композиції для введення в комбінованих терапіях за винаходом включають усі способи і композиції, добре відомі в техніці (див., наприклад, Remington's Pharmaceutical Sciences, 1980 і наступні роки, 16-е і наступні видання, редактор A. Oslo, Easton Pa.; Controlled Drug Delivery, 1987, 2nd rev., Joseph R. Robinson & Vincent H.L. Lee, eds., Marcel Dekker, ISBN: 0824775880; Encyclopedia of Controlled Drug Delivery, 1999, Edith Mathiowitz, John Wiley & Sons, ISBN: 047114288; пат. США № 6066626 і посилання, зазначені в ньому; див. також посилання, цитовані в розділах нижче).

Відповідно до винаходу пропонуються зазначені далі загальні підходи для комбінованої терапії при лікуванні лізосомних хвороб накопичення. Кожен загальний підхід включає комбінацію ферментної замісної терапії з терапією за допомогою малих молекул способом, що узгоджується з оптимізацією клінічної сприятливої дії, у той час як мінімізуються недоліки, пов'язані з використанням кожної однієї терапії.

В одному втіленні винаходу ферментну замісну терапію (одну або в комбінації з терапією за допомогою малих молекул) призначають для ініціації лікування (тобто, для зниження об'єму в суб'єкта), і терапію за допомогою малих молекул призначають після фази зменшення об'єму для досягнення і підтримки стійкої тривалої терапевтичної дії без необхідності частих внутрішньовенних ін'єкцій ERT. Наприклад, ферментну замісну терапію можна вводити внутрішньовенно (наприклад, протягом однієї-двох годин) один раз, щотижнево один раз кожні два тижні або один раз кожні два місяці, протягом декількох тижнів або місяців або довше (наприклад, доти, поки включений індикаторний орган, такий як селезінка або печінка, не покаже зменшення в розмірі). Більше того, фазу ERT початкового лікування для зменшення об'єму можна виконувати одну або в комбінації з терапією за допомогою малих молекул. Терапевтичний компонент малих молекул особливо переважний, коли малі молекули сумісні з пероральним уведенням, причому в такий спосіб забезпечується також зменшення частого внутрішньовенного втручання.

Чергування ERT і SMT або додавання SMT до ERT, що необхідне, надає стратегію одночасного одержання переваги ефективності і спрямування на слабкість, пов'язаних з кожною

терапією, коли її використовують одну. Перевага ERT, чи використовують її для зменшення об'єму і/або для більш тривалого лікування, набагато ширше клінічного досвіду, доступного для інформації для рішень практикуючого лікаря. Більше того, суб'єкта можна ефективно контролювати ERT під час стадії зменшення об'єму, наприклад, титруючи біохімічні метаболіти в урині або інших зразках організму або вимірюючи об'єм ураженого органа. Однак недостатком ERT є необхідна частота введення, що типово включає внутрішньовенну ін'єкцію щотижня або раз на два тижні, через постійне повторне накопичення субстрату. Застосування терапії за допомогою малих молекул для зменшення кількості або інгібування накопичення субстрату в пацієнта може, у свою чергу, знизити частоту введення ERT. Наприклад, може бути запропонована схема дозування ферментної замісної терапії раз на два тижні "ERT holiday" (наприклад, з використанням SMT), так що часті ін'єкції ферменту не є необхідною терапією. Крім того, лікування лізосомної хвороби накопичення комбінованою терапією може надати комплементарні терапевтичні підходи. Дійсно, як показано в прикладах нижче, комбінована терапія SMT і ERT може надати істотні поліпшення в порівнянні з будь-якою однією терапевтичною платформою. Такі результати передбачають, що комбінована терапія з використанням SMT і ERT може бути як адитивною, так і комплементарною. В одному втіленні ERT можна використовувати як стратегію зменшення об'єму (тобто, ініціювати лікування) з наступним або одночасним додаванням SMT з використанням сполуки за даним винаходом. В іншому втіленні пацієнта спочатку лікують SMT з використанням сполуки за даним винаходом з наступним або одночасним додаванням ERT. В інших втіленнях SMT використовують для інгібування або зменшення також накопичення субстрату (або повторного накопичення субстрату, якщо використовують після зменшення об'єму ERT) у пацієнта з лізосомною хворобою накопичення і, необов'язково, надають ERT, як необхідну для зменшення накопичення будь-якого іншого субстрату. В одному втіленні даний винахід стосується способу комбінованої терапії для лікування суб'єкта з діагнозом лізосомної хвороби накопичення, що включає чергування призначення ферментної замісної терапії і терапії за допомогою малих молекул. В іншому втіленні даний винахід стосується способу комбінованої терапії для лікування суб'єкта з діагнозом лізосомної хвороби накопичення, що включає одночасне введення ферментної замісної терапії і терапії за допомогою малих молекул. Буде зрозуміло, що в різних комбінованих терапіях за винаходом введення терапії за допомогою малих молекул може відбуватися до, одночасно або після введення ферментної замісної терапії. Подібним чином, введення ферментної замісної терапії може відбуватися до, одночасно або після введення терапії за допомогою малих молекул.

У будь-якому втіленні винаходу лізосомну хвороба накопичення вибирають із групи, що включає хвороби Гоше (типи 1, 2 і 3), Німанна-Піка, Фарбера, G_{M1} -гангліозидоз, G_{M2} -гангліозидоз (наприклад, недостатність активатора $GM2$, хвороба Тея-Сакса і Сандхоффа), хвороби Краббе, Гурлер-Шейє (MPS I), Гунтера (MPS II), Санфіліппо (MPS III) типу A, Санфіліппо (MPS III) типу B, Санфіліппо (MPS III) типу C, Санфіліппо (MPS III) типу D, Моркіо (MPS IV) типу A, Моркіо (MPS IV) типу B, Марото-Ламі (MPS VI), Слая (MPS VII), мукосультатидоз, сіалідоз, муколіпідоз II, муколіпідоз III, муколіпідоз IV, хвороби Фабрі, Шиндлера, Помпе, хворобу накопичення сілової кислоти, фукозидоз, Манозидоз, аспартилглюкозамінурию, хворобу Вольмана і нейральні цероїдліпофусцинози.

Крім того, ERT надає ефективну кількість, щонайменше, одного з наступних ферментів: глюкоцереброзидази, сфінгомелінази, церамідази, G_{M1} -гангліозид-бета-галактозидази, гексозамінідази A, гексозамінідази B, бета-галактоцереброзидази, альфа-L-ідуронідази, ідуронат-сульфатази, гепаран-N-сульфатази, N-ацетил-альфа-глюкозамінідази, ацетилCoA:альфа-глюкозамінідацетил-трансферази, N-ацетил-альфа-глюкозамін-6-сульфатази, галактозамін-6-сульфатази, бета-галактозидази, галактозамін-4-сульфатази (арилсульфатази B), бета-глюкуронідази, арилсульфатази A, арилсульфатази C, альфа-нейрамінідази, N-ацетилглюкозамін-1-фосфат-трансферази, альфа-галактозидази A, альфа-N-ацетилгалактозамінідази, альфа-глюкозидази, альфа-фукозидази, альфа-Манозидози, аспартилглюкозамінідази, кислій ліпази, пальмітоїлпротеїн-тіоестерази (CLN-1), PPT1, TPP1, CLN3, CLN5, CLN6, CLN8, NPC1 або NPC2.

Відповідно до винаходу SMT і/або ERT викликає зменшення, щонайменше, одного з наступних накопичених матеріалів: глюкоцереброзиду, сфінгомеліну, цераміду, G_{M1} -гангліозиду, G_{M2} -гангліозиду, глобозиду, галактозилцераміду, дерматан-сульфату, гепарану сульфату, кератан-сульфату, сульфатидів, мукополісахаридів, сіалілолігосахаридів, глікопротеїнів, сіалілолігосахаридів, гліколіпідів, глоботриаозилцераміду, О-зв'язаних глікопептидів, глікогену, вільної сілової кислоти, фукогліколіпідів, фукозиллігосахаридів, манозиллігосахаридів, аспартилглюкозаміну, ефірів холестерину, тригліцеридів, гранулярних осмолітичних відкладень

- сапозинів А і D, субодиниці АТФ-синтази з, NPC1 або NPC2.

У деяких втіленнях винаходу терапія за допомогою малих молекул включає введення суб'єкту ефективної кількості (S)-хінуклідин-3-іл(2-(2-(4-фторфеніл)тіазол-4-іл)пропан-2-іл)карбамату (див. фіг. 2A). В інших втіленнях винаходу терапія за допомогою малих молекул включає введення суб'єкту ефективної кількості хінуклідин-3-іл(2-(4'-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)пропан-2-іл)карбамату (див. фіг. 2B). У деяких втіленнях, щонайменше, одна зі сполук являє собою сполуку за даним винаходом, таку, як показані вище на фіг. 2A і/або фіг. 2B.

Ферментна замісна терапія може провокувати небажані імунні реакції. Відповідно, разом з компонентом комбінованої терапії за винаходом ферментною замісною терапією можна використовувати імунодепресанти. Такі засоби також можна використовувати з компонентом терапією за допомогою малих молекул, але необхідність в інтервенції в даному випадку звичайно менш ймовірна. Будь-який імунодепресант, відомий фахівцям у даній галузі техніки, можна використовувати разом з комбінованою терапією за винаходом. Такі імунодепресанти включають, але не обмежуються перерахованим, циклоспорин, FK506, рапаміцин, CTLA4-Ig і анти-TNF засоби, такі як етанерцепт (див. Moder, 2000, Ann. Allergy Asthma Immunol. 84, 280-284; Nevins, 2000, Curr. Opin. Pediatr. 12, 146-150; Kurlberg et al., 2000, Scand. J. Immunol. 51, 224-230; Ideguchi et al., 2000, Neuroscience 95, 217-226; Potteret et al., 1999, Ann. N.Y. Acad. Sci. 875, 159-174; Slavik et al., 1999, Immunol. Res. 19, 1-24; Gaziev et al., 1999, Bone Marrow Transplant. 25, 689-696; Henry, 1999, Clin. Transplant. 13, 209-220; Gummert et al., 1999, J. Am. Soc. Nephrol. 10, 1366-1380; Qi et al., 2000, Transplantation 69, 1275-1283). Антитіла проти рецептора IL-2 (альфа-субодиниці) даклізумаб (наприклад, зенапакс.ТМ.), що показані як ефективні в пацієнтів з пересадкою, також можна використовувати як імунодепресант (див., наприклад, Wiseman et al., 1999, Drugs 58, 1029-1042; Beniaminovitz et al., 2000, N. Engl. J. Med. 342, 613-619; Ponticelli et al., 1999, Drugs R.D. 1, 55-60; Berard et al., 1999, Pharmacotherapy 19, 1127-1137; Eckhoff et al., 2000, Transplantation 69, 1867-1872; Ekberg et al., 2000, Transpl. Int. 13, 151-159). Інші імунодепресанти включають, але не обмежуються перерахованим, антитіла анти-CD2 (Branco et al., 1999, Transplantation, 68, 1588-1596; Przepiorka et al., 1998, Blood, 92, 4066-4071), анти-C42 (Marinova-Mutafchieva et al., 2000, Arthritis Reum., 43, 638-644; Fishwid et al., 1999, Clin. Immunol., 92, 138-152) і ліганд анти-CD40 (Hong et al., 2000, Semin. Nephrol., 20, 108-125; Chirmule et al., 2000, J. Virol., 74, 3345-3352; Ito et al., 2000, J. Immunol., 164, 1230-1235).

Будь-яку комбінацію імунодепресантів, відомих фахівцям у даній галузі техніки, можна використовувати разом з комбінованою терапією за винаходом. Однією з особливо застосовних комбінацій імунодепресантів є такролімус (FK506) плюс сиролімус (рапаміцин) плюс даклізумаб (антитіла проти альфа-субодиниці рецептора IL-2). Така комбінація виявилася ефективною як альтернатива стероїдам і циклоспорину, і коли конкретно націлена на печінку. Більше того, нещодавно показано, що така комбінація допускає можливість успішної трансплантації клітин підшлункової залози. Див. Denise Grady, The New York Times, Saturday, May 27, 2000, pages A1 and A11. Див. Також A.M. Shapiro et al., Jul. 27, 2000, "Islet Transplantation In Seven Patients With Type 1 Diabetes Mellitus Using A Glucocorticoid-Free Immunosuppressive Regimen", N. Engl. J. Med., 343, 230-238; Ryan et al., 2001, Diabetes, 50, 710-719. Плазморефлекс будь-яким способом, відомим у техніці, також можна використовувати для видалення або очищення від антитіл, що можуть вироблятися проти різних компонентів комбінованої терапії.

Індикатори імунного статусу для застосування з винаходом включають, але не обмежуються перерахованим, антитіла і будь-які цитокіни, відомі фахівцям у даній галузі техніки, наприклад, інтерлейкіни, CSF і інтерферони (див. для загального представлення Leonard et al., 2000, J. Allergy Clin. Immunol., 105, 877-888; Oberholzer et al., 2000, Crit. Care Med., 28 (4 Suppl.), N3-N12; Rubenstein et al., 1998, Cytokine Growth Factor Rev., 9, 175-181). Наприклад, для визначення імунного статусу суб'єкта можна специфічно проконтролювати антитіла, імунореактивні з замісним ферментом. З двох дужин або таких відомих інтерлейкінів особливо переважними індикаторами імунного статусу є IL-1.альфа., IL-2, IL-4, IL-8 і IL-10. Серед колонієстимулюючих факторів (CSF) особливо переважними індикаторами імунного статусу є G-CSF, GM-CSF і M-CSF. Серед інтерферонів один або декілька з альфа-, бета- або гамма-інтерферонів є переважними як індикатори імунного статусу.

У розділах, що йдуть далі, приводяться різні компоненти, які можна використовувати для восьми специфічних лізосомних хвороб накопичення (тобто, хвороб Гоше (включаючи типи 1, 2 і 3), Фабрі, Німанна-Піка В, Гунтера, Моркію, Марото-Ламі, Помпе і Гурлер-Шейе). У наступних розділах приводиться інше можливе розкриття компонентів ферментної замісної терапії і терапії за допомогою малих молекул комбінованої терапії за винаходом.

Хвороба Гоше

Як відзначалося вище, хвороба Гоше викликається недостатчею ферменту

глюкоцереброзидази (бета-D-глюкозил-N-ацилсфінгозин-глюкогідролази, ЕС 3.2.1.45) і накопиченням глюкоцереброзиду (глюкозилцераміду). Для компонента ферментної замісної терапії комбінованої терапії за винаходом для лікування хвороби Гоше доступний ряд посилань, у яких указуються задовільні схеми прийому й інша корисна інформація, що стосується лікування (див. Morales, 1996, Gaucher's Disease: A Review, *The Annals of Pharmacotherapy* 30, 381-388; Rosenthal et al., 1995, Enzyme Replacement Therapy for Gaucher Disease: Skeletal Responses to Macrophage-targeted Glucocerebrosidase, *Pediatrics* 96, 629-637; Barton et al., 1991, Replacement Therapy for Inherited Enzyme Deficiency-Macrophage-targeted Glucocerebrosidase for Gaucher's Disease, *New England Journal of Medicine* 324, 1464-1470; Grabowski et al., 1995, Enzyme Therapy in Type 1 Gaucher Disease: Comparative Efficacy of Mannose-terminated Glucocerebrosidase from Natural and Recombinant Sources, *Annals of Internal Medicine* 122, 33-39; Pastores et al., 1993, Enzyme Therapy in Gaucher Disease Type 1: Dosage Efficacy and Adverse Effects in 33 Patients treated for 6 to 24 Months, *Blood* 82, 408-416; and Weinreb et al., *Am. J. Med.*; 13(2):112-9 (2002).

В одному втіленні дається схема прийому ERT від 2,5 одиниць на кілограм (О/кг) три рази на тиждень до 60 О/кг один раз кожні два тижні, де фермент вводять внутрішньовенною інфузією протягом 1-2 годин. Одиниця глюкоцереброзидази визначається як кількість ферменту, яка каталізує гідроліз одного мікромоля синтетичного субстрату пара-нітрофеніл-п-D-глюкопіранозиду за хвилину при 37 °C. В іншому втіленні дається схема прийому від 1 О/кг три рази на тиждень до 120 О/кг один раз кожні два тижні. У ще одному втіленні дається схема прийому від 0,25 О/кг щодня або три рази на тиждень до 600 О/кг один раз кожні два-шість тижнів.

З 1991 року доступна альглюцераза (цередаза®) від Genzyme Corporation. Альглюцераза є отриманою з плаценти модифікованою формою глюкоцереброзидази. У 1994 році від Genzyme Corporation також доступною стає іміглюцераза (церезим®). Іміглюцераза являє собою модифіковану форму глюкоцереброзидази, отриману при експресії рекомбінантної ДНК у системі культивованих клітин ссавця (клітин яєчника китайського хом'ячка). Іміглюцераза являє собою мономерний глікопротеїн з 497 амінокислот, що містить 4 N-з'єднаних сайти глікозилювання. Іміглюцераза має переваги теоретично необмеженого додавання і зниженої можливості біологічного забруднення відносно альглюцерази, яка походить із плаценти. Ці ферменти модифікують у їх сайтах глікозилювання для виявлення манозних залишків - маневр, що поліпшує лізосомне націлювання через маноза-6-фосфатний рецептор. Іміглюцераза відрізняється від плацентарної глюкоцереброзидази на одну амінокислоту в позиції 495, де гістидин замінений на аргінін. Відомо кілька ефективних схем прийому таких продуктів (див. Morales, 1996, цит. вище; Rosenthal et al., 1995, цит. вище; Barton et al., 1991, цит. вище; Grabowski et al., 1995, цит. вище; Pastores et al., 1993, цит. вище). Наприклад, клінічно сприятливою схемою прийому для суб'єктів з помірним-тяжким захворюванням є 60 О/кг один раз кожні два тижні. Фахівцям-практикам для ознайомлення з іншими схемами прийому й інформацією про уведення варто звертатися до посилань, цитованих вище, і вкладишів в упаковках для таких продуктів. Див. також пат. США №№ 5236838 і 5549892, Genzyme Corporation.

Як відзначалося вище, хвороба Гоше є результатом недостатчі лізосомного ферменту глюкоцереброзидази (GC). При найбільш звичайному фенотипі хвороби Гоше (тип 1) патологія обмежується ретикулоендотеліальною і кістковою системами, і відсутні нейропатичні симптоми. Див. Barranger, Glucosylceramide lipidosis: Gaucher disease. In Scriver CR BA, Sly WS, Valle D, editor. *The Metabolic Basis of Inherited Disease*. New York: McGraw-Hill, pp. 3635-3668 (2001). При нейропатичній хворобі Гоше (nGD), що підрозділяється на хворобу Гоше типу 2 і типи 3, недостатча глюкоцереброзидази (GC) викликає накопичення в головному мозку глюкозилцераміду (GluCer; GL-1) і глюкозилсфінгозину (GluSph), що веде до неврологічного погіршення. Хвороба Гоше типу 2 характеризується раннім початком, швидким розвитком, екстенсивною патологією у внутрішніх органах і центральній нервовій системі і звичайно смертю у віці 2 років. Хвороба Гоше типу 3, також відома як підгостра nGD, є проміжним фенотипом з початком у різному віці і різних ступенях тяжкості і швидкостями розвитку. Goker-Alpan et al., *The Journal of Pediatrics*, 143: 273-276 (2003). Нещодавно розроблена мишача K14 Inl/Inl модель хвороби Гоше типу 2 (далі в даному описі "миша K14"); ця мишача модель близько рекапітулює хворобу людини, показуючи атаксію, пароксизми, м'язову спастичність і зменшену середню тривалість життя в тільки 14 днів. Enquist et al., *PNAS*, 104: 17483-17488 (2007).

Як і пацієнти з nGD, деякі мишачі моделі хвороби мають підвищені рівні GluCer і GluSph у головному мозку через недостатчу в активності GC. Liu et al., *PNAS*, 95: 2503-2508 (1998), і Nilsson, J. *Neurochem.*, 39: 709-718 (1982). Миші "K14" відбивають нейропатичний фенотип, що

розділяє багато патологічних особливостей хвороби Гоше типу 2, такі як нейродегенерація, астрогліоз, мікрогліальна проліферація і підвищені рівні GluCer і GluSph у специфічних ділянках головного мозку. Enquist et al. (2007).

Клінічне ведення пацієнтів, уражених nGD, вимагає зусиль лікуючих лікарів як через тяжкість хвороби типу 2, так і через нездатність існуючих терапій перебороти гематоенцефалічний бар'єр (BBB). Сучасне лікування не-nGD покладається на внутрішньовенну доставку рекомбінантної людської глюкоцереброзидази (іміглюцерази; церезиму™) для заміщення відсутнього ферменту або введення інгібіторів глюкозилцерамід-синтази для ослаблення продукування субстрату (GL-1). Однак такі лікарські засоби не переборюють гематоенцефалічний бар'єр і, таким чином, сприятливої терапевтичної дії для пацієнтів з nGD не очікується. Існуючі низькомолекулярні інгібітори глюкозилцерамід-синтази неможливо направити на лікування нейропатичних фенотипів nGD. Оцінка сполуки за даним винаходом хінуклідин-3-іл(2-(4'-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)пропан-2-іл)карбамату (далі в даному описі "Gz161") на K14 мишачій моделі хвороби Гоше типу 1 показує, що дійсно можливо зменшити GluCer і GluSph у головному мозку (див. приклади 122-125). Також зменшується невропатологія головного мозку і подовжується тривалість життя такої моделі. Крім того, комбінований підхід з використанням як заміщення ферменту, так і зменшення субстрату малими молекулами може надати чудову терапію для хвороби Гоше типу 2.

Хвороба Фабрі

Як відзначалося раніше, хвороба Фабрі викликається недостатчею лізосомного ферменту альфа-галактозидази А. Ферментна недостатність веде до системного відкладення глікосфінголіпідів з кінцевими альфа-галактозильними групами, переважно, глоботриаозилцераміду (GL3 або Gb3) і в меншому ступені галабіозилцераміду і глікосфінголіпідів крові групи В.

Доступні деякі аналізи для контролю за розвитком хвороби і для визначення, коли варто переключатися з одного терапевтичного способу впливу на інший. В одному втіленні можна використовувати аналіз для визначення специфічної активності альфа-галактозидази А в зразку тканини. В іншому втіленні можна використовувати аналіз для визначення накопичення Gb3. В іншому втіленні лікар може аналізувати осадження глікосфінголіпідних субстратів у рідинах організму й у ліпосомах у клітинах судинного ендотелію, перителію і гладких м'язів кровоносних судин. Інші клінічні прояви, які можуть бути застосовними індикаторами при веденні хвороби, включають протеїнурію або інші ознаки ниркового погіршення, такі як еритроцити або ліпідні глобули в урині, і підвищену швидкість осідання еритроцитів. Хворобу також можна контролювати по анемії, зниженій концентрації заліза в сироватці, високій концентрації бета-тромбоглобуліну і підвищеному числу ретикулоцитів або агрегації тромбоцитів. Дійсно, можна використовувати будь-який підхід для контролю розвитку захворювання, який відомий фахівцям у даній галузі техніки (див. для загального представлення Desnick R.J. et al., 1995, *alpha-Galactosidase A Deficiency: Fabry Disease, In The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, Servier et al., eds., McGraw-Hill, N.Y., 7.sup.th ed., pages 2741-2784). Переважним маркером заміни при контролі при веденні хвороби Фабрі є біль. Інші переважні методи включають вимірювання повного кліренсу ферменту і/або субстрату зі зразка рідини організму або зразка біопсії. Переважна схема прийому ліків до випадку ферментної замісної терапії при хворобі Фабрі становить 1-10 мг/кг, i.v., через день. Можна використовувати схему прийому від 0,1 до 100 мг/кг, i.v., при частоті від через день до одного разу на тиждень або кожні два тижні.

Хвороба Німанна-Піка В

Як відзначалося раніше, хвороба Німанна-Піка В викликається зниженою активністю лізосомного ферменту кислої сфінгомелінази і накопиченням мембранного ліпиду, головним чином, сфінгомеліну. Ефективне дозування заміщувального ферменту кислої сфінгомелінази, яку доставляють, може коливатися від приблизно 0,01 мг/кг до приблизно 10 мг/кг маси тіла при частоті від через день до щотижня, один раз кожні два тижні або один раз кожні два місяці. В інших втіленнях дозування може коливатися від приблизно 0,03 мг/кг до приблизно 1 мг/кг; від приблизно 0,03 мг/кг до приблизно 0,1 мг/кг і від приблизно 0,3 мг/кг до приблизно 0,6 мг/кг. В окремому втіленні пацієнту вводять кислоту сфінгомеліназу за схемою зі збільшенням дози в наступних послідовних дозах: 0,1 мг/кг; 0,3 мг/кг; 0,6 мг/кг і 1,0 мг/кг, при цьому кожну дозу кислої сфінгомелінази вводять, щонайменше, двічі, і кожну дозу вводять із двотижневими інтервалами, і при цьому пацієнта перед підвищенням дози до наступного рівня перевіряють на токсичну дію (див. публікацію заявки на патент США № 2011/0052559).

Хвороба Гурлер-Шейе (MPS I)

Хвороба Гурлер, Шейе і Гурлер-Шейе, також відома як MPS I, викликається інактивацією альфа-ідуронідази і накопиченням дерматан-сульфату і гепаран-сульфату. Доступні деякі

аналізи для контролю розвитку хвороби MPS I. Наприклад, ферментну активність альфа-ідуронідази можна контролювати в зразках біопсії тканин або культивованих клітинах, отриманих з периферичної крові. Крім того, зручною мірою розвитку захворювання при MPS I є виділення із сечею глікозаміноглюканів дерматан-сульфату і гепаран-сульфату (див. Neufeld et al., 1995, цит. вище). В окремому утіленні фермент альфа-ідуронідазу вводять один раз на тиждень у вигляді внутрішньовенної інфузії в дозуванні 0,58 мг/кг маси тіла.

Хвороба Гунтера (MPS II)

Хвороба Гунтера (також відом. як MPS II) викликається інактивацією ідуронат-сульфатази і накопиченням дерматан-сульфату і гепаран-сульфату. Хвороба Гунтера клінічно представлена у тяжкій і помірній формах. Переважна схема прийому терапевтичного ферменту від 1,5 мг/кг кожні два тижні до 50 мг/кг щотижня.

Хвороба Моркіо (MPS IV)

Синдром Моркіо (також відом. як MPS IV) є результатом накопичення кератан-сульфату через інактивацію будь-якого з двох ферментів. При MPS IVA інактивованим ферментом є галактозамін-6-сульфатаза, і при MPS IVB інактивованим ферментом є бета-галактозидаза. Переважна схема прийому терапевтичного ферменту від 1,5 мг/кг кожні два тижні до 50 мг/кг щотижня.

Хвороба Марото-Ламі (MPS VI)

Синдром Марото-Ламі (також відом. як MPS VI) викликається інактивацією галактозамін-4-сульфатази (арилсульфатази B) і накопиченням дерматан-сульфату. Переважним інтервалом прийому терапевтичного ферменту, пропонованого ERT, є схема прийому від 1,5 мг/кг кожні два тижні до 50 мг/кг щотижня. Необов'язково використовуване дозування становить менше або дорівнює 10 мг/кг на тиждень. Переважним маркером заміни у випадку розвитку хвороби MPS VI є рівні протеоглікану.

Хвороба Помпе

Хвороба Помпе викликається інактивацією ферменту кислої альфа-глюкозидази і накопиченням глікогену. Ген кислої альфа-глюкозидази розміщується в хромосомі 17 людини і позначається GAA. H.G. Hers першим запропонував концепцію уродженого лізосомного захворювання, ґрунтуючись на своїх дослідженнях цієї хвороби, що він відніс до хвороби накопичення глікогену типу II (GSD II), і яку тепер також називають недостатністю кислої мальтази (AMD) (див. Hers, 1965, Gastroenterology, 48, 625). В окремому втіленні GAA вводять кожні 2 тижні у вигляді внутрішньовенної інфузії в дозуванні 20 мг/кг маси тіла.

Доступні деякі аналізи для контролю за розвитком хвороби Помпе. Можна використовувати будь-який аналіз, відомий фахівцям у даній галузі техніки. Наприклад, це може бути аналіз на інтралізосомне накопичення гранул глікогену, особливо, у міокарді, печінці і волокнах кісткових м'язів, отриманих біопсією. Ферментну активність альфа-глюкозидази також можна контролювати в зразках біопсії або культивованих клітинах, отриманих з периферичної крові. Підвищення в сироватці креатинінази (СК) можна контролювати як показник розвитку захворювання. Сироваткова СК може підвищуватися до десяти разів у немовлят, які занеджують, і звичайно підвищується в меншому ступені в дорослих людей, що занеджують. Див. Hirschhorn R., 1995, Glycogen Storage Disease Type II: Acid alpha-Glucosidase (Acid Maltase) Deficiency, In The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, Servier et al., eds., McGraw-Hill, N.Y., 7.sup.th ed., pages 2443-2464).

Ферментна замісна терапія

Наступні розділи надають конкретне розкриття й альтернативні втілення, прийнятні для компонента комбінованої терапії за винаходом ферментної замісної терапії. Узагалі схеми прийому лікарських засобів до випадку компонента комбінованої терапії за винаходом ферментної замісної терапії, як правило, визначаються практикуючим лікарем. Деякі приклади схем прийому для лікування хвороби Гоше глюкоцереброзидазою приводяться вище. Загальні принципи визначення схеми прийому для будь-якого даного ERT компонента комбінованої терапії за винаходом для лікування LSD будуть очевидні для фахівця в даній галузі техніки з загальнодоступної інформації, такої як, наприклад, огляд конкретних посилань, цитованих у розділах про кожну певну LSD. Засоби ERT можна вводити пацієнту внутрішньовенною інфузією. Можна використовувати інтрацеребровентрикулярну і/або інтратекальну інфузію для введення ERT пацієнту з діагнозом лізосомної хвороби накопичення, що має прояви з боку ЦНС.

Будь-який спосіб, відомий у техніці, можна використовувати для виготовлення ферментів, використовуваних у компоненті комбінованої терапії за винаходом ферментної замісної терапії. Багато таких способів відомі і включають, але не обмежуються зазначеним, технологію активації генів, розроблену Shire plc (див. патент США №№ 5968502 і 5272071).

Ниркові кісти мають місце в одній третині населення старше 50 років. Хоча більшу частину

представляють прості кісти, кістозна хвороба нирок має безліч етіологій. Великі категорії кістозної хвороби включають наступні хвороби:

уроджені - уроджену кістозну дисплазію;

5 генетичні - аутосомно-рецесивний полікістоз нирок (ARPKD), аутосомнодомінантний полікістоз нирок (ADPKD), нефронофтизно-медулярний комплексний полікістоз нирок (NMCD);

набуті - прості кісти, набуту кістозну хворобу;

кісти, асоційовані із системним захворюванням - синдром фон Гіппеля-Ліндау (VHLS), туберозний склероз (TS), і

злоякісні - нирково-клітинний рак (RCC).

10 Найбільш звичайні більш великі кісти є набутими кістами, простими кістами і кістами з ADPKD. Більш дрібні кісти асоціюються з ARPKD, NMCD і медулярною губчатою ниркою (MSK). У дорослих ниркові ангіоміоліптоми і RCC також можуть показувати кістозні ушкодження.

Полікістоз нирок (PKD)

15 Полікістоз нирок (PKD) описує деякі стани, при яких наповнені рідиною кісти утворюються в нирках. Кісти звичайно розвиваються в слабких сегментах канальців, що несуть урину з клубочків. Зростаючі кісти витісняють здорову тканину нирок. Нирки збільшуються, щоб пристосуватися до кісти, що може важити ~9 кг (20 фунтів). Існує кілька форм PKD - як спадкоємні форми, так і неспадкоємні.

20 Аутосомнодомінантний PKD (ADPKD) є найбільш звичайною спадкоємною формою. Симптоми ADPKD звичайно розвиваються у віці від 30 до 40, але вони можуть з'явитися і раніше, навіть у дитинстві. Приблизно в 90 відсотках усіх випадків PKD є аутосомнодомінантним PKD. ADPKD є результатом мутації в гені PKD1, що кодує поліцистин-1 (85 % випадків) або гені PKD2, що кодує поліцистин-1 (15 % випадків).

25 Аутосомно-рецесивний PKD (ARPKD) є рідкісною спадкоємною формою. Симптоми аутосомно-рецесивного PKD з'являються в найперші місяці життя, навіть у матці.

Набута кістозна хвороба нирок (ACKD) розвивається в зв'язку з тривалими проблемами з нирками, особливо, у хворих з нирковою недостатністю, що тривалий час знаходяться на діалізі. Тому вона має схильність з'являтися в більш пізньому віці. Вона не є спадкоємною формою PKD.

30 Кістозні хвороби нирок включають, але не обмежуються перерахованим, такі кістозні хвороби нирок, як набута кістозна хвороба нирок (ACKD), діалізасоційована кістозна хвороба, аутосомнодомінантний полікістоз нирок (ADPKD), аутосомно-рецесивний полікістоз нирок (ARPKD), уроджений полікістоз нирок (CMK), полікістозна диспластична нирка, термінальна стадія ниркової недостатності (ESRD), медулярна губчата нирка MSK, нефронофтизно-медулярний комплексний полікістоз нирок (NMCD), нефронофтизно-уремічна медулярна комплексна кістозна хвороба, ювенільний нефронофтиз, медулярна кістозна хвороба, нирково-клітинний рак (RCC), туберозний склероз (TS), синдром фон Гіппеля-Ліндау (VHLS).

40 Коли PKD викликає припинення дії нирок, що звичайно трапляється через кілька років, пацієнту потрібен діаліз або пересадження нирки. Приблизно в половини пацієнтів з основним типом PKD хвороба прогресує до ниркової недостатності. PKD може викликати кісти в печінці і проблеми з іншими органами, такими як серце і кровоносні судини в головному мозку. Такі ускладнення відрізняють PKD від звичайно нешкідливих "простих" кіст, що часто утворюються в нирках у більш пізні роки життя.

45 У Сполучених Штатах приблизно 600000 чоловік, а в усьому світі приблизно 12,5 мільйонів чоловік, мають PKD, і він є ведучою причиною ниркової недостатності. Три фактори визначають класифікацію кіст: їхня причина (набуті, спадкоємні), їхні особливості (складні, прості, множинні, окремі) і їхнє місце розташування (зовнішня (кортикальна) або внутрішня (медулярна) тканина нирки).

50 Тепер PKD не виліковується. Лікування PKD включає лікарські і хірургічні методи для зменшення болю, антибіотики для усунення інфекцій, діаліз для заміни функцій слабких нирок і пересадження нирки. Тому існує потреба в розробці більш ефективних способів лікування PKD.

ВИСНОВОК

55 В одному втіленні в даному описі пропонуються способи лікування, полегшення або попередження полікістозів. Кістозні хвороби включають, але не обмежуються перерахованим, такі кістозні хвороби нирок, як набута кістозна хвороба нирок (ACKD), діалізасоційована кістозна хвороба, аутосомнодомінантний полікістоз нирок (ADPKD), аутосомно-рецесивний полікістоз нирок (ARPKD), уроджений полікістоз нирок (CMK), полікістозна диспластична нирка, термінальна стадія ниркової недостатності (ESRD), медулярна губчата нирка (MSK), нефронофтизно-медулярний комплексний полікістоз нирок (NMCD), нефронофтизно-уремічна медулярна комплексна кістозна хвороба, ювенільний нефронофтиз, медулярна кістозна

хвороба, нирково-клітинний рак (RCC), туберозний склероз (TS), синдром фон Гіппеля-Ліндау (VHLS). В одному втіленні пропонуються способи лікування, полегшення або попередження полікістозу нирок.

Терапія за допомогою малих молекул

5 У наступному розділі також представлені конкретні розкриття й альтернативні втілення, прийнятні для компонента комбінованої терапії за винаходом терапії за допомогою малих молекул. Схеми прийому лікарських засобів до випадку компонента комбінованої терапії за винаходом терапії за допомогою малих молекул, як правило, визначає лікуючий лікар, і очікується, що вони істотно змінюються залежно від певної хвороби накопичення, від якої
10 лікують, і клінічного стану певного ураженого хворобою індивідуума. Загальні принципи визначення схем прийому для даного компонента SMT будь-якої комбінованої терапії за винаходом для лікування будь-якої хвороби накопичення добре відомі фахівцю в даній галузі техніки. Посібник зі схем прийому можна одержати з будь-якого з багатьох добре відомих літературних джерел по даній темі. Також посібник доступний, серед іншого, з огляду
15 конкретних посилань, цитованих у даному описі.

Як правило, сполуки за даним винаходом, такі як, наприклад, (S)-хінуклідин-3-іл(2-(2-(4-фторфеніл)тіазол-4-іл)пропан-2-іл)карбамат і хінуклідин-3-іл(2-(4'-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)пропан-2-іл)карбамат, можна використовувати в комбінованих терапіях за винаходом для
20 лікування фактично будь-якої хвороби накопичення, що є результатом ушкодження в метаболічному шляху глікоspfінголіпідів (наприклад, хвороби Гоше, Фабрі, G_{M1}-гангліозидозу і G_{M2}-гангліозидозу (наприклад, недостатчі активатора, хвороби Тея-Сакса і Сандхоффа)). Подібним чином, у комбінованих терапіях за винаходом можна використовувати аміноглікозиди (наприклад, гентаміцин, G418) для індивідуума з будь-якою хворобою накопичення, що має ранню мутацію стоп-кодона (тобто, несмислову мутацію). Такі мутації особливо переважають
25 при синдромі Гурлера. Компонент комбінованої терапії за винаходом, терапія за допомогою малих молекул особливо переважна, коли є прояв хвороби накопичення, від якого лікують, у центральній нервовій системі (наприклад, хвороб Сандхоффа, Тея-Сакса, Німанна-Піка типу A і Гоше типів 2 і 3), тому що малі молекули, як правило, можуть з легкістю переходити через гематоенцефалічний бар'єр у порівнянні з іншими терапіями.

30 Переважні дозування інгібіторів субстрату, використовуваних у комбінованій терапії за винаходом, легко визначають фахівці в даній галузі техніки. У деяких втіленнях такі дозування можуть коливатися від приблизно 0,5 мг/кг до приблизно 300 мг/кг, переважно, від приблизно 5 мг/кг до приблизно 60 мг/кг (наприклад, складають 5 мг/кг, 10 мг/кг, 15 мг/кг, 20 мг/кг, 25 мг/кг, 30 мг/кг, 35 мг/кг, 40 мг/кг, 45 мг/кг, 50 мг/кг, 55 мг/кг і 60 мг/кг) при інтраперитонеальному,
35 пероральному або рівноцінному уведенні від одного до п'яти разів на день. Такі дозування можуть коливатися від приблизно 5 мг/кг до приблизно 5 г/кг, переважно, від приблизно 10 мг/кг до приблизно 1 г/кг при пероральному, інтраперитонеальному або рівноцінному уведенні від одного до п'яти разів на добу. В одному втіленні дози коливаються від приблизно 10 мг/добу до
40 приблизно 500 мг/добу (наприклад, складають 10 мг/добу, 20 мг/добу, 30 мг/добу, 40 мг/добу, 50 мг/добу, 60 мг/добу, 70 мг/добу, 80 мг/добу, 90 мг/добу, 100 мг/добу, 110 мг/добу, 120 мг/добу, 130 мг/добу, 140 мг/добу, 150 мг/добу, 160 мг/добу, 170 мг/добу, 180 мг/добу, 190 мг/добу, 200 мг/добу, 210 мг/добу, 220 мг/добу, 230 мг/добу, 240 мг/добу, 250 мг/добу, 260 мг/добу, 270 мг/добу, 280 мг/добу, 290 мг/добу, 300 мг/добу). Особливо переважна пероральна доза коливається від приблизно 50 мг до приблизно 100 мг, при цьому дозу вводять двічі на день.
45 Особливо переважний інтервал пероральних доз для сполуки за даним винаходом становить від приблизно 5 мг/кг/добу до приблизно 600 мг/кг/добу. Зокрема, інтервал пероральних доз для сполуки за даним винаходом становить від приблизно 1 мг/кг/добу до приблизно 100 мг/кг/добу, наприклад, 1 мг/кг/добу, 5 мг/кг/добу, 10 мг/кг/добу, 15 мг/кг/добу, 20 мг/кг/добу, 25 мг/кг/добу, 30 мг/кг/добу, 35 мг/кг/добу, 40 мг/кг/добу, 45 мг/кг/добу, 50 мг/кг/добу, 55 мг/кг/добу або 60
50 мг/кг/добу, 65 мг/кг/добу, 70 мг/кг/добу, 75 мг/кг/добу, 80 мг/кг/добу, 85 мг/кг/добу, 90 мг/кг/добу, 95 мг/кг/добу або 100 мг/кг/добу.

Переважає чергована комбінація терапевтичних платформ (тобто, ферментної замісної терапії і терапії за допомогою малих молекул). Однак суб'єктів можна лікувати, коли при
55 необхідності обидва підходи перекриваються, що визначає лікуючий лікар. Приклади схем лікування можуть включати, але не обмежуються зазначеним, (1) SMT з наступною ERT; (2) ERT з наступною SMT; і (3) ERT і SMT, проведені приблизно в той самий час. Як відзначалося раніше, при необхідності також можна виконувати терапевтичні платформи з перекриттям за часом, залежно від клінічного ходу даної хвороби накопичення в даного суб'єкта.

Інтервали при лікуванні для різних комбінованих терапій можуть широко змінюватися і
60 взагалі можуть розрізнятися для різних хвороб накопичення і різних індивідуумів, залежно від

того, наскільки агресивно накопичуються продукти, що зберігаються. Наприклад, накопичення продукту, що зберігається, при хворобі Фабрі може бути повільним у порівнянні зі швидким накопиченням продукту, що зберігається, при хворобі Помпе. Титрування при певній хворобі накопичення у певного індивідуума виконується фахівцем у даній галузі техніки шляхом контролювання клінічних ознак розвитку захворювання й успіхів лікування.

Різні макромолекули, які накопичуються при ліпосомних хворобах накопичення, розподіляються неоднорідно, але замість цього осідають у деяких переважних анатомічних ділянках у випадку кожної хвороби. Однак фермент, що екзогенно привноситься, як правило, приймається клітинами ретикулоендотеліальної системи і зберігається в лізосомному компартменті, де він діє, гідролізуючи накопичений субстрат. Крім того, поглинання клітинами терапевтичного ферменту може бути посилене деякими прийомами, що підвищують лізосомне націлювання (див., наприклад, патент США № 5549892, Fridman et al., переуступлений Genzyme Corporation, де описується рекомбінантна глюкоцереб्रोзидаза з поліпшеною фармакокінетикою за рахунок переваги ремодельованих олігосахаридних бічних ланцюгів, які впізнаються манозними рецепторами клітинної поверхні, що піддаються ендоцитозу і переносяться в ліпосоми).

При деяких способах лікування деякі уражені органи є більш гарними мішенями, ніж інші. При хворобі Фабрі, наприклад, якщо ERT не досягає нирок у достатній мірі для задовільного клінічного результату, для зменшення рівнів субстрату в нирках можна використовувати SMT. Як показано в прикладі 112 і на фіг. 6B, SMT ефективно зменшує рівні Gb3 (тобто, субстрату, що накопичується в хворих хворобою Фабрі) у сечі в більшому ступені, ніж ERT. Вважають, що нирки є головним джерелом Gb3 у сечі. Навпаки, фіг. 6B показує, що ERT ефективно зменшує рівні Gb3 у плазмі в більшому ступені, ніж SMT. Такі результати показують, що комбінована терапія ERT і SMT забезпечує комплементарну терапевтичну стратегію, що має перевагу по ефективності і спрямована на слабкі місця, пов'язані з кожною терапією, використовуваною окремо. SMT також дозволяє переборювати BBB, забезпечуючи сильнодіючий підхід, коли поєднується з ERT, для лікування LSD із проявами в ЦНС, таких як хвороба Німанна-Піка типу A і нейропатична хвороба Гоше (nGD). Крім того, зменшення субстрату SMT, комбінованої з заміщенням ферменту, спрямоване на проблему збереження в окремих і різних місцях у венах, що може підсилити клінічний результат.

Варто мати на увазі, що посилення на спільне або одночасне введення засобів двох або більше терапій не вимагають, щоб їх вводили в той самий час, а тільки що вони діють в організмі суб'єкта в той самий час.

Загальна процедура А. Одержання тризаміщеної сечовини через компонент первинний амін з N-бутоксикарбонільною групою

До розчину компонента первинного аміну (1 еквівалент) у хлороформі (концентрація ~0,1 М) при перемішуванні додають 4-диметиламінопіридин (0,1 еквівалента) і ди-трет-бутилдикарбонат (1 еквівалент). Суміш перемішують протягом 1 години, і потім додають компонент вторинний амін (1 еквівалент) і кип'ятять зі зворотним холодильником протягом ночі. Потім реакційну суміш концентрують, і залишок очищають препаративною ВЕРХ.

Загальна процедура В. Одержання тетразаміщеної сечовини з фосгеном

До розчину трифосгену (0,7 еквівалента) у толуолі (~0,7 М) при перемішуванні додають розчин першого амінного компонента (1 еквівалент) у хлороформі (~0,5 М). Реакційну суміш перемішують протягом 2 годин і потім концентрують. Залишок розчиняють у хлороформі (~0,3 М), і розчин охолоджують (0 °C). При перемішуванні додають по порядку другий амінний компонент (1,1 еквівалентів) і триетиламін (2 еквіваленти). Реакційну суміш перемішують протягом ночі і потім концентрують. Залишок розчиняють у водному розчині карбонату натрію й екстрагують хлороформом. Об'єднані екстракти сушать (Na₂SO₄) і концентрують. Сиру речовину очищають препаративною ВЕРХ або флеш-хроматографією з оберненою фазою на діоксиді кремнію C18.

Загальна процедура С. Одержання тризаміщеного карбамату через компонент амін з N-бутоксикарбонільною групою

До розчину компонента вторинного аміну (1 еквівалент) і триетиламіну (4 еквіваленти) у метилхлориді (~0,2 М) при перемішуванні й охолодженні (0 °C) додають метилхлорформіат (3 еквіваленти). Реакційну суміш нагрівають до кімнатної температури і перемішують протягом 6 годин. Потім реакційний розчин промивають водним розчином бікарбонату натрію, сушать (Na₂SO₄) і концентрують. Сирий метилкарбамат використовують без очищення на наступній стадії. До розчину цієї проміжної сполуки (1 еквівалент) у толуолі (~0,2 М) додають по порядку активовані молекулярні сита 4А, спиртовий компонент (1,4 еквівалентів) і гідрид натрію (60 % дисперсія в мінеральному маслі; 0,25 еквівалента). Реакційну суміш кип'ятять зі зворотним

холодильником протягом ночі, фільтрують і концентрують. Залишок очищають флеш-хроматографією з оберненою фазою на діоксиді кремнію C18.

Загальна процедура D. Одержання амідів з використанням гідрохлориду N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодіаміду

До розчину компонента карбонової кислоти (1 еквівалент) у N,N-диметилформаміді (~0,1 M) при перемішуванні додають амінний компонент (1,1 еквівалентів), N,N-діізопропілетиламін (2,2 еквіваленти), гідрохлорид N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодіаміду (1,1 еквівалентів) і гідрат 1-гідроксибензотриазолу (1,1 еквівалентів). Перемішування продовжують протягом ночі, і потім реакційний розчин розбавляють водою й екстрагують хлороформом. Об'єднані екстракти сушать (Na_2SO_4) і концентрують. Залишок очищають препаративною ВЕРХ.

Загальна процедура E. Одержання амідів з використанням гексафторфосфату O-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуранію

До розчину компонента карбонової кислоти (1,1 еквівалентів) у N,N-диметилформаміді (~0,25 M) при перемішуванні додають амінний компонент (1 еквівалент) і гексафторфосфат O-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуранію (1,1 еквівалентів). Суміш охолоджують (0 °C) і обробляють, додаючи по краплях триетиламін (2,2 еквіваленти). Реакційну суміш нагрівають до кімнатної температури, перемішують протягом ночі і потім концентрують. Залишок розчиняють у водному розчині карбонату натрію й екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні шари сушать (Na_2SO_4) і концентрують, і сирий матеріал очищають флеш-хроматографією на діоксиді кремнію з використанням елюенту хлороформ/метанол/аміак.

Загальна процедура F. Біарильне сполучення з використанням умов по Судзукі

До розчину компонента арилгалогеніду (1 еквівалент) у суміші 5:1 (об./об.) діоксан/вода (~0,15 M) або 5:1 (об./об.) діоксан/N,N-диметилформамід (~0,15 M) при перемішуванні додають компонент арилборонат або арилборонову кислоту (1-1,5 еквівалента), карбонат натрію (2-3 еквіваленти) і [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій(II) (0,05 еквівалентів). Суміш нагрівають (90 °C) протягом ночі і потім фільтрують через шар целіту. Целіт промивають етилацетатом, і об'єднаний фільтрат промивають розсолон, сушать (Na_2SO_4) і концентрують. Залишок очищають флеш-хроматографією на діоксиді кремнію.

Загальна процедура G. Видалення захисту з трет-бутоксикарбоніламіногрупи трифтороцтовою кислотою

До розчину вихідного матеріалу з захищеною трет-бутоксикарбонілом аміногрупою у дихлорметані (~0,15 M) при перемішуванні додають трифтороцтову кислоту (20-50 еквівалентів). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі доти, поки контроль ТШХ не покаже завершення реакції (як правило, 30-120 хвилин). Реакційну суміш концентрують, і залишок розчиняють у водному розчині гідроксиду натрію й екстрагують етилацетатом. Об'єднані екстракти промивають розсолон, сушать (Na_2SO_4) і концентрують, і одержують продукт, який можна використовувати без очищення, або, необов'язково, піддати флеш-хроматографії на діоксиді кремнію.

Загальна процедура H. Одержання сечовини/карбамату з використанням ізоціанату, отриманого способом зі змішаним ангідридом/перегрупуванням Курціуса

До розчину компонента карбонової кислоти (1 еквівалент) у тетрагідрофурані (~0,1 M) при перемішуванні додають триетиламін (2 еквіваленти). Реакційну суміш охолоджують (0 °C) і обробляють ізобутилхлорформіатом (1,5 еквівалента). Після витримки 1 годину при 0 °C додають розчин азиду натрію (2 еквіваленти) у воді (~1 M), і реакційну суміш нагрівають до кімнатної температури. Після перемішування протягом ночі реакційну суміш розбавляють водою й екстрагують етилацетатом. Об'єднані екстракти промивають водним розчином бікарбонату натрію, сушать (Na_2SO_4) і концентрують. Сирий ацилазид додатково сушать шляхом спільного розпарювання з толуолом і потім розчиняють у толуолі (~0,1 M). Розчин при перемішуванні кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 2-2,5 годин, охолоджують і або обробляють амінним компонентом (1-1,5 еквівалента) або спиртовим компонентом (1,25-2 еквіваленти). Реакційну суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом ночі і потім концентрують. Залишок або розчиняють у етилацетаті або в хлороформі і промивають водним розчином карбонату натрію, сушать (Na_2SO_4) і концентрують. Сирий продукт очищають флеш-хроматографією на діоксиді кремнію з використанням сумішей розчинників хлороформ/метанол (менш полярні карбамати) або хлороформ/метанол/аміак (більш полярні карбамати) із градієнтом.

Загальна процедура I. Одержання сечовини/карбамату з використанням ізоціанату, отриманого способом з дифенілфосфорилазидом/перегрупуванням Курціуса

До розчину компонента карбонової кислоти (1 еквівалент) у толуолі (~0,25 M) при перемішуванні додають триетиламін (2,5 еквіваленти) і дифенілфосфорилазид (1,25

еквівалентів). Суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 30 хвилин і потім охолоджують до кімнатної температури. Додають аміний або спиртовий компонент (1,2-1,5 еквівалента), і реакційну суміш кип'ятять зі зворотним холодильником ще протягом 3-18 годин (менше часу у випадку сечовин, більше часу у випадку карбаматів). По закінченні зазначеного часу реакційну суміш концентрують, і залишок обробляють етилацетатом і водним розчином карбонату натрію. Органічний шар сушать (Na_2SO_4) і концентрують, і отриманий сирий продукт очищають флеш-хроматографією з оберненою фазою на діоксиді кремнію з використанням градієнта розчинників вода/ацетонітрил.

Загальна процедура J. Одержання сечовини/карбамату з використанням ізоціанату, отриманого з фосгеном

До розчину компонента бензиламіну (1 еквівалент) у толуолі (~0,2 М) при перемішуванні додають 1,9 М розчин фосгену в толуолі (4 еквіваленти). Реакційну суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 4 годин і потім концентрують. У випадку, коли метою є сечовина, сирий ізоціанат розчиняють у хлороформі (~0,2 М), обробляють компонентом вторинним аміном і перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. У випадку, коли метою є карбамат, сирий ізоціанат розчиняють у толуолі (~0,2 М), обробляють спиртовим компонентом і кип'ятять зі зворотним холодильником протягом ночі. Потім реакційний розчин з сечовиною або карбаматом концентрують, і залишок обробляють водним розчином карбонату натрію і хлороформом. Органічний розчин сушать (Na_2SO_4) і концентрують. Сирий продукт очищають флеш-хроматографією на діоксиді кремнію з використанням сумішей розчинників хлороформ/метанол (менш полярні карбамати) або хлороформ/метанол/аміак (більш полярні карбамати) із градієнтом.

Препаративний приклад А

Проміжна сполука 1

3-Метилхінуклідин-3-амін

При ретельному перемішуванні 3,0 М розчин метиллітію в діетиловому ефірі (67,0 мл, 201 ммоль) розбавляють ще діетиловим ефіром (150 мл), охолоджують до -78°C і обробляють, додаючи по краплях розчин хінуклідин-3-ону (12,5 г, 100 ммоль) у діетиловому ефірі (100 мл). Отриманий розчин витримують при -78°C протягом 1 години і потім нагрівають до кімнатної температури. Після перемішування протягом ночі реакційний розчин знову охолоджують (0°C) і обробляють, додаючи по краплях воду (60 мл). Суміш концентрують, отриманий залишок очищають флеш-хроматографією на нейтральному оксиді алюмінію з використанням градієнта суміші хлороформ/метанол (0-20 % метанолу), і одержують 3-метилхінуклідин-3-ол (10,0 г, 71 %) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. До ацетонітрилу (250 мл) при 0°C при перемішуванні поступово додають концентровану сірчану кислоту (100 мл). Отриманий розчин при 0°C додають по краплях до суміші 3-метилхінуклідин-3-олу (9,10 г, 64,5 ммоль) і ацетонітрилу (250 мл). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 60 годин, охолоджують (0°C) і потім підлюговують (pH~10) водним розчином гідроксиду натрію. Суміш екстрагують сумішшю хлороформ/ізопропанол 5:1 (об./об.). Об'єднані органічні шари концентрують, і залишок розбавляють 2 н соляною кислотою. після промивання сумішшю хлороформ/ізопропанол, 5:1 (об./об.), водний шар підлюговують 2 н водним розчином гідроксиду натрію й екстрагують сумішшю хлороформ/ізопропанол, 5:1 (об./об.). Об'єднані органічні шари промивають водою, сушать (Na_2SO_4) і концентрують, і одержують N-(3-метилхінуклідин-3-іл)ацетамід у вигляді світло-жовтого масла (9,59 г, 82 %). Розчин отриманого вище проміжного ацетаміду (9,50 г, 52,0 ммоль) у концентрованій соляній кислоті (100 мл) кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 3 діб. Після охолодження на крижаній бані реакційну суміш обробляють водним розчином гідроксиду натрію в кількості, достатній для досягнення pH~1. Суміш промивають сумішшю хлороформ/ізопропанол, 5:1 (об./об.). Потім водний шар підлюговують 2 н водним розчином гідроксиду натрію й екстрагують сумішшю хлороформ/ізопропанол, 5:1 (об./об.). Об'єднані екстракти промивають водою, сушать (Na_2SO_4) і концентрують, і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді світло-жовтої напівтвердої речовини (5,00 г, 69 %). ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2,72-2,39 (м, 6H), 2,01-1,96 (м, 1H), 1,67-1,61 (м, 1H), 1,43-1,36 (м, 2H), 1,23-1,17 (м, 1H), 1,09 (с, 3H) м. ч. ^{13}C ЯМР (125 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 65,3, 48,3, 46,6, 46,4, 34,2, 30,0, 24,8, 22,8 м. ч.

Препаративний приклад В

Проміжна сполука 2

3-Етилхінуклідин-3-амін

Охолоджений (0°C) 0,5 М розчин етиллітію в суміші бензол/циклогексан (100 мл, 50 ммоль) при ретельному перемішуванні розбавляють тетрагідрофураном (50 мл) і обробляють, додаючи по краплях протягом ~5 хвилин розчин хінуклідин-3-ону (3,13 г, 25,0 ммоль) у тетрагідрофурани

(20 мл). Через 2 години крижану баню видаляють, і реакційну суміш перемішують протягом ночі. Реакцію гасять, додаючи поступово воду (10 мл). Отриману суміш концентрують на діоксиді кремнію й очищають флеш-хроматографією на діоксиді кремнію з використанням елюенту суміші хлороформ/метанол/аміак, і одержують 3-хінуклідин-3-ол у вигляді воскоподібної твердої речовини бурштинового кольору (2,43 г, 63 %). До розчину отриманого продукту (2,31 г, 14,9 ммоль) в ацетонітрилі (20 мл) при перемішуванні й охолодженні (0 °C) додають по краплях протягом ~20 хвилин концентровану сірчану кислоту (40 мл). Суміш перемішують протягом ночі і поступово нагрівають до кімнатної температури. Потім реакційну суміш виливають у подрібнений лід. При перемішуванні поступово додають концентрований гідроксид амонію (~110 мл) (кінцевий pH~10). Розчин екстрагують сумішшю хлороформ/ізопропанол, 4:1 (об./об.), і об'єднані екстракти сушать (Na₂SO₄) і концентрують на діоксиді кремнію. Сирий продукт очищають флеш-хроматографією з використанням градієнта сумішей хлороформ/метанол/аміак, і одержують N-(3-етилхінуклідин-3-іл)ацетамід у вигляді воскоподібної твердої речовини бурштинового кольору (2,16 г, 74 %). Розчин отриманого продукту (5,48 г, 28,0 ммоль) у суміші води (60 мл) і концентрованої соляної кислоти (60 мл) кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 3 діб. По закінченні зазначеного часу розчин концентрують, і одержують дигідрохлорид вказаної в заголовку сполуки у вигляді світло-коричневої твердої речовини (4,75 г, 75 %), яку використовують без очищення. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 3,65-3,55 (м, 2H), 3,52-3,27 (м, 4H), 2,51-2,45 (м, 1H), 2,27-2,00 (м, 6H), 1,06 (т, J=7,5 Гц, 3H) м. ч. У реакції, коли потрібно звільнення вільної основи, до солі дигідрохлориду додають триетиламін у еквімолярній кількості. З іншого боку, продукт можна виділити у вигляді вільної основи, розчиняючи дигідрохлорид у водному розчині гідроксиду натрію й екстрагуючи сумішшю хлороформ/ізопропанол, 4:1 (об./об.). Після сушіння (Na₂SO₄) об'єднані екстракти концентрують, і одержують продукт у вигляді біло-бурштинового масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 2,94-2,84 (м, 1H), 2,83-2,55 (м, 5H), 2,05-1,94 (м, 1H), 1,83-1,73 (м, 1H), 1,73-1,60 (м, 2H), 0,91 (т, J=7,4 Гц, 3H) м. ч.

Препаративний приклад 3

Проміжна сполука 3

1-Азабіцикло[3.2.2]нонан-4-ол

Охолоджений (0 °C) 2,0 М розчин триметилсилілдіазометану в гексані (43,9 мл, 87,9 ммоль) при перемішуванні обробляють, додаючи по краплях розчин 3-хінуклідинону (10,0 г, 79,9 ммоль) у ТГФ (80 мл). Додають метанол (44 мл), і реакційну суміш перемішують протягом ночі і залишають нагріватися до кімнатної температури. Потім реакційну суміш обробляють оцтовою кислотою (1,0 мл). Через кілька хвилин додають насичений водний розчин карбонату натрію (40 мл), і шари розділяють. Органічний шар об'єднують з іншими етилацетатними екстрактами, сушать (Na₂SO₄) і концентрують. Отримане жовте масло очищають флеш-хроматографією на нейтральному оксиді алюмінію з використанням елюенту суміші метиленхлорид/метанол, і одержують 1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-он у вигляді білої твердої речовини (6,80 г, 61 %). До розчину отриманого продукту (6,80 г, 48,8 ммоль) у тетрагідрофурані (100 мл) при перемішуванні й охолодженні (0 °C) додають частинами алюмогідрид літію (1,85 г, 48,8 ммоль). Після припинення бурхливого виділення газу водню реакційну суміш нагрівають до кімнатної температури і потім кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 1 години. Потім розчин охолоджують (0 °C) і гасять, послідовно додаючи по краплях воду (1,8 мл), 10 % розчин гідроксиду натрію (1,8 мл) і знову воду (5,5 мл). Безбарвну речовину, що випала в осад, видаляють фільтрацією через целіт, що потім промивають тетрагідрофураном. Об'єднаний фільтрат сушать (Na₂SO₄) і концентрують, і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (5,60 г, 81 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 3,90-3,86 (м, 1H), 3,09-3,03 (м, 1H), 2,96-2,91 (дд, J=9,2, 6,8 Гц, 1H), 2,86-2,75 (м, 3H), 2,71-2,64 (м, 1H), 2,34-2,27 (шир. с, 1H), 1,98-1,86 (м, 3H), 1,71-1,59 (м, 3H), 1,51-1,35 (м, 1H) м. ч.

Препаративний приклад D

Проміжна сполука 4

1-Азабіцикло[3.2.2]нонан-4-амін

До розчину 1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-ону (препаративний приклад 3) (10,0 г, 71,8 ммоль) у ізопропанолі (50 мл) при перемішуванні додають ацетат натрію (11,80 г, 143,7 ммоль) і гідрохлорид гідроксиламіну (5,50 г, 79,1 ммоль). Суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 3 годин і потім охолоджують до кімнатної температури. Реакційну суміш фільтрують і концентрують, і одержують проміжний оксим у вигляді білої твердої речовини (11,00 г, 99 %), що використовують на наступній стадії без очищення. Розчин отриманого продукту (11,0 г, 71,3 ммоль) у н-пропанолі (120 мл) при перемішуванні нагрівають до температури утворення флегми, додають частинами протягом 30 хвилин металевий натрій (16,5 г, 718 ммоль).

Кип'ятіння продовжують протягом ночі, і потім реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури й обробляють розсолем (20 мл). Суміш екстрагують н-пропанолом (2×50 мл), і об'єднані органічні шари концентрують. Залишок розбавляють хлороформом, і тверду речовину, що залишилася, відфільтровують. Фільтра сушать (Na_2SO_4) і концентрують, і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді світло-жовтої напівтвердої речовини (6,70 г, 74 %). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 3,17-3,13 (м, 1H), 3,10-3,07 (м, 1H), 3,05-3,01 (м, 1H), 2,91-2,88 (м, 3H), 2,77-2,70 (м, 1H), 1,92-1,87 (м, 1H), 1,83-1,80 (м, 1H), 1,71-1,68 (м, 3H), 1,59-1,48 (м, 2H), 1,33 (шир. с, 2H) м. ч.

Препаративний приклад E

Проміжна сполука 5

4-Метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-амін

Вказану в заголовку сполуку одержують з 1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-ону (препаративний приклад C) такою же процедурою, що використовують для перетворення хінуклідин-3-ону в 3-метилхінуклідин-3-амін у препаративному прикладі A. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2,84-2,65 (м, 6H), 2,01-1,97 (м, 1H), 1,69-1,24 (м, 8H), 1,09 (с, 3H) м. ч.

Препаративний приклад F

Проміжна сполука 6

1,4-Діазабіцикло[3.2.2]нонан

До розчину 1,4-діазабіцикло[3.2.2]нонан-3-ону (1,00 г, 7,13 ммоль) у 1,4-діоксаны (7,2 мл) при перемішуванні при кімнатній температурі додають алюмогідрид літію [2,0 М/ТГФ] (4,1 мл, 8,2 ммоль). Потім реакційну суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 6 годин. Після охолодження до кімнатної температури реакцію гасять, послідовно додаючи воду (200 мл), 15 % водн.

Суміш фільтрують через целіт, який потім промивають етилацетатом. Об'єднаний фільтрат концентрують, і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді світло-коричневої речовини (0,82 г, 90 %), яку використовують без очищення. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 3,28-3,25 (м, 1H), 2,99-2,95 (м, 8H), 1,86-1,80 (м, 3H), 1,69-1,64 (м, 2H) м. ч.

Препаративний приклад G

Проміжна сполука 7

1-Азабіцикло[3.2.2]нонан-3-ол

До розчину етил-2-гідроксіацетату (20,0 г, 19,0 ммоль) у тетрагідрофурані (250 мл) при перемішуванні й охолодженні (0 °C) додають йодид тетрабутиламонію (7,01 г, 19,0 ммоль) і гідрид натрію (60 % у мінеральному маслі, 7,00 г, 19,0 ммоль). Суміш перемішують при 0 °C протягом 30 хвилин, і потім додають бензилбромід (32,3 г, 19,0 ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом ночі і нагрівають до кімнатної температури. Потім суміш охолоджують (0 °C), гасять водним розчином хлориду амонію (100 мл) і екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивають водою і розсолем, сушать (Na_2SO_4) і концентрують. Залишок очищають флеш-хроматографією на діоксиді кремнію з використанням елюенту суміші гексан/етилацетат, і одержують етил 2-(бензилокси)ацетат у вигляді жовтого масла (14,7 г, 57 %). До розчину отриманого продукту (13,6 г, 70,0 ммоль) у тетрагідрофурані (150 мл) при перемішуванні й охолодженні (0 °C) додають диметилметилфосфонат (11,3 г, 91,1 ммоль), а потім 2,0 М розчин діізопропіламіду літію в суміші тетрагідрофуран/гептан/етилбензол (74,0 мл, 148 ммоль). Реакційну суміш перемішують при 0 °C протягом 3 годин і потім гасять 5,0 М соляною кислотою в кількості, достатній для приведення до pH~4. Потім отриману суміш екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивають розсолем, сушать (Na_2SO_4) і концентрують. Залишок очищають флеш-хроматографією на діоксиді кремнію з використанням елюенту суміші гексан/етилацетат, і одержують диметил(3-(бензилокси)-2-оксопропіл)фосфонат у вигляді світло-жовтого масла (10,1 г, 54 %). До розчину отриманої проміжної сполуки (9,89 г, 36,4 ммоль) у тетрагідрофурані (100 мл) при перемішуванні й охолодженні (0 °C) додають гідрид натрію (60 % у мінеральному маслі, 1,60 г, 40,0 ммоль). Суміш перемішують при 0 °C протягом 30 хвилин, і потім додають по краплях розчин трет-бутил-4-оксопіперидин-1-карбоксилату (5,79 г, 29,1 ммоль) у тетрагідрофурані (50 мл). Отриману суміш перемішують при 0 °C протягом 2 годин, потім гасять насиченим водним розчином хлориду амонію й екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивають розсолем, сушать (Na_2SO_4) і концентрують. Залишок очищають флеш-хроматографією на діоксиді кремнію з використанням елюенту суміші гексан/етилацетат, і одержують трет-бутил-4-(3-(бензилокси)-2-оксопропіліден)піперидин-1-карбоксилат у вигляді світло-жовтого масла (6,50 г, 52 %). Отриманий матеріал (6,50 г, 18,8 ммоль), 10 % Pd/C (1,00 г) і етилацетат (50 мл) вміщують у судину Парра і гідрують протягом 5 годин при кімнатній температурі. Суміш фільтрують через целіт і концентрують, і одержують трет-бутил-4-(3-(гідрокси-2-оксопропіл)піперидин-1-

карбоксилат у вигляді жовтого масла (4,80 г, 99 %). До розчину отриманого продукту (4,80 г, 18,7 ммоль) у метиленхлориді (8 мл) при перемішуванні додають тетрабромід вуглецю (12,4 г, 37,4 ммоль) і трифенілфосфін (9,80 г, 37,4 ммоль). Через 3 години реакційну суміш концентрують, залишок очищають флеш-хроматографією на діоксиді кремнію з використанням елюенту суміші гексан/етилацетат, і одержують трет-бутил-4-(3-бром-2-оксопропіл)піперидин-1-карбоксилат у вигляді білої твердої речовини (3,30 г, 56 %). До розчину отриманого продукту (3,30 г, 10,3 ммоль) у метиленхлориді (50 мл) при перемішуванні й охолодженні (0 °C) додають трифтороцтову кислоту (12,0 мл, 145 ммоль). Суміш перемішують при 0 °C протягом 30 хвилин і потім концентрують, і одержують сирий трифторацетат 1-бром-3-(піперидин-4-іл)ацетону, який використовують на наступній стадії без очищення. До розчину діізопропілетиламіну (20 мл) в ацетонітрилі (800 мл) при перемішуванні при кип'ятінні зі зворотним холодильником по краплях протягом 4 годин (шприц-насос) додають розчин неочищеної проміжної сполуки в ацетонітрилі (150 мл). Кип'ятіння зі зворотним холодильником продовжують протягом ночі і потім суміш хлороформ/метанол, 9:1 (об./об.). Органічний шар об'єднують із другим екстрактом з використанням тієї ж суміші розчинників, сушать (Na_2SO_4) і концентрують. Сирий матеріал очищають флеш-хроматографією на діоксиді кремнію з використанням елюенту суміші хлороформ/метанол/гідроксид амонію, 95/4,5/0,5 (об./об.), і одержують 1-азабіцикло[3.2.2]нонан-3-он у вигляді коричневої твердої речовини (770 мг, 54 %). До розчину отриманої проміжної сполуки (770 мг, 5,54 ммоль) у тетрагідрофурані (10 мл) при перемішуванні й охолодженні (0 °C) додають частинами алюмогідрид літію (211 мг, 5,54 ммоль). Після припинення бурхливого виділення газу водню реакційну суміш нагрівають до кімнатної температури і потім кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 1 години. Розчин охолоджують до 0 °C і гасять, послідовно додаючи по краплях воду (0,2 мл), 10 % водний розчин гідроксиду натрію (0,2 мл) і знову воду (0,6 мл). Безбарвну речовину, що випала в осад, видаляють фільтрацією через целіт, який потім промивають тетрагідрофураном. Об'єднаний фільтрат сушать (Na_2SO_4) і концентрують, і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтої твердої речовини (770 мг, 99 %).

Препаративний приклад Н

Проміжна сполука 8

1-Азабіцикло[3.2.2]нонан-3-амін

Вказану в заголовку сполуку одержують з 1-азабіцикло[3.2.2]нонан-3-ону (препаративний приклад G) такою же процедурою, що використовують для перетворення 1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-ону в 1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-амін у препаративному прикладі D.

Препаративний приклад I

Проміжні сполуки 9, 10

Енантіомери 4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-аміну

Рацемічний N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)ацетамід (препаративний приклад E) розщеплюють на енантіомери, які його складають, з використанням приладу Thar SFC Prep 80 і наступних умов розділення: колонка CHIRALCEL OZ-H (30×250 мм, розмір частинок 5 мм) з рухомою фазою діоксид вуглецю/ацетонітрил/ізопропанол/діетиламін (55/30/15/0,2) і швидкістю потоку 60 г/хв. Енантіомери елюють у 6,34 і 9,55 хвилин. З використанням умов гідролізу ацетаміду, описаних у препаративному прикладі A, елюований раніше ізомер деацетилюють, і одержують проміжну сполуку 9, і деацетилюють ізомер, елюований пізніше, і одержують проміжну сполуку 10. Абсолютну стереохімію енантіомерів не визначають.

Препаративний приклад J

Проміжні сполуки 11, 12

Енантіомери 3-метилхінуклідин-3-аміну

Рацемічний N-(3-метилхінуклідин-3-іл)ацетамід (препаративний приклад A) розщеплюють на енантіомери, які його складають, з використанням приладу Thar SFC Prep 80 і наступних умов розділення: колонка CHIRALCEL IC-H (30×250 мм, розмір частинок 5 мкм) з рухомою фазою діоксид вуглецю/ізопропанол/діетиламін (50/50/0,1) і швидкістю потоку 60 г/хв. Енантіомери елюють у 3,12 і 8,17 хвилин. З використанням умов гідролізу ацетаміду, описаних у препаративному прикладі A, елюований раніш ізомер деацетилюють, і одержують проміжну сполуку 11, і деацетилюють ізомер, елюований пізніше, і одержують проміжну сполуку 12. Потім проміжну сполуку 12 вводять в амідне сполучення (загальна процедура D) з (S)-(+)-2-фенілпропіоновою кислотою, і одержують окремий енантіомер (2S)-N-(3-метилхінуклідин-3-іл)-2-фенілпропанамід. Одержують кристал такої сполуки і піддають рентгенографії, і виявляють, що амід знаходиться в (2'R, 3S)-конфігурації. Таким чином, визначають, що проміжна сполука 11 являє собою (S)-(3-метилхінуклідин-3-амін, і проміжна сполука 12 являє собою (R)-(3-метилхінуклідин-3-амін.

Препаративний приклад К

Проміжні сполуки 13, 14

Енантіомери 3-етилхінуклідин-3-аміну

Рацемічний N-(3-етилхінуклідин-3-іл)ацетамід (препаративний приклад В) розщеплюють на енантіомери, які його складають, з використанням приладу Thar SFC Prep 80 і наступних умов розділення: колонка CHIRALCEL IC-H (30×250 мм, розмір частинок 5 мкм) з рухомою фазою діоксид вуглецю/етанол/діетиламін (60/40/0,2) і швидкістю потоку 80 г/хв. Енантіомери елюють у 3,31 і 4,70 хвилин. З використанням умов гідролізу ацетаміду, описаних у препаративному прикладі А, елюйований раніш ізомер деацетилюють, і одержують проміжну сполуку 13, і деацетилюють ізомер, елюйований пізніше, і одержують проміжну сполуку 14. Абсолютну стереохімію енантіомерів не визначають.

Препаративний приклад L

Проміжні сполуки 15, 16

Енантіомери 1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-олу

Розчин рацемічного 1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-олу (препаративний приклад С; 23,0 г, 16,3 ммоль) в оцтовому ангідриді (100 мл) при перемішуванні кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 1 години. Суміш концентрують, і залишок розчиняють у водному розчині бікарбонату натрію й екстрагують сумішшю хлороформ/ізопропанол, 5:1 (об./об.). Об'єднані екстракти промивають розсолем, сушать (Na₂SO₄) і концентрують, і одержують 1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-ілацетат. Отриманий матеріал розщеплюють на енантіомери, які його складають, з використанням приладу Thar SFC Prep 80 і наступних умов розділення: колонка CHIRALCEL OZ-H (30×250 мм, розмір частинок 5 мкм) з рухомою фазою (діоксид вуглецю/ацетонітрил/ізопропанол/діетиламін (55/30/15/0,2) і швидкістю потоку 60 г/хв. Енантіомер ацетату, елюйований пізніше (11,0 г, 60,0 ммоль), розчиняють у 2 н водному розчині гідроксиду натрію. Суміш при перемішуванні нагрівають при 50 °С протягом 1 години, потім охолоджують і екстрагують сумішшю хлороформ/ізопропанол, 5:1 (об./об.). Об'єднані екстракти промивають розсолем, сушать (Na₂SO₄) і концентрують, і одержують проміжну сполуку 16 у вигляді світло-жовтої твердої речовини (8,00 г, 94 %).

З елюйованого раніш ізомеру ацетату видаляють захисну групу таким же способом, і одержують проміжну сполуку 15. Абсолютну стереохімію енантіомерів не визначають.

Препаративний приклад М

Проміжна сполука 17

Дигідрохлорид 3-пропілхінуклідин-3-аміну

При перемішуванні й охолодженні (0 °С) 2,0 М розчин пропілмагнійхлориду в діетиловому ефірі (100 мл, 200 ммоль) розбавляють тетрагідрофураном (150 мл) і обробляють, додаючи по краплях протягом ~20 хвилин розчин хінуклідин-3-ону (13,45 г, 107,5 ммоль) у тетрагідрофурані (90 мл). Крижана баня дає можливість поступового нагрівання до кімнатної температури, і суміш перемішують протягом ночі. Потім реакційну суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 30 хвилин, охолоджують (0 °С) і гасять, додаючи поступово воду (60 мл). Суміш концентрують для видалення органічного розчинника, розбавляють водним розчином хлориду амонію (250 мл) і екстрагують сумішшю хлороформ/ізопропанол, 4:1 (об./об.). Об'єднані екстракти сушать (Na₂SO₄) і концентрують на діоксиді кремнію. Флеш-хроматографія на діоксиді кремнію з використанням градієнта суміші хлороформ/метанол/аміак дає 3-пропілхінуклідин-3-ол у вигляді білої твердої речовини (5,57 г, 31 %). До розчину отриманого продукту (5,55 г, 32,8 ммоль) в ацетонітрилі (30 мл) при перемішуванні й охолодженні (0 °С) додають по краплях протягом 15 хвилин концентровану сірчану кислоту (40 мл). Крижана баня дає можливість поступового нагрівання до кімнатної температури, і суміш перемішують протягом ночі. Потім реакційну суміш виливають у подрібнений лід. Отриману суспензію з льодом перемішують, і поступово додають концентрований гідроксид амонію (100 мл). Після того, як лід повністю розтане, суміш екстрагують сумішшю хлороформ/ізопропанол, 4:1 (об./об.). Об'єднані екстракти сушать (Na₂SO₄) і концентрують на діоксиді кремнію. Флеш-хроматографія з використанням градієнта сумішей хлороформ/метанол/аміак дає N-(3-пропілхінуклідин-3-іл)ацетамід у вигляді смоли слабкого бурштинового кольору (6,94 г, 100 %). Розчин отриманого продукту (6,94 г, 32,8 ммоль) у суміші води (90 мл) і концентрованої соляної кислоти (90 мл) кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 4 діб. По закінченні зазначеного часу розчин концентрують, і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (6,44 г, 81 %), яку використовують без очищення. У реакціях, коли потрібне звільнення вільної основи, додають триетиламін у еквімолярній кількості до солі дигідрохлориду. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,27 (шир. с, 1H), 8,91 (шир. с, 3H), 3,52-3,30 (м, 2H), 3,28-3,06 (м, 4H), 2,35-2,24 (м, 1H), 2,24-2,08 (м, 1H), 1,97-1,71 (м, 5H), 1,48-1,21 (м, 2H), 0,89 (т, J=7,1 Гц, 3H) м. ч.

Приклад 1

4-([1,1'-Біфеніл]-4-іл)-N-(3-метилхінуклідин-3-іл)піперазин-1-карбоксамід

З використанням загальної процедури А і уведення у взаємодію 1-([1,1'-біфеніл]-4-іл)піперазину і проміжної сполуки 1 одержують вказану в заголовку сполуку. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 7,56 (д, J=7,5 Гц, 2H), 7,54 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,41 (т, J=7,5 Гц, 2H), 7,27 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,05 (д, J=8,5 Гц, 2H), 5,99 (с, 1H), 3,44 (т, J=5,0 Гц, 4H), 3,15 (т, J=5,0 Гц, 4H), 2,96-2,93 (м, 1H), 2,67-2,57 (м, 5H), 2,12-2,11 (м, 1H), 1,75-1,64 (м, 2H), 1,41-1,23 (м, 5H) м. ч. ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) 157,0, 150,2, 140,7, 132,9, 128,7, 127,9, 126,6, 126,6, 116,4, 63,5, 52,7, 50,8, 48,9, 46,6, 43,9, 31,3, 25,3, 23,3, 22,6 м. ч. Чистота по РХМС >99 % (214 і 254 нм); час утримування 1,99 хв.; (M+H $^+$) 405,3.

Приклад 2

4-([1,1'-Біфеніл]-4-іл)-N-(хінуклідин-3-іл)піперазин-1-карбоксамід

З використанням загальної процедури А і уведення у взаємодію 1-([1,1'-біфеніл]-4-іл)піперазину і хінуклідин-3-аміну одержують вказану в заголовку сполуку. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,57-7,52 (м, 4H), 7,41 (т, J=8,0 Гц, 2H), 7,29 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,00 (д, J=8,5 Гц, 2H), 4,61 (с, 1H), 3,88 (м, 1H), 3,57 (т, J=5,0 Гц, 4H), 3,41-3,36 (м, 1H), 3,26 (т, J=5,0 Гц, 4H), 2,90-2,80 (м, 4H), 2,53-2,50 (м, 1H), 1,95-1,94 (м, 1H), 1,74-1,66 (м, 3H), 1,49 (м, 1H) м. ч. ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) 157,4, 150,2, 140,7, 133,0, 128,7, 127,9, 126,6, 126,5, 116,5, 56,6, 48,9, 47,9, 47,4, 46,7, 43,7, 26,1, 25,9, 20,2 м. ч. Чистота по РХМС >99 % (214 і 254 нм); час утримування 1,44 хв.; (M+H $^+$) 391,2.

Приклад 3

4-([1,1'-Біфеніл]-4-іл)-N-(1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперазин-1-карбоксамід

З використанням загальної процедури А і уведення у взаємодію 1-([1,1'-біфеніл]-4-іл)піперазину і проміжної сполуки 4 одержують вказану в заголовку сполуку. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) 7,56-7,52 (м, 4H), 7,41 (т, J=8,0 Гц, 2H), 7,29 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,00-6,98 (д, J=9,0 Гц, 2H), 4,50 (д, J=7,0 Гц, 1H), 4,01-3,96 (м, 1H), 3,55 (т, J=5,0 Гц, 4H), 3,25 (т, J=5,0 Гц, 4H), 3,19-2,76 (м, 6H), 2,05-1,57 (м, 7H) м. ч. ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) 156,8, 150,2, 140,7, 133,0, 128,7, 128,7, 127,9, 126,6, 116,5, 56,1, 53,0, 49,0, 48,9, 44,3, 43,7, 34,8, 32,0, 26,6, 22,4 м. ч. Чистота по РХМС >98 % (214 і 254 нм); час утримування 1,45 хв.; (M+H $^+$) 405,2.

Приклад 4

4-([1,1'-Біфеніл]-4-іл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперазин-1-карбоксамід

З використанням загальної процедури А і уведення у взаємодію 1-([1,1'-біфеніл]-4-іл)піперазину і проміжної сполуки 5 одержують вказану в заголовку сполуку. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,56-7,52 (м, 4H), 7,41 (т, J=7,5 Гц, 2H), 7,29 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,00-6,98 (д, J=8,5 Гц, 2H), 4,40 (с, 1H), 3,54-3,26 (м, 4H), 3,25-3,02 (м, 4H), 3,00-2,81 (м, 6H), 2,39-2,37 (м, 1H), 2,17 (м, 1H), 1,96-1,51 (м, 8H) м. ч. ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) 157,0, 150,2, 140,7, 132,9, 128,7, 127,9, 126,6, 126,6, 116,4, 59,1, 53,2, 48,9, 47,6, 46,4, 43,9, 39,8, 36,5, 25,8, 24,5, 24,2 м. ч. Чистота по РХМС >98 % (214 і 254 нм); час утримування 1,29 хв.; (M+H $^+$) 419,2.

Приклад 5

4-([1,1'-Біфеніл]-4-іл)піперазин-1-іл(1,4-діазабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)метанон

З використанням загальної процедури В і уведення у взаємодію 1-([1,1'-біфеніл]-4-іл)піперазину і проміжної сполуки 6 одержують вказану в заголовку сполуку. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,57-7,52 (м, 4H), 7,40 (т, J=8,0 Гц, 2H), 7,28 (т, J=7,2 Гц, 1H), 7,01-6,98 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,12-4,11 (м, 1H), 3,52 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,38-3,36 (м, 4H), 3,25-3,23 (м, 4H), 3,07-2,96 (м, 6H), 2,07-2,00 (м, 2H), 1,80-1,72 (м, 2H) м. ч. ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3) δ 163,7, 150,5, 140,8, 132,8, 128,7, 127,8, 126,5, 116,4, 56,5, 49,2, 49,0, 47,2, 46,4, 45,7, 27,2 м. ч. Чистота по РХМС >99 % (214 і 254 нм); час утримування 1,26 хв.; (M+H $^+$) 391,2.

Приклад 6

Хінуклідин-3-іл-4-([1,1'-біфеніл]-4-іл)піперазин-1-карбоксилат

З використанням загальної процедури С і уведення у взаємодію 1-([1,1'-біфеніл]-4-іл)піперазину і хінуклідин-3-олу одержують вказану в заголовку сполуку. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,58-7,54 (м, 4H), 7,43 (т, J=7,5 Гц, 2H), 7,31 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,02 (д, J=8,0 Гц, 2H), 4,81 (м, 1H), 3,68 (т, J=4,5 Гц, 4H), 3,31-3,24 (м, 5H), 2,95-2,78 (м, 5H), 2,11-2,10 (м, 1H), 1,87-1,46 (м, 4H) м. ч. ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 155,0, 150,4, 140,7, 133,1, 128,7, 127,8, 126,6, 126,5, 116,7, 72,1, 55,7, 49,2, 47,4, 46,4, 43,6, 25,5, 24,5, 19,7 м. ч. Чистота по РХМС >99 % (214 і 254 нм); час утримування 1,32 хв.; (M+H $^+$) 392,2.

Приклад 7

4-феніл-N-(хінуклідин-3-іл)піперазин-1-карбоксамід

З використанням загальної процедури А і уведення у взаємодію 1-фенілпіперазину і хінуклідин-3-аміну одержують вказану в заголовку сполуку. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,31-7,28

(м, 2H), 6,95-6,89 (м, 3H), 4,74-4,72 (м, 1H), 3,91-3,89 (м, 1H), 3,56 (т, J=5,0 Гц, 4H), 3,38-3,37 (м, 1H), 3,21 (т, J=5,0 Гц, 4H), 2,87-2,82 (м, 4H), 2,60-2,59 (м, 1H), 1,97-1,96 (м, 1H), 1,72-1,25 (м, 4H) м. ч. ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 157,4, 151,0, 129,2, 120,3, 116,5, 56,4, 49,1, 47,8, 47,4, 46,6, 43,8, 26,1, 25,7, 20,1 м. ч.

5 Чистота по РХМС >98 % (214 і 254 нм); час утримування 1,04 хв.; (M+H⁺) 315,1.

Приклад 8

N-(1-Азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)-4-фенілпіперазин-1-карбоксамід

3 використанням загальної процедури А і уведення у взаємодію 1-фенілпіперазину і проміжної сполуки 4 одержують вказану в заголовку сполуку. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,31-7,28 (м, 2H), 6,95-6,90 (м, 3H), 4,58 (д, J=7,0 Гц, 1H), 4,04-3,99 (м, 1H), 3,55-3,53 (м, 4H), 3,28-3,19 (м, 5H), 3,11-3,05 (м, 1H), 2,99-2,96 (м, 3H), 2,87-2,81 (м, 1H), 2,09-1,59 (м, 7H) м. ч. ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 156,8, 151,0, 129,1, 120,3, 116,4, 56,0, 53,0, 49,1, 49,0, 44,4, 43,7, 34,8, 31,9, 26,5, 22,2 м. ч. Чистота по РХМС >96 % (214 і 254 нм); час утримування 1,60 хв.; (M+H⁺) 329,3.

Приклад 9

15 N-(3-метилхінуклідин-3-іл)-4-фенілпіперазин-1-карбоксамід

3 використанням загальної процедури А і уведення у взаємодію 1-фенілпіперазину і проміжної сполуки 1 одержують вказану в заголовку сполуку. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,30-7,27 (м, 2H), 6,94-6,88 (м, 3H), 4,41 (с, 1H), 3,51 (т, J=5,0 Гц, 4H), 3,19 (т, J=5,0 Гц, 4H), 3,01-2,92 (м, 2H), 2,84-2,79 (м, 4H), 2,07-2,06 (м, 1H), 1,86-1,78 (м, 2H), 1,56-1,44 (м, 5H) м. ч. ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3) δ 157,1, 151,0, 129,2, 120,3, 116,4, 63,5, 52,6, 49,1, 46,5, 46,4, 43,9, 31,3, 25,3, 23,3, 22,6 м. ч. Чистота по РХМС >98 % (214 і 254 нм); час утримування 1,63 хв.; (M+H⁺) 329,3.

Приклад 10

N-(4-Метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)-4-фенілпіперазин-1-карбоксамід

25 3 використанням загальної процедури А і уведення у взаємодію 1-фенілпіперазину і проміжної сполуки 5 одержують вказану в заголовку сполуку. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,31-7,26 (м, 2H), 6,95-6,89 (м, 3H), 4,42 (с, 1H), 3,54-3,51 (м, 4H), 3,22-3,20 (м, 4H), 3,07-2,96 (м, 4H), 2,90-2,84 (м, 2H), 2,42-2,40 (м, 1H), 1,97-1,92 (м, 1H), 1,88-1,82 (м, 2H), 1,73-1,50 (м, 6H) м. ч. ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 157,0, 151,0, 129,2, 120,3, 116,4, 59,0, 53,1, 49,1, 47,6, 46,3, 44,0, 39,5, 36,5, 25,7, 24,2, 24,0 м. ч. Чистота по РХМС >99 % (214 і 254 нм); час утримування 1,63 хв.; (M+H⁺) 343,3.

Приклад 11

1,4-Діазабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл(4-фенілпіперазин-1-іл)метанон

35 3 використанням загальної процедури В і уведення у взаємодію 1-фенілпіперазину і проміжної сполуки 6 одержують вказану в заголовку сполуку. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,25 (т, J=8,0 Гц, 2H), 6,92 (д, J=8,0 Гц, 2H), 6,86 (т, J=7,5 Гц, 1H), 4,09 (м, 1H), 3,48 (т, J=5,5 Гц, 2H), 3,30-3,32 (м, 4H), 3,18-3,17 (м, 4H), 3,03-2,96 (м, 6H), 2,01 (м, 2H), 1,75-1,71 (м, 2H) м. ч. ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3) δ 163,7, 151,2, 129,1, 120,1, 116,3, 56,4, 49,1, 47,2, 46,3, 45,6, 27,2 м. ч. Чистота по РХМС >99 % (214 і 254 нм); час утримування 1,70 хв.; (M+H⁺) 315,3.

Приклад 12

40 Хінуклідин-3-іл-4-фенілпіперазин-1-карбоксилат

3 використанням загальної процедури С і уведення у взаємодію 1-фенілпіперазину і хінуклідин-3-олу одержують вказану в заголовку сполуку. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,31-7,28 (м, 2H), 6,96-6,90 (м, 3H), 4,79-4,78 (м, 1H), 3,66 (т, J=5,0 Гц, 4H), 3,28-3,25 (м, 1H), 3,17 (м, 4H), 2,93-2,74 (м, 5H), 2,08-2,07 (м, 1H), 1,85-1,44 (м, 4H) м. ч. ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 155,0, 151,2, 129,2, 120,5, 116,7, 72,1, 55,8, 49,4, 47,4, 46,5, 43,7, 25,5, 24,5, 19,7 м. ч. Чистота по РХМС >99 % (214 і 254 нм); час утримування 1,11 хв.; (M+H⁺) 316,1.

Приклад 13

4-([1,1'-Біфеніл]-3-іл)-N-(хінуклідин-3-іл)піперазин-1-карбоксамід

50 3 використанням загальної процедури А і уведення у взаємодію 1-[1,1'-біфеніл]-3-іл)піперазину і хінуклідин-3-аміну одержують вказану в заголовку сполуку. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,59 (д, J=7,5 Гц, 2H), 7,45 (т, J=7,5 Гц, 2H), 7,37 (дд, J=8,5, 1,0 Гц, 2H), 7,14-7,13 (м, 2H), 6,95-6,93 (м, 1H), 4,62 (д, J=6,0 Гц, 1H), 3,89-3,88 (м, 1H), 3,58 (м, J=5,5 Гц, 4H), 3,42-3,38 (м, 1H), 3,28 (т, J=5,5 Гц, 4H), 2,89-2,81 (м, 4H), 2,53-2,50 (м, 1H), 1,96-1,94 (м, 1H), 1,70-1,48 (м, 4H) м. ч. ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 157,4, 151,4, 142,5, 141,6, 129,6, 128,7, 127,3, 127,2, 119,4, 115,5, 115,4, 56,8, 49,2, 47,9, 47,5, 46,7, 43,8, 26,1, 26,0, 20,3 м. ч. Чистота по РХМС >99 % (214 і 254 нм); час утримування 1,27 хв.; (M+H⁺) 391,3.

Приклад 14

4-([1,1'-Біфеніл]-3-іл)-N-(1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперазин-1-карбоксамід

60 3 використанням загальної процедури А і уведення у взаємодію 1-[1,1'-біфеніл]-3-іл)піперазину і проміжної сполуки 4 одержують вказану в заголовку сполуку. ^1H ЯМР (500 МГц,

CDCl₃) δ 7,59-7,57 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,45 (т, J=7,5 Гц, 2H), 7,36 (т, J=8,0 Гц, 2H), 7,14-7,13 (м, 2H), 6,94-6,92 (м, 1H), 4,57-4,55 (д, J=7,0 Гц, 1H), 4,01-3,98 (м, 1H), 3,56 (т, J=5,0 Гц, 4H), 3,27 (т, J=5,0 Гц, 4H), 3,20-3,17 (м, 1H), 3,07-3,04 (м, 1H), 2,97-2,78 (м, 4H), 2,11-1,58 (м, 7H) м. ч. ¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 156,8, 151,4, 42,5, 141,6, 129,6, 128,7, 127,3, 127,2, 119,4, 115,5, 115,4, 56,, 53,0, 49,2, 49,0, 44,4, 43,7, 34,7, 31,9, 26,4, 22,2 м. ч. Чистота по РХМС >98 % (214 і 254 нм); час утримування 1,27 хв.; (M+H⁺) 405,2.

Приклад 15

4-([1,1'-Біфеніл]-3-іл)-N-(3-метилхінуклідин-3-іл)піперазин-1-карбоксамід

З використанням загальної процедури А і уведення у взаємодію 1-[1,1'-біфеніл]-3-іл)піперазину і проміжної сполуки 1 одержують вказану в заголовку сполуку. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,59-7,58 (дд, J=7,5, 1,5 Гц, 2H), 7,44 (т, J=7,5 Гц, 2H), 7,36 (т, J=7,5 Гц, 2H), 7,14-7,12 (м, 2H), 6,94 (м, 1H), 4,44 (с, 1H), 3,55 (т, J=5,0 Гц, 4H), 3,27 (т, J=5,0 Гц, 4H), 3,00-2,83 (м, 6H), 2,08 (м, 1H), 1,85-1,83 (м, 2H), 1,57-1,45 (м, 5H) м. ч. ¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 157,0, 151,4, 142,5, 141,6, 129,6, 128,7, 127,3, 127,3, 119,4, 115,4, 115,3, 63,5, 52,6, 49,2, 46,5, 46,5, 43,9, 31,3, 25,3, 23,3, 22,6 м. ч. Чистота по РХМС >96 % (214 і 254 нм); час утримування 1,97 хв.; (M+H⁺) 405,3.

Приклад 16

4-([1,1'-Біфеніл]-3-іл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперазин-1-карбоксамід

З використанням загальної процедури А і уведення у взаємодію 1-[1,1'-біфеніл]-3-іл)піперазину і проміжної сполуки 5 одержують вказану в заголовку сполуку. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,60-7,35 (м, 6H), 7,14-7,13 (м, 2H), 6,94-6,93 (м, 1H), 4,41 (с, 1H), 3,56-3,54 (м, 4H), 3,29-3,27 (м, 4H), 3,02-2,85 (м, 6H), 2,42-2,40 (м, 1H), 1,98-1,53 (м, 9H) м. ч. ¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 157,0, 151,4, 142,4, 141,6, 129,6, 128,7, 127,3, 119,3, 115,4, 115,3, 55,0, 53,2, 49,2, 47,5, 46,3, 44,0, 39,7, 36,5, 25,7, 24,4, 24,2 м. ч. Чистота по РХМС >99 % (214 і 254 нм); час утримування 1,29 хв.; (M+H⁺) 419,2.

Приклад 17

4-([1,1'-Біфеніл]-3-іл)піперазин-1-іл)(1,4-діазабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)метанон

З використанням загальної процедури В і уведення у взаємодію 1-[1,1'-біфеніл]-3-іл)піперазину і проміжної сполуки 6 одержують вказану в заголовку сполуку. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,60-7,58 (м, 2H), 7,46-7,43 (м, 2H), 7,36 (т, J=8,0 Гц, 2H), 7,15-7,12 (м, 2H), 6,95-6,93 (м, 1H), 4,14-4,13 (м, 1H), 3,54-3,52 (м, 2H), 3,53 (т, J=5,0 Гц, 4H), 3,27 (т, J=5,0 Гц, 4H), 3,09-3,01 (м, 6H), 2,06-2,04 (м, 2H), 1,80-1,76 (м, 2H) м. ч. ¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 163,7, 155,5, 151,6, 142,4, 141,6, 129,5, 128,7, 128,5, 127,3, 119,3, 115,4, 56,4, 50,8, 49,3, 49,1, 47,3, 46,4, 45,6, 27,1 м. ч. Чистота по РХМС >99 % (214 і 254 нм); час утримування 2,01 хв.; (M+H⁺) 391,3.

Приклад 18

Хінуклідин-3-іл-4-([1,1'-біфеніл]-3-іл)піперазин-1-карбоксилат

З використанням загальної процедури С і уведення у взаємодію 1-([1,1'-біфеніл]-3-іл)піперазину і хінуклідин-3-олу одержують вказану в заголовку сполуку. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,59 (д, J=7,0 Гц, 2H), 7,45 (т, J=7,5 Гц, 2H), 7,38-7,35 (м, 2H), 7,15-7,14 (м, 2H), 6,95-6,93 (м, 1H), 4,80-4,78 (м, 1H), 3,68 (т, J=5,5 Гц, 4H), 3,28-3,24 (м, 5H), 2,92-2,75 (м, 5H), 2,08-2,08 (м, 1H), 1,85-1,44 (м, 4H) м. ч. ¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 155,0, 151,6, 142,4, 141,5, 129,6, 128,7, 127,3, 127,2, 119,6, 115,8, 115,7, 72,1, 55,8, 49,5, 47,4, 46,4, 43,8, 43,6, 25,5, 24,5, 19,7 м. ч. Чистота по РХМС >99 % (214 і 254 нм); час утримування 1,33 хв.; (M+H⁺) 392,2.

Приклад 19

1-Азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл-4-([1,1'-біфеніл]-3-іл)піперазин-1-карбоксилат

З використанням загальної процедури С і уведення у взаємодію 1-([1,1'-біфеніл]-3-іл)піперазину і проміжної сполуки 3 одержують вказану в заголовку сполуку. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,59-7,58 (д, J=7,5 Гц, 2H), 7,45 (т, J=7,5 Гц, 2H), 7,36 (т, J=7,5 Гц, 2H), 7,15-7,13 (м, 2H), 6,95-6,93 (м, 1H), 4,96 (м, 1H), 3,68-3,66 (м, 4H), 3,23-2,86 (м, 10H), 2,17-1,55 (м, 7H) м. ч. ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃) δ 154,8, 151,6, 142,4, 141,5, 129,6, 128,7, 127,3, 127,2, 119,5, 115,7, 115,6, 79,0, 51,6, 49,5, 47,8, 45,2, 43,7, 33,4, 30,4, 24,5, 22,0 м. ч. Чистота по РХМС >99 % (214 і 254 нм); час утримування 1,16 хв.; (M+H⁺) 406,2.

Приклад 20

1-Азабіцикло[3.2.2]нонан-3-іл-4-([1,1'-біфеніл]-3-іл)піперазин-1-карбоксилат

З використанням загальної процедури С і уведення у взаємодію 1-([1,1'-біфеніл]-3-іл)піперазину і проміжної сполуки 7 одержують вказану в заголовку сполуку. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,60 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,46 (т, J=7,5 Гц, 2H), 7,37 (т, J=8,0 Гц, 2H), 7,15 (м, 2H), 6,95 (дд, J=9,0 Гц, 1,5 Гц, 1H), 5,15 (м, 1H), 3,67 (м, 4H), 3,50 (м, 1H), 3,24-2,83 (м, 9H), 2,35 (м, 1H), 2,13 (м, 1H), 1,80-1,72 (м, 5H) м. ч. ¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 154,9, 151,6, 142,4, 141,6, 129,6, 128,7, 127,3, 127,2, 119,5, 115,8, 72,1, 61,2, 49,5, 48,5, 45,4, 43,7, 39,1, 28,9, 26,9, 24,2 м. ч.

Чистота по РХМС >99 % (214 і 254 нм); час утримування 1,40 хв.; (M+H⁺) 406,2.

Приклад 21

4-([1,1'-Біфеніл]-3-іл)-N-(3-етилхінуклідин-3-іл)піперазин-1-карбоксамід

З використанням загальної процедури А і уведення у взаємодію 1-[1,1'-біфеніл]-3-іл)піперазину і проміжної сполуки 2 одержують вказану в заголовку сполуку. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,59-7,58 (д, J=7,5 Гц, 2H), 7,45 (д, J=7,5 Гц, 2H), 7,37-7,35 (м, 2H), 7,14-7,12 (м, 2H), 6,94-6,92 (м, 1H), 4,43 (с, 1H), 3,56-3,56 (м, 4H), 3,29-3,27 (м, 4H), 3,06-2,79 (м, 6H), 2,19-2,10 (м, 2H), 1,92-1,74 (м, 3H), 1,55-1,46 (м, 2H), 0,82 (т, J=7,5 Гц, 3H) м. ч. ¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 156,8, 151,4, 142,4, 141,6, 129,6, 127,3, 127,2, 119,4, 115,4, 115,3, 63,2, 55,1, 50,5, 49,3, 46,9, 46,7, 44,0, 28,4, 28,1, 22,9, 22,5, 8,2 м. ч. Чистота по РХМС >99 % (214 і 254 нм); час утримування 1,51 хв.; (M+H⁺) 419,3.

Приклад 22

4-(4'-Фтор-[1,1'-біфеніл]-3-іл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперазин-1-карбоксамід

З використанням загальної процедури F і уведення у взаємодію 1-(3-бромфеніл)піперазину і 4-фторфенілборонової кислоти одержують 1-(4'-фтор-[1,1'-біфеніл]-3-іл)піперазин. Дану сполуку уводять у взаємодію з проміжною сполукою 5 з використанням загальної процедури А, і одержують вказану в заголовку сполуку. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 9,22 (с, 1H), 8,94 (с, 2H), 7,44 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,10-7,02 (м, 3H), 4,43 (с, 1H), 3,58-3,56 (м, 4H), 3,31-3,29 (м, 4H), 3,06-2,85 (м, 6H), 2,42 (м, 1H), 1,95-1,57 (м, 9H) м. ч. ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃) δ 157,5, 156,9, 154,9, 151,7, 135,4, 134,7, 130,3, 118,7, 116,6, 114,6, 59,1, 53,2, 48,8, 47,5, 46,3, 43,9, 39,7, 36,5, 25,7, 24,4, 24,2 м. ч. Чистота по РХМС >99 % (214 і 254 нм); час утримування 1,01 хв.; (M+H⁺) 421,3.

Приклад 23

N-(3-етилхінуклідин-3-іл)-4-(4'-фтор-[1,1'-біфеніл]-3-іл)піперазин-1-карбоксамід

З використанням загальної процедури А і уведення у взаємодію 1-(4'-фтор-[1,1'-біфеніл]-3-іл)піперазину (отриманого так, як описано в прикладі 22) і проміжної сполуки 2 одержують вказану в заголовку сполуку. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,54-7,52 (м, 2H), 7,35-7,33 (м, 1H), 7,14-7,06 (м, 4H), 6,93-6,91 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,39 (с, 1H), 3,55 (м, 4H), 3,28-3,26 (м, 4H), 2,99-2,83 (м, 6H), 2,18-2,08 (м, 2H), 1,89-1,73 (м, 3H), 1,52-1,46 (м, 2H), 0,81 (т, J=7,5 Гц, 3H) м. ч. ¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 163,5, 161,4, 156,9, 151,4, 141,4, 137,1, 129,6, 128,8, 128,7, 119,1, 115,7, 115,6, 115,4, 115,4, 63,2, 55,2, 49,2, 46,9, 46,7, 44,0, 28,4, 23,1, 23,0, 22,6, 8,2 м. ч. Чистота по РХМС >99 % (214 і 254 нм); час утримування 1,54 хв.; (M+H⁺) 437,3.

Приклад 24

1-Азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл-4-(4'-фтор-[1,1'-біфеніл]-3-іл)піперазин-1-карбоксилат

З використанням загальної процедури С і уведення у взаємодію 1-(4'-фтор-[1,1'-біфеніл]-3-іл)піперазину (отриманого так, як описано в прикладі 22) і проміжної сполуки 3 одержують вказану в заголовку сполуку. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,55-7,52 (м, 2H), 7,35 (т, J=8,5 Гц, 1H), 7,14-7,07 (м, 4H), 6,94-6,92 (м, 1H), 4,96 (м, 1H), 3,67 (т, J=5,0 Гц, 4H), 3,23-2,80 (м, 10H), 2,16-1,53 (м, 7H) м. ч. ¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 162,5 (д, J=245,0 Гц), 154,8, 151,6, 141,4, 137,6 (д, J=2,5 Гц), 129,6, 128,7 (д, J=8,4 Гц), 119,3, 115,5 (д, J=21,9 Гц), 79,1, 51,8, 49,5, 47,9, 45,3, 43,7, 33,5, 30,6, 24,7, 22,2 м. ч. Чистота по РХМС >95 % (214 і 254 нм); час утримування 1,27 хв.; (M+H⁺) 424,2.

Приклад 25

1-Азабіцикло[3.2.2]нонан-3-іл-4-(4'-фтор-[1,1'-біфеніл]-3-іл)піперазин-1-карбоксилат

З використанням загальної процедури С і уведення у взаємодію 1-(4'-фтор-[1,1'-біфеніл]-3-іл)піперазину (отриманого так, як описано в прикладі 22) і проміжної сполуки 7 одержують вказану в заголовку сполуку. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,57-7,47 (м, 6H), 7,13 (т, J=8,5 Гц, 2H), 5,11 (шир. с, 1H), 5,00 (м, 1H), 3,43-2,75 (м, 6H), 2,35-2,05 (м, 2H), 1,71-1,56 (м, 11H) м. ч. ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃) δ 163,4, 161,4, 138,5, 136,9, 128,6, 128,5, 127,0, 125,3, 115,6, 115,5, 70,5, 61,0, 55,0, 48,9, 44,9, 38,9, 29,5, 29,2, 26,4, 23,9 м. ч. Чистота по РХМС >93 % (214 і 254 нм); час утримування 1,42 хв.; (M+H⁺) 397,2.

Приклад 26

N-(4-Метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)-4-(3-(піримідин-2-іл)феніл)піперазин-1-карбоксамід

З використанням загальної процедури F і уведення у взаємодію 2-хлорпіримідину і трет-бутил-4-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)піперазин-1-карбоксилату одержують трет-бутил-4-(3-(піримідин-2-іл)феніл)піперазин-1-карбоксилат. З отриманої сполуки видаляють N-трет-бутоксикарбонільну захисну групу з використанням загальної процедури G, і одержують 2-(3-(піперазин-1-іл)феніл)піримідин. Цей продукт у свою чергу уводять у взаємодію з проміжною сполукою 5 з використанням загальної процедури А, і одержують вказану в

заголовку сполуку. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,82-8,81 (д, $J=4,5$ Гц, 2H), 8,07-8,06 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,00-7,98 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,42 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,20 (т, $J=4,5$ Гц, 1H), 7,08-7,06 (м, 1H), 4,40 (с, 1H), 3,56-3,54 (м, 4H), 3,33-3,31 (м, 4H), 3,00-2,86 (м, 6H), 2,39 (м, 1H), 1,97-1,54 (м, 9H) м. ч. ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 164,8, 157,2, 156,9, 151,3, 138,5, 129,5, 120,1, 119,1, 118,8, 115,8, 59,0, 53,3, 49,1, 47,6, 46,4, 44,0, 39,8, 36,5, 25,7, 24,5, 24,3 м. ч. Чистота по РХМС >99 % (214 і 254 нм); час утримування 1,30 хв.; $(\text{M}+\text{H}^+)$ 421,3.

Приклад 27

N-(4-Метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)-4-(3-(піримідин-5-іл)феніл)піперазин-1-карбоксамід

З використанням загальної процедури F і введення у взаємодію 5-бромпіримідину і трет-бутил-4-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)піперазин-1-карбоксилату одержують трет-бутил-4-(3-(піримідин-5-іл)феніл)піперазин-1-карбоксилат. З отриманої сполуки видаляють трет-бутоксикарбонільну захисну групу з використанням загальної процедури G, і одержують 5-(3-(піперазин-1-іл)феніл)піримідин. Цей продукт у свою чергу вводять у взаємодію з проміжною сполукою 5 з використанням загальної процедури A, і одержують вказану в заголовку сполуку. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 9,20 (с, 1H), 8,93 (с, 2H), 7,39 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,07-7,02 (м, 3H), 5,41 (с, 1H), 3,83-3,81 (м, 2H), 3,01-2,81 (м, 8H), 2,39-2,24 (м, 2H), 1,96-1,51 (м, 13H) м. ч. ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 174,0, 157,4, 154,9, 152,1, 135,2, 134,9, 130,2, 118,0, 116,9, 114,8, 59,5, 53,1, 49,1, 49,1, 47,6, 46,1, 43,8, 39,2, 36,1, 28,9, 28,6, 25,1, 24,2, 24,1 м. ч. Чистота по РХМС >99 % (214 і 254 нм); час утримування 0,90 хв.; $(\text{M}+\text{H}^+)$ 420,2.

Приклад 28

4-(3-Ізопропілфеніл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперазин-1-карбоксамід

З використанням загальної процедури F і введення у взаємодію 1-(3-бромфеніл)піперазину і 4,4,5,5-тетраметил-2-(проп-1-ен-2-іл)-1,3,2-діоксаборолану одержують 1-(3-(проп-1-ен-2-іл)феніл)піперазин. Суспензію отриманої сполуки (0,500 г, 2,50 ммоль) і 10 % паладію на вугіллі (0,100 г) у етилацетаті (30 мл) при перемішуванні кілька разів відкачують і продувають азотом. Після останнього відкачування реакційну суміш знову наповнюють газом воднем. Суміш перемішують протягом ночі і потім фільтрують через целіт. Фільтрат об'єднують з етилацетатом, яким промивали целіт, і концентрують, і одержують 1-(3-ізопропілфеніл)піперазин у вигляді жовтого масла (0,360 г, 72 %). Отриману сполуку вводять у взаємодію з проміжною сполукою 5 з використанням загальної процедури A, і одержують вказану в заголовку сполуку. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,13 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,73-6,66 (м, 3H), 4,36 (с, 1H), 3,46-3,42 (м, 4H), 3,41-3,10 (м, 4H), 2,97-2,75 (м, 7H), 2,31-2,30 (м, 1H), 1,87-1,72 (м, 3H), 1,63-1,42 (м, 6H), 1,18-1,16 (д, $J=7,0$ Гц, 6H) м. ч. ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 157,0, 151,1, 150,1, 129,1, 118,6, 115,0, 113,8, 59,0, 53,3, 49,4, 47,6, 46,3, 44,1, 39,8, 36,5, 34,5, 25,8, 24,5, 24,2, 24,1 м. ч. Чистота по РХМС 100 % (214 і 254 нм); час утримування 1,88 хв.; $(\text{M}+\text{H}^+)$ 385,4.

Приклад 29

4-(3-Циклогексилфеніл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперазин-1-карбоксамід

Замінюючи 4,4,5,5-тетраметил-2-(проп-1-ен-2-іл)-1,3,2-діоксаборолан на 2-(циклогекс-1-ен-1-іл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану, використовують таку ж послідовність реакцій, як описана в прикладі 28, і одержують вказану в заголовку сполуку. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,20 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,79-6,73 (м, 3H), 4,40 (с, 1H), 3,53-3,47 (м, 4H), 3,19-3,18 (м, 4H), 3,06-2,83 (м, 6H), 2,48-2,39 (м, 2H), 1,95-1,23 (м, 19H) м. ч. ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 157,0, 151,0, 149,3, 129,1, 119,0, 115,4, 113,9, 59,0, 53,3, 49,4, 47,6, 46,3, 45,0, 44,1, 39,7, 36,5, 34,5, 26,9, 26,2, 25,8, 24,4, 24,2 м. ч. Чистота по РХМС >99 % (214 і 254 нм); час утримування 1,57 хв.; $(\text{M}+\text{H}^+)$ 425,4.

Приклад 30

4-([1,1'-Біфеніл]-3-іл)-2-метил-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперазин-1-карбоксамід

До розчину 3-бромбіфенілу (0,70 г, 3,00 ммоль) у толуолі (10 мл) при перемішуванні додають трет-бутил-2-метилпіперазин-1-карбоксилат (0,720 г, 3,60 ммоль), трет-бутоксид калію (0,504 г, 4,50 ммоль), тріс(добензиліденацетон)дипаладій(0) (0,090 г, 98,3 ммоль) і три-трет-бутилфосфін (0,018 г, 89,0 ммоль). Суміш нагрівають при 90 °C протягом 5 годин. Після цього реакційну суміш охолоджують, розбавляють водою й екстрагують етилацетатом. Об'єднані екстракти промивають розсолон, сушать (Na_2SO_4) і концентрують. Залишок очищають флеш-хроматографією на діоксиді кремнію з використанням елюенту суміші гексан/етилацетат, і одержують трет-бутил-4-([1,1'-біфеніл]-3-іл)-2-метилпіперазин-1-карбоксилат (0,750 г, 71 %) у вигляді коричневого масла. З отриманої сполуки видаляють трет-бутоксикарбонільну захисну групу з використанням загальної процедури G, і одержують 1-([1,1'-біфеніл]-3-іл)-3-метилпіперазин. Цю проміжну сполуку у свою чергу вводять у взаємодію з проміжною сполукою 5 з використанням загальної процедури A, і одержують вказану в заголовку сполуку. ^1H ЯМР

(500 МГц, CDCl₃) δ 7,60-7,34 (м, 6H), 7,12-7,11 (м, 2H), 6,92-6,90 (м, 1H), 4,40-4,39 (д, J=6,5 Гц, 1H), 4,19-4,14 (м, 1H), 3,87-3,33 (м, 4H), 3,09-2,88 (м, 8H), 2,46-2,43 (м, 1H), 1,99-1,55 (м, 9H), 1,38 (т, J=7,0 Гц, 3H) м. ч. ¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 156,7, 156,7, 151,9, 142,5, 141,6, 129,5, 128,7, 127,3, 127,2, 119,1, 115,4, 115,4, 115,3, 115,3, 59,0, 54,3, 54,3, 53,2, 53,3, 49,1, 49,1, 47,9, 47,8, 47,7, 47,7, 46,1, 46,0, 39,8, 39,5, 39,1, 39,0, 36,7, 36,4, 25,9, 25,8, 25,4, 24,3, 24,3, 24,1, 24,0, 15,8, 15,7 м. ч. Чистота по РХМС >99 % (214 і 254 нм); час утримування 1,29 хв.; (M+H⁺) 433,3.

Приклад 31

4-([1,1'-Біфеніл]-3-іл)-3-метил-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперазин-1-карбоксамід

Замінюючи трет-бутил-2-метилпіперазин-1-карбоксилат на трет-бутил-3-метилпіперазин-1-карбоксилат, використовують таку ж послідовність реакцій, як описана в прикладі 30, і одержують вказану в заголовку сполуку. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,60-7,58 (д, J=7,5 Гц, 2H), 7,45 (т, J=7,5 Гц, 2H), 7,37-7,34 (м, 2H), 7,12-7,11 (м, 2H), 6,91-6,90 (м, 1H), 4,39-4,37 (д, J=9,0 Гц, 1H), 3,93-2,85 (м, 13H), 2,41 (м, 1H), 1,98-1,55 (м, 9H), 1,12-1,11 (м, 3H) м. ч. ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃) δ 156,8, 150,2, 142,4, 141,6, 129,6, 128,7, 127,3, 127,3, 119,0, 119,0, 116,0, 116,0, 115,9, 115,8, 59,0, 59,0, 53,3, 53,2, 51,9, 51,8, 49,1, 49,0, 47,7, 47,7, 46,2, 44,1, 44,1, 44,0, 43,8, 39,8, 39,6, 36,6, 36,5, 25,9, 25,8, 24,4, 24,3, 24,1, 24,1, 13,7, 13,6 м. ч. Чистота по РХМС >98 % (214 і 254 нм); час утримування 1,47 хв.; (M+H⁺) 433,3.

Приклад 32

4-([1,1'-Біфеніл]-3-іл)-3-метил-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперазин-1-карбоксамід

Замінюючи трет-бутил-2-метилпіперазин-1-карбоксилат на трет-бутил-3,3-диметилпіперазин-1-карбоксилат, використовують таку ж послідовність реакцій, як описана в прикладі 30, і одержують вказану в заголовку сполуку. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,59-7,57 (д, J=7,5 Гц, 2H), 7,45 (т, J=7,5 Гц, 2H), 7,37-7,33 (м, 4H), 7,11-7,09 (м, 1H), 4,54 (с, 1H), 3,59-2,97 (м, 12H), 2,58 (м, 1H), 2,01-1,55 (м, 9H), 1,12 (с, 6H) м. ч. ¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 156,8, 149,1, 141,3, 141,1, 128,7, 128,5, 127,3, 127,1, 126,3, 126,1, 123,5, 58,8, 56,5, 55,1, 53,0, 48,0, 46,9, 45,7, 44,9, 38,2, 36,1, 26,0, 23,2, 22,8, 22,1, 22,0 м. ч. Чистота по РХМС >99 % (214 і 254 нм); час утримування 1,00 хв.; (M+H⁺) 447,3.

Приклад 33

1-(4'-Фтор-[1,1'-біфеніл]-3-іл)-N-(3-метилхінуклідин-3-іл)піперидин-4-карбоксамід

До розчину етилпіперидин-4-карбоксилату (1,60 г, 10,0 ммоль) у метиленхлориді (50 мл) при перемішуванні додають 3-бромфенілборонову кислоту (4,10 г, 20,4 ммоль), триетиламін (5,00 г, 49,4 ммоль), ацетат міді(II) (2,70 г, 1,49 ммоль) і молекулярні сита 4А (2,00 г). Суміш, що залишають на повітрі, перемішують при кімнатній температурі протягом 24 годин. Потім реакційну суміш розбавляють метиленхлоридом і фільтрують через шар целіту. Фільтрат концентрують, залишок очищають флеш-хроматографією на діоксиді кремнію з використанням елюенту суміші гексан/етилацетат, і одержують етил-1-(3-бромфеніл)піперидин-4-карбоксилат у вигляді жовтого масла (0,930 г, 30 %). З використанням загальної процедури F і компонента боронової кислоти 4-фторфенілборонової кислоти (0,420 г, 3,00 ммоль) отриману проміжну сполуку (0,642 г, 2,00 ммоль) піддають сполученню по Судзукі, і одержують етил-1-(4'-фтор-[1,1'-біфеніл]-3-іл)піперидин-4-карбоксилат у вигляді темного масла (0,589 г, 90 %). Розчин отриманої сполуки (0,589 г, 1,80 ммоль) у суміші метанол/вода, 1:1 (об./об.), при перемішуванні обробляють твердим гідроксидом натрію (0,360 г, 9,00 ммоль). Після перемішування протягом ночі реакційну суміш концентрують. Залишок розчиняють у воді, підкислюють (pH~6), додаючи 1 н соляну кислоту, і екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивають розсоллом, сушать (Na₂SO₄) і концентрують, і одержують 1-(4'-фтор-[1,1'-біфеніл]-3-іл)піперидин-4-карбонову кислоту у вигляді білої твердої речовини (0,520 г, 96 %). З використанням загальної процедури D і проміжної сполуки 1 отриману карбонову кислоту піддають амідному сполученню, і одержують вказану в заголовку тверду білу сполуку (0,33 г, 24 %). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,54-7,52 (м, 2H), 7,32 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,13-6,92 (м, 5H), 5,55 (с, 1H), 3,81-3,79 (м, 2H), 3,01-2,78 (м, 8H), 2,25-2,20 (м, 2H), 1,97-1,77 (м, 6H), 1,59-1,51 (м, 5H) м. ч. ¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 174,3, 163,4, 161,4, 151,9, 141,3, 137,9, 137,9, 129,5, 128,8, 128,7, 118,6, 115,5, 115,4, 115,4, 63,3, 52,9, 49,5, 46,6, 46,4, 43,7, 30,2, 29,0, 28,8, 24,4, 22,9, 22,4 м. ч. Чистота по РХМС >99 % (214 і 254 нм); час утримування 1,10 хв.; (M+H⁺) 422,2.

Приклад 34

1-(4'-Фтор-[1,1'-біфеніл]-3-іл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперидин-4-карбоксамід

З використанням загальної процедури A і введення у взаємодію 1-(4'-фтор-[1,1'-біфеніл]-3-іл)піперидин-4-карбонової кислоти (отриманої так, як описано в прикладі 33) і проміжної сполуки

5 одержують вказану в заголовку сполуку. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,53-7,51 (м, 2H), 7,31 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,12-7,02 (м, 3H), 7,02-7,00 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,93-6,91 (м, 1H), 5,48 (с, 1H), 3,80-3,78 (м, 2H), 3,05-2,76 (м, 8H), 2,40 (м, 1H), 2,24-2,20 (м, 1H), 1,95-1,50 (м, 13H) м. ч. ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 174,2, 163,4, 161,4, 151,9, 141,3, 137,9, 137,9, 129,5, 128,8, 128,7, 118,6, 115,6, 115,5, 115,5, 115,4, 59,4, 53,1, 49,5, 49,5, 47,7, 46,0, 44,0, 39,0, 36,0, 29,1, 28,9, 25,2, 24,1, 24,0 м. ч. Чистота по РХМС >99 % (214 і 254 нм); час утримування 1,97 хв.; $(\text{M}+\text{H}^+)$ 436,4.

Приклад 35

1-([1,1'-Біфеніл]-3-іл)-N-(3-метилхінуклідин-3-іл)піперидин-4-карбоксамід

Замінюючи 4-фторфенілборонову кислоту на фенілборонову кислоту, використовують таку ж послідовність реакцій, як описана в прикладі 33, і одержують вказану в заголовку сполуку. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,59-7,58 (д, $J=7,0$ Гц, 2H), 7,44 (т, $J=7,0$ Гц, 2H), 7,36-7,31 (м, 2H), 7,14 (с, 1H), 7,09-7,07 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,95-6,93 (м, 1H), 5,85 (шир. с, 1H), 3,82-3,79 (м, 2H), 3,21-3,18 (м, 1H), 3,03-2,79 (м, 7H), 2,34-2,29 (м, 2H), 1,96-1,82 (м, 6H), 1,65-1,47 (м, 5H) м. ч. ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 174,4, 151,9, 142,3, 141,8, 129,4, 127,2, 127,2, 118,7, 115,6, 115,6, 63,2, 52,9, 49,5, 46,6, 46,5, 43,7, 30,2, 29,0, 24,4, 22,9, 22,4 м. ч. Чистота по РХМС >99 % (214 і 254 нм); час утримування 1,08 хв.; $(\text{M}+\text{H}^+)$ 404,2.

Приклад 36

1-([1,1'-Біфеніл]-3-іл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперидин-4-карбоксамід

Замінюючи 4-фторфенілборонову кислоту на фенілборонову кислоту і проміжну сполуку 1 на проміжну сполуку 5, використовують таку ж послідовність реакцій, як описана в прикладі 33, і одержують вказану в заголовку сполуку. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,60-7,58 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,44 (т, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,37-7,32 (м, 2H), 7,15 (с, 1H), 7,10-7,08 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,96-6,94 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,46 (с, 1H), 3,83-3,80 (м, 2H), 3,08-2,78 (м, 8H), 2,41 (м, 1H), 2,24-2,21 (м, 1H), 2,01-1,52 (м, 13H) м. ч. ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3) δ 174,2, 151,9, 142,3, 141,8, 129,4, 128,6, 127,2, 127,2, 118,8, 115,7, 115,6, 59,4, 53,1, 49,6, 49,5, 47,7, 46,1, 44,0, 39,1, 36,1, 29,1, 28,9, 25,1, 24,2, 24,1 м. ч. Чистота по РХМС >95 % (214 і 254 нм); час утримування 1,38 хв.; $(\text{M}+\text{H}^+)$ 418,3.

Приклад 37

1-([1,1'-Біфеніл]-4-іл)-N-(3-метилхінуклідин-3-іл)піперидин-4-карбоксамід

Замінюючи 4-фторфенілборонову кислоту на фенілборонову кислоту і 3-бромфенілборонову кислоту на 4-бромфенілборонову кислоту, використовують таку ж послідовність реакцій, як описана в прикладі 33, і одержують вказану в заголовку сполуку. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,57-7,51 (м, 4H), 7,41 (т, $J=7,5$ Гц, 2H), 7,29 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,02-7,00 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 5,75 (шир.с, 1H), 3,81-3,79 (м, 2H), 3,14-2,78 (м, 8H), 2,29-2,25 (м, 2H), 1,99-1,80 (м, 6H), 1,63-1,50 (м, 5H) м. ч. ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 174,5, 140,9, 132,1, 128,7, 127,7, 126,5, 126,4, 116,6, 62,7, 52,8, 49,2, 46,6, 46,3, 43,6, 29,9, 28,9, 28,8, 24,3, 22,6, 22,2 м. ч. Чистота по РХМС >98 % (214 і 254 нм); час утримування 1,97 хв.; $(\text{M}+\text{H}^+)$ 404,4.

Приклад 38

1-([1,1'-Біфеніл]-4-іл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперидин-4-карбоксамід

Замінюючи 4-фторфенілборонову кислоту на фенілборонову кислоту, 3-бромфенілборонову кислоту на 4-бромфенілборонову кислоту і проміжну сполуку 1 на проміжну сполуку 5, використовують таку ж послідовність реакцій, як описана в прикладі 33, і одержують вказану в заголовку сполуку. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,60-7,56 (м, 4H), 7,45 (т, $J=7,5$ Гц, 2H), 7,35 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,30-7,29 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 4,43 (с, 1H), 4,10-4,05 (м, 2H), 3,08-2,85 (м, 8H), 2,76-2,71 (м, 1H), 2,44-2,42 (м, 1H), 1,97-1,53 (м, 13H) м. ч. ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 157,0, 144,6, 140,9, 139,4, 128,7, 127,3, 127,1, 127,0, 58,9, 53,2, 47,7, 46,2, 45,0, 44,9, 42,3, 39,7, 36,5, 33,1, 33,1, 25,9, 24,4, 24,1 м. ч. Чистота по РХМС >99 % (214 і 254 нм); час утримування 1,99 хв.; $(\text{M}+\text{H}^+)$ 418,4.

Приклад 39

N-(4-Метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)-1-(3-(піримідин-2-іл)феніл)піперидин-4-

карбоксамід

До розчину етил-1-(3-бромфеніл)піперидин-4-карбоксилату (отриманого так, як описано в прикладі 33; 0,800 г, 2,68 ммоль) у діоксані (10 мл) при перемішуванні додають біс(пінаколато)дибор (0,817 г, 3,22 ммоль), ацетат калію (0,790 г, 8,04 ммоль) і [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій(II) (0,060 г, 73,5 ммоль). Суміш нагрівають при 90 °C протягом ночі. Після охолодження реакційну суміш фільтрують через целіт і концентрують. Залишок очищають флеш-хроматографією на діоксиді кремнію з використанням елюенту суміші гексан/етилацетат, і одержують етил-1-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborолан-2-іл)феніл)піперидин-4-карбоксилат у вигляді жовтої твердої речовини (0,84 г, 91 %). З використанням загальної процедури F і арилгалогенідного компонента 2-хлорпіримідину (0,137 г, 1,20 ммоль) отриману проміжну сполуку (0,430 г, 1,20 ммоль) піддають сполученню по

Судзукі, і одержують етил-1-(3-(піримідин-2-іл)феніл)піперидин-4-карбоксилат у вигляді безбарвного масла (0,200 г, 54 %). До розчину отриманого продукту (0,200 г, 0,642 ммоль) у суміші метанол/вода, 1:1 (об./об.), при перемішуванні додають твердий гідроксид натрію (0,128 г, 3,20 ммоль). Після перемішування протягом ночі реакційну суміш концентрують. Залишок розчиняють у воді, підкислюють (pH~6), додаючи 1 н соляну кислоту, і екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивають розсолон, сушать (Na₂SO₄) і концентрують, і одержують 1-(3-(піримідин-2-іл)феніл)піперидин-4-карбонову кислоту у вигляді білої твердої речовини (0,150 г, 82 %). З використанням загальної процедури D і проміжної сполуки 5 отриману карбонову кислоту піддають амідному сполученню, і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (0,060 г, 27 %). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,80-8,79 (д, J=4,5 Гц, 2H), 8,06 (с, 1H), 7,94-7,92 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,38 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,18 (т, J=5,0 Гц, 1H), 7,09-7,07 (дд, J=8,0 Гц & 2,0 Гц, 1H), 5,49 (с, 1H), 3,87-3,85 (м, 2H), 3,05-2,79 (м, 8H), 2,41-2,23 (м, 2H), 1,98-1,51 (м, 13H) м. ч. ¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 174,3, 164,9, 157,1, 151,8, 138,3, 129,3, 119,6, 119,2, 119,0, 116,0, 59,3, 53,0, 49,5, 49,4, 47,6, 46,0, 44,0, 38,9, 36,0, 29,1, 28,9, 25,1, 24,9, 23,9 м. ч. Чистота по РХМС >99 % (214 і 254 нм); час утримування 1,23 хв.; (M+H⁺) 420,3.

Приклад 40

N-(4-Метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)-1-(3-(піримідин-5-іл)феніл)піперидин-4-карбоксамід

Замінюючи 2-хлорпіримідин на 5-бромпіримідин, використовують таку ж послідовність реакцій, як описана в прикладі 39, і одержують вказану в заголовку сполуку. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 9,20 (с, 1H), 8,93 (с, 2H), 7,39 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,07-7,02 (м, 3H), 5,41 (с, 1H), 3,83-3,81 (м, 2H), 3,01-2,81 (м, 8H), 2,39-2,24 (м, 2H), 1,96-1,51 (м, 13H) м. ч. ¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 174,0, 157,4, 154,9, 152,1, 135,2, 134,9, 130,2, 118,0, 116,9, 114,8, 59,5, 53,1, 49,1, 49,1, 47,6, 46,1, 43,8, 39,2, 36,1, 28,9, 28,6, 25,1, 24,2, 24,1 м. ч. Чистота по РХМС >99 % (214 і 254 нм); час утримування 0,90 хв.; (M+H⁺) 420,2.

Приклад 41

1-(4-(4-Фторфеніл)піримідин-2-іл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперидин-4-карбоксамід

До розчину 2,4-дихлорпіримідину (3,00 г, 20,1 ммоль) у толуолі (25 мл) при перемішуванні додають 4-фторфенілборонову кислоту (2,82 г, 20,1 ммоль), карбонат калію (8,32 г, 60,3 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (0,630 г, 0,545 ммоль) і суміш етанол/вода, 1:1 (об./об., 36 мл). Суміш нагрівають при 55 °C протягом 12 годин і потім концентрують. Залишок розбавляють водою й екстрагують етилацетатом. Об'єднані екстракти промивають розсолон, сушать (Na₂SO₄) і концентрують. Сирий матеріал очищають флеш-хроматографією на діоксиді кремнію з використанням елюенту суміші гексан/етилацетат, і одержують 2-хлор-4-(4-фторфеніл)піримідин у вигляді жовтої твердої речовини (2,50 г, 61 %). До розчину отриманої сполуки (1,27 г, 6,09 ммоль) у N,N-диметилформаміді (8 мл) при перемішуванні додають етилпіперидин-4-карбоксилат (0,959 г, 6,10 ммоль) і карбонат цезію (2,10 г, 6,44 ммоль). Суміш нагрівають при 100 °C протягом 12 годин і потім концентрують. Залишок розбавляють водою й екстрагують етилацетатом. Об'єднані екстракти промивають розсолон, сушать (Na₂SO₄) і концентрують. Сирий матеріал очищають флеш-хроматографією на діоксиді кремнію з використанням елюенту суміші гексан/етилацетат, і одержують етил-1-(4'-фтор-[1,1'-біфеніл]-3-іл)піперидин-4-карбоксилат у вигляді жовтого масла (1,60 г, 80 %). До розчину отриманої проміжної сполуки (1,60 г, 4,80 ммоль) у суміші метанол/вода, 1:1 (об./об., 20 мл) при перемішуванні додають твердий гідроксид натрію (0,988 г, 24,2 ммоль). Через 2 години реакційну суміш концентрують. Залишок розчиняють у воді, підкислюють (pH~6), додаючи 1 н соляну кислоту, і екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивають розсолон, сушать (Na₂SO₄) і концентрують, і одержують 1-(4'-фтор-[1,1'-біфеніл]-3-іл)піперидин-4-карбонову кислоту у вигляді білої твердої речовини (1,40 г, 97 %). З використанням загальної процедури D і проміжної сполуки 5 отриману карбонову кислоту піддають амідному сполученню, і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (0,118 г, 27 %). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,37 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,07-8,04 (м, 2H), 7,15 (т, J=9,0 Гц, 2H), 6,89 (д, J=10,0 Гц, 1H), 5,38 (с, 1H), 4,97-4,95 (м, 2H), 3,02-2,83 (м, 8H), 2,39-2,37 (м, 2H), 1,96-1,51 (м, 13H) м. ч. ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃) δ 174,1, 165,3, 163,3, 163,2, 161,7, 158,4, 133,8, 129,0, 128,9, 115,7, 115,5, 105,2, 59,4, 53,1, 47,6, 46,1, 44,6, 43,5, 39,3, 36,1, 28,9, 28,7, 25,1, 24,3, 24,2 м. ч. Чистота по РХМС >96 % (214 і 254 нм); час утримування 1,44 хв.; (M+H⁺) 438,3.

Приклад 42

1-(4-(4-Фторфеніл)піримідин-2-іл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперидин-4-карбоксамід (окремий енантіомер A)

З використанням загальної процедури D і введення у взаємодію 1-(4'-фтор-[1,1'-біфеніл]-3-іл)піперидин-4-карбонової кислоти (отриманої так, як описано в прикладі 41) і проміжної сполуки 9 одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді окремого енантіомера невідомою абсолютною стереохімією. Дані ЯМР відповідають даним продукту прикладу 41. Чистота по UP-РХМС 96,9 %, 97,2 % (210 і 254 нм); час утримування 0,78 хв.; (M+H⁺) 438,3.

Приклад 43

1-(4-(4-Фторфеніл)піримідин-2-іл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперидин-4-карбоксамід (окремий енантіомер B)

З використанням загальної процедури D і введення у взаємодію 1-(4'-фтор-[1,1'-біфеніл]-3-іл)піперидин-4-карбонової кислоти (отриманої так, як описано в прикладі 41) і проміжної сполуки 10 одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді окремого енантіомера невідомою абсолютною стереохімією. Дані ЯМР відповідають даним продукту прикладу 41. Чистота по UP-РХМС 100 %, 99,4 % (210 і 254 нм); час утримування 0,78 хв.; (M+H⁺) 438,3.

Приклад 44

1-(4-(4-Фторфеніл)піримідин-2-іл)-N-(3-метилхінуклідин-3-іл)піперидин-4-карбоксамід

З використанням загальної процедури D і введення у взаємодію 1-(4'-фтор-[1,1'-біфеніл]-3-іл)піперидин-4-карбонової кислоти (отриманої так, як описано в прикладі 41) і проміжної сполуки 1 одержують вказану в заголовку сполуку. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,30 (д, J=4,5 Гц, 1H), 8,07-8,04 (м, 2H), 7,16 (т, J=8,5 Гц, 2H), 6,89 (д, J=5,0 Гц, 1H), 5,57 (с, 1H), 4,97-4,94 (м, 2H), 3,04-2,84 (м, 8H), 2,40-2,21 (м, 2H), 1,97-1,51 (м, 11H) м. ч. ¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 174,3, 165,3, 163,3, 163,2, 161,7, 158,4, 133,8, 129,0, 128,9, 115,7, 115,5, 105,2, 63,2, 52,9, 46,6, 46,4, 44,3, 43,5, 30,2, 28,8, 28,7, 24,3, 22,9, 22,4 м. ч. Чистота по РХМС >99 % (214 і 254 нм); час утримування 1,27 хв.; (M+H⁺) 424,2.

Приклад 45

1-(4-(4-Фторфеніл)піримідин-2-іл)-N-(хінуклідин-3-іл)піперидин-4-карбоксамід

З використанням загальної процедури E і введення у взаємодію 1-(4'-фтор-[1,1'-біфеніл]-3-іл)піперидин-4-карбонової кислоти (отриманої так, як описано в прикладі 41) і хінуклідин-3-аміну одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді не зовсім білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,43 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,26-8,13 (м, 2H), 7,86 (д, J=7,1 Гц, 2H), 7,38-7,29 (м, 2H), 7,17 (д, J=5,1 Гц, 1H), 4,89-4,72 (м, 2H), 3,75-3,62 (м, 1H), 3,09-2,87 (м, 3H), 2,85-2,72 (м, 1H), 2,72-2,36 (м, 5H), 1,84-1,64 (м, 4H), 1,64-1,40 (м, 4H), 1,35-1,19 (м, 1H) м. ч. ¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 174,1, 163,7 (д, J=248,3 Гц), 162,1, 161,3, 158,9, 133,4 (д, J=2,9 Гц), 129,1 (д, J=8,7 Гц), 115,6 (д, J=21,7 Гц), 105,0, 54,4, 46,9, 46,3, 45,9, 43,1, 43,1, 42,1, 28,4, 28,1, 25,6, 25,6, 19,8 м. ч. Чистота по UP-РХМС 95,2 %, 99,6 % (210 і 254 нм); час утримування 0,73 хв.; (M+H⁺) 410,3.

Приклад 46

1-(6-(4-Фторфеніл)піразин-2-іл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперидин-4-карбоксамід

До розчину 2,6-дихлорпіразину (5,00 г, 33,6 ммоль) у 1,4-діоксані (150 мл) при перемішуванні додають етилпіперидин-4-карбоксилат (5,54 г, 35,2 ммоль) і триетиламін (5,2 мл, 37 ммоль). Суміш кип'яють зі зворотним холодильником протягом ночі і потім концентрують. Залишок розчиняють у водному розчині бікарбонату натрію й екстрагують етилацетатом. Об'єднані екстракти сушать (Na₂SO₄) і концентрують. Залишок очищають флеш-хроматографією на діоксиді кремнію з використанням елюенту суміші гексан/етилацетат, і одержують етил-1-(6-хлорпіразин-2-іл)піперидин-4-карбоксилат у вигляді жовтого масла (8,50 г, 94 %). До розчину отриманої сполуки (1,00 г, 3,71 ммоль) у суміші 1,4-діоксан/вода, 10:1 (об./об., 11 мл) при перемішуванні додають 4-фторфенілборонову кислоту (0,622 г, 4,44 ммоль), карбонат натрію (0,785 г, 7,41 ммоль) і [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій(II) (0,136 г, 0,185 ммоль). Суміш кип'яють зі зворотним холодильником протягом ночі. Після охолодження реакційну суміш розбавляють водою й екстрагують етилацетатом. Об'єднані екстракти промивають розсолем, сушать (Na₂SO₄) і концентрують. Залишок очищають флеш-хроматографією на діоксиді кремнію з використанням елюенту суміші гексан/етилацетат, і одержують етил-1-(6-(4-фторфеніл)піразин-2-іл)піперидин-4-карбоксилат у вигляді жовтого масла (1,20 г, 98 %). До розчину отриманого продукту в суміші тетрагідрофуран/метанол/вода, 1:1:1 (об./об./об.) при перемішуванні додають твердий гідроксид натрію (0,730 г, 18,3 ммоль). Після перемішування протягом ночі реакційну суміш концентрують. Залишок розчиняють у воді, підкислюють (pH=6), додаючи 1 н соляну кислоту, і екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивають розсолем, сушать (Na₂SO₄) і концентрують, і одержують 1-(6-(4-фторфеніл)піразин-2-іл)піперидин-4-карбонову кислоту у вигляді жовтої твердої речовини (0,600 г, 54 %). З використанням загальної процедури D і проміжної сполуки 5 отриману карбонову кислоту піддають амідному сполученню, і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої

твердої речовини (0,100 г, 34 %). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,25 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,98-7,95 (м, 2H), 7,13 (т, $J=8,0$ Гц, 2H), 5,54 (с, 1H), 4,50-4,47 (м, 2H), 3,05-2,83 (м, 8H), 2,38-2,34 (м, 2H), 1,96-1,48 (м, 13H) м. ч. ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 173,9, 164,6, 162,7, 153,9, 148,3, 133,2, 129,0, 128,6, 115,7, 115,6, 59,5, 53,1, 47,6, 46,0, 44,2, 44,1, 44,0, 39,0, 36,0, 28,5, 28,2, 25,1, 24,1, 24,0 м. ч. Чистота по РХМС >99 % (214 і 254 нм); час утримування 1,23 хв.; $(\text{M}+\text{H}^+)$ 438,0.

Приклад 47

1-(6-(4-Фторфеніл)піразин-2-іл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперидин-4-карбоксамід (окремий енантіомер А)

З використанням загальної процедури D і введення у взаємодію 1-(6-(4-фторфеніл)піразин-2-іл)піперидин-4-карбонової кислоти (отриманої так, як описано в прикладі 46) і проміжної сполуки 9 одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді окремого енантіомера невідомою абсолютною стереохімією. Дані ЯМР відповідають даним продукту приклада 46. Чистота по UP-РХМС 100 %, 98,6 % (214 і 254 нм); час утримування 0,79 хв.; $(\text{M}+\text{H}^+)$ 438,4.

Приклад 48

1-(6-(4-Фторфеніл)піразин-2-іл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперидин-4-карбоксамід (окремий енантіомер В)

З використанням загальної процедури D і введення у взаємодію 1-(6-(4-фторфеніл)піразин-2-іл)піперидин-4-карбонової кислоти (отриманої так, як описано в прикладі 46) і проміжної сполуки 10 одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді окремого енантіомера невідомою абсолютною стереохімією. Дані ЯМР відповідають даним продукту приклада 46. Чистота по UP-РХМС 100 %, 100 % (214 і 254 нм); час утримування 0,79 хв.; $(\text{M}+\text{H}^+)$ 438,4.

Приклад 49

1-(6-(4-Фторфеніл)піразин-2-іл)-N-(3-метилхінуклідин-3-іл)піперидин-4-карбоксамід

З використанням загальної процедури E і введення у взаємодію 1-(6-(4-фторфеніл)піразин-2-іл)піперидин-4-карбонової кислоти (отриманої так, як описано в прикладі 46) і проміжної сполуки 1 одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді світло-коричневої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,41 (с, 1H), 8,29 (м, 1H), 8,16-8,08 (м, 2H), 7,47 (шир. с, 1H), 7,36-7,28 (м, 2H), 4,54-4,41 (м, 2H), 3,02-2,85 (м, 3H), 2,73-2,41 (м, 6H), 2,16-2,08 (м, 1H), 1,84-1,51 (м, 6H), 1,45-1,20 (м, 5H) м. ч. ^{13}C ЯМР (100 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 173,9, 162,9 (д, $J=246,8$ Гц), 153,6, 146,9, 133,1 (д, $J=2,9$ Гц), 129,8, 128,6 (д, $J=8,7$ Гц), 128,3, 115,6 (д, $J=21,6$ Гц), 62,1, 51,8, 46,2, 45,9, 43,8, 43,7, 42,1, 29,1, 27,9, 27,7, 24,2, 22,7, 22,3 м. ч. Чистота по UP-РХМС 100 %, 97,7 % (214 і 254 нм); час утримування 0,77 хв.; $(\text{M}+\text{H}^+)$ 424,2.

Приклад 50

1-(4-(4-Фторфеніл)-1,3,5-триазин-2-іл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперидин-4-карбоксамід

Замінюючи 2,6-дихлорпіразин на 2,4-дихлор-1,3,5-триазин, використовують таку ж послідовність реакцій, як описана в прикладі 46, і одержують вказану в заголовку сполуку. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,60 (с, 1H), 8,43-8,40 (м, 2H), 7,12 (т, $J=8,5$ Гц, 2H), 5,43 (с, 1H), 5,02-4,88 (м, 2H), 3,04-2,82 (м, 8H), 2,40-2,36 (м, 2H), 1,95-1,48 (м, 13H) м. ч. ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 173,6, 169,6, 166,4, 166,1, 164,4, 163,7, 132,5, 132,4, 130,8, 130,7, 115,5, 115,3, 59,5, 53,0, 47,5, 46,1, 44,0, 42,8, 42,6, 39,1, 36,0, 28,8, 28,6, 25,0, 24,2, 24,1 м. ч. Чистота по РХМС >98 % (214 і 254 нм); час утримування 1,20 хв.; $(\text{M}+\text{H}^+)$ 439,0.

Приклад 51

1-(2-(4-Фторфеніл)піримідин-4-іл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперидин-4-карбоксамід

До розчину 2,4-дихлорпіримідину (2,00 г, 13,4 ммоль) у метанолі (30 мл) при перемішуванні додають етилпіперидин-4-карбоксилат (1,73 г, 12,1 ммоль) і триетиламін (1,49 г, 14,8 ммоль). Суміш нагрівають при 65 °С протягом ночі. Після охолодження реакційну суміш фільтрують, звільняючи від твердих речовин, і концентрують. Залишок очищають флеш-хроматографією на діоксиді кремнію з використанням елюенту суміші гексан/етилацетат, і одержують етил-1-(2-хлорпіримідин-4-іл)піперидин-4-карбоксилат у вигляді жовтого масла (2,50 г, 60 %). До розчину отриманого продукту в суміші N,N-диметилформаміду (15 мл) і води (8 мл) при перемішуванні додають 4-фторфенілборонову кислоту (0,780 г, 5,60 ммоль), карбонат натрію (2,37 г, 22,4 ммоль) і [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій(II) (0,204 г, 0,279 ммоль). Суміш нагрівають при 90 °С протягом 6 годин і потім концентрують. Залишок очищають флеш-хроматографією на діоксиді кремнію з використанням елюенту суміші метиленхлорид/метанол, і одержують етил-1-(2-(4-фторфеніл)піримідин-4-іл)піперидин-4-карбоксилат у вигляді білої твердої речовини (0,500 г, 27 %). До розчину отриманої проміжної сполуки в суміші метанол/вода, 1:1 (об./об./об., 20 мл) при перемішуванні додають твердий гідроксид натрію (0,303 г, 7,58 ммоль). Через 3 години реакційну суміш концентрують. Залишок розчиняють у

воді, підкислюють (pH~6), додаючи 1 н соляну кислоту, і екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивають розсолон, сушать (Na_2SO_4) і концентрують, і одержують 1-(2-(4-фторфеніл)піримідин-4-іл)піперидин-4-карбонову кислоту у вигляді білої твердої речовини (0,430 г, 94 %). З використанням загальної процедури D і проміжної сполуки 5 отриману карбонову кислоту піддають амідному сполученню, і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (0,096 г, 22 %). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,37 (д, $J=5,0$ Гц, 1H), 8,07-8,04 (м, 2H), 7,15 (т, $J=9,0$ Гц, 2H), 6,89 (д, $J=10,0$ Гц, 1H), 5,38 (с, 1H), 4,97-4,95 (м, 2H), 3,02-2,83 (м, 8H), 2,39-2,37 (м, 2H), 1,96-1,51 (м, 13H) м. ч. ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 174,1, 165,3, 163,3, 163,2, 161,7, 158,4, 133,8, 129,0, 128,9, 115,7, 115,5, 105,2, 59,4, 53,1, 47,6, 46,1, 44,6, 43,5, 39,3, 36,1, 28,9, 28,7, 25,1, 24,3, 24,2 м. ч. Чистота по РХМС >96 % (214 і 254 нм); час утримування 1,44 хв.; ($\text{M}+\text{H}^+$) 438,3.

Приклад 52

4-([1,1'-Біфеніл]-3-іл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперидин-1-карбоксамід

До розчину трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-5,6-дигідропіридин-1(2H)-карбоксилату (1,05 г, 3,40 ммоль) у суміші 1,4-діоксан/вода, 5:1 (об./об., 30 мл) при перемішуванні додають 3-бромбіфеніл (0,660 г, 2,80 ммоль), карбонат калію (1,16 г, 8,39 ммоль) і [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій(II) (0,102 г, 0,139 ммоль). Суміш нагрівають при 80 °C протягом ночі. Після охолодження реакційну суміш розбавляють водою й екстрагують етилацетатом. Об'єднані екстракти промивають розсолон, сушать (Na_2SO_4) і концентрують. Залишок очищають флеш-хроматографією на діоксиді кремнію з використанням елюенту суміші гексан/етилацетат, і одержують трет-бутил-4-([1,1'-біфеніл]-3-іл)-5,6-дигідропіридин-1(2H)-карбоксилат у вигляді світло-жовтого масла (0,900 г, 64 %). Суспензію отриманої сполуки (0,900 г, 2,50 ммоль) і 10 % паладію на вугіллі (50 % у воді, 0,180 г) у етилацетаті (30 мл) при перемішуванні кілька разів по черзі відкачують і продувають азотом. Після останнього відкачування реакційну суміш знову наповнюють газом воднем. Суміш перемішують протягом ночі і потім фільтрують через целіт. Фільтрат об'єднують з етилацетатом, промивають целіт, і концентрують, і одержують трет-бутил-4-([1,1'-біфеніл]-3-іл)піперидин-1-карбоксилат у вигляді жовтого масла (0,898 г, 90 %). До розчину отриманого продукту (0,898 г, 2,66 ммоль) у метиленхлориді (10 мл) при перемішуванні додають трифтороцтову кислоту (2,5 мл). Суміш перемішують протягом ночі і потім концентрують. Залишок розчиняють у водному розчині карбонату натрію й екстрагують метиленхлоридом. Об'єднані екстракти сушать (Na_2SO_4) і концентрують, і одержують 4-([1,1'-біфеніл]-3-іл)піперидин у вигляді світло-жовтого масла (0,569 г, 90 %). Отриману сполуку уводять у взаємодію з проміжною сполукою 5 з використанням загальної процедури A, і одержують вказану в заголовку сполуку. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,60-7,58 (д, $J=7,5$ Гц, 2H), 7,47-7,35 (м, 6H), 7,21-7,20 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 4,45 (с, 1H), 4,11-4,05 (м, 2H), 3,06-2,98 (м, 4H), 2,94-2,88 (м, 4H), 2,76-1,75 (м, 1H), 2,45 (м, 1H), 1,96-1,87 (м, 5H), 1,78-1,55 (м, 8H) м. ч. ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 157,1, 146,0, 141,5, 141,2, 129,0, 128,7, 127,3, 127,2, 125,7, 125,7, 125,3, 58,8, 53,1, 47,7, 46,0, 45,0, 45,0, 42,7, 39,0, 36,3, 33,2, 25,9, 23,9, 23,6 м. ч. Чистота по РХМС >99 % (214 і 254 нм); час утримування 1,99 хв.; ($\text{M}+\text{H}^+$) 418,4.

Приклад 53

4-([1,1'-Біфеніл]-4-іл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперидин-1-карбоксамід

Замінюючи 3-бромбіфеніл на 4-бромбіфеніл, використовують таку ж послідовність реакцій, як описана в прикладі 52, і одержують вказану в заголовку сполуку. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,60-7,56 (м, 4H), 7,45 (т, $J=7,5$ Гц, 2H), 7,35 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,30-7,289 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 4,43 (с, 1H), 4,10-4,05 (м, 2H), 3,08-2,85 (м, 8H), 2,76-2,71 (м, 1H), 2,44-2,42 (м, 1H), 1,97-1,53 (м, 13H) м. ч. ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 157,0, 144,6, 140,9, 139,4, 128,7, 127,3, 127,1, 127,0, 58,9, 53,2, 47,7, 46,2, 45,0, 44,9, 42,3, 39,7, 36,5, 33,1, 33,1, 25,9, 24,4, 24,1 м. ч. Чистота по РХМС >99 % (214 і 254 нм); час утримування 1,99 хв.; ($\text{M}+\text{H}^+$) 418,4.

Приклад 54

1-(5-фтор-4-(4-фторфеніл)піримідин-2-іл)-N-(3-метилхінуклідин-3-іл)піперидин-4-карбоксамід

Замінюючи 2,4-дихлорпіримідин на 2,4-дихлор-5-фторпіримідин і проміжну сполуку 5 на проміжну сполуку 1, використовують таку ж послідовність реакцій, як описана в прикладі 41, і одержують вказану в заголовку сполуку. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,25 (д, $J=3,5$ Гц, 1H), 8,14-8,11 (м, 2H), 7,20-7,16 (м, 2H), 5,41 (шир. с, 1H), 4,84-4,81 (м, 2H), 3,02-2,78 (м, 8H), 2,38-2,33 (м, 1H), 2,18-2,16 (м, 1H), 1,95-1,92 (м, 2H), 1,80-1,70 (м, 4H), 1,56-1,46 (м, 5H) м. ч. ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 174,2, 165,1, 163,1, 158,3, 158,2, 150,5, 150,2, 150,1, 148,5, 146,8, 146,6, 131,12, 131,05, 131,0, 130,3, 130,25, 130,23, 130,21, 115,6, 115,4, 63,4, 52,9, 46,6, 46,4, 44,14, 44,09, 30,3, 28,7, 28,6, 24,4, 23,1, 22,5 м. ч. Чистота по РХМС >99 % (214 нм і 254 нм); час утримування 1,50 хв.; ($\text{M}+\text{H}^+$) 442,2.

Приклад 55

1-(5-фтор-4-(4-фторфеніл)піримідин-2-іл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперидин-4-карбоксамід

Замінюючи 2,4-дихлорпіримідин на 2,4-дихлор-5-фторпіримідин, використовують таку ж послідовність реакцій, як описана в прикладі 41, і одержують вказану в заголовку сполуку. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,25 (д, J=3,0 Гц, 1H), 8,14-8,11 (м, 2H), 7,18 (т, J=8,5 Гц, 2H), 5,36 (с, 1H), 4,85-4,82 (м, 2H), 3,04-2,83 (м, 8H), 2,39-2,34 (м, 2H), 1,96-1,92 (м, 3H), 1,82-1,53 (м, 10H) м. ч. ¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 174,0, 165,1, 163,1, 158,27, 158,25, 150,5, 150,23, 150,16, 148,5, 146,8, 146,6, 131,1, 131,04, 130,99, 130,3, 130,25, 130,23, 130,20, 115,6, 115,4, 59,5, 53,1, 47,6, 46,1, 44,4, 44,12, 44,09, 39,3, 36,1, 28,8, 28,5, 25,1, 24,3, 24,2 м. ч. Чистота по РХМС >99 % (214 нм і 254 нм); час утримування 1,52 хв.; (M+H⁺) 456,2.

Приклад 56

1-(5-фтор-4-(4-(2-метоксіетокси)феніл)піримідин-2-іл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперидин-4-карбоксамід

Замінюючи 2,4-дихлорпіримідин на 2,4-дихлор-5-фторпіримідин і 4-фторфенілборонову кислоту на (4-(2-метоксіетокси)феніл)боронову кислоту, використовують таку ж послідовність реакцій, як описана в прикладі 41, і одержують вказану в заголовку сполуку. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,21 (д, J=4,0 Гц, 1H), 8,10 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,03 (дд, J=7,0 Гц & 2,0 Гц, 2H), 5,37 (с, 1H), 4,85-4,82 (м, 2H), 4,21 (т, J=4,5 Гц, 2H), 3,80 (т, J=4,5 Гц, 2H), 3,49 (с, 3H), 3,06-2,83 (м, 8H), 2,38-2,31 (м, 2H), 1,95-1,92 (м, 3H), 1,77-1,51 (м, 10H) м. ч. ¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 174,1, 160,7, 158,3, 150,9, 150,8, 150,7, 148,5, 146,3, 146,1, 130,6, 130,5, 126,8, 114,5, 70,9, 67,3, 59,4, 59,2, 53,1, 47,6, 46,1, 44,5, 44,2, 44,1, 39,3, 36,1, 28,9, 28,6, 25,1, 24,3, 24,2 м. ч. Чистота по РХМС >99 % (214 нм і 254 нм); час утримування 1,33 хв.; (M+H⁺) 512,3.

Приклад 57

1-(5-фтор-4-(4-(2-метоксіетокси)феніл)піримідин-2-іл)-N-(3-метилхінуклідин-3-іл)піперидин-4-карбоксамід

Замінюючи 2,4-дихлорпіримідин на 2,4-дихлор-5-фторпіримідин, 4-фторфенілборонову кислоту на (4-(2-метоксіетокси)феніл)боронову кислоту і проміжну сполуку 5 на проміжну сполуку 1, використовують таку ж послідовність реакцій, як описана в прикладі 41, і одержують вказану в заголовку сполуку. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,09 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,53 (дд, J=8,8 Гц & 1,6 Гц, 2H), 7,02 (дд, J=7,2 Гц & 2,0 Гц, 2H), 6,68 (д, J=5,2 Гц, 1H), 5,61 (шир. с, 1H), 4,30-4,17 (м, 4H), 3,80-3,78 (м, 2H), 3,48 (с, 3H), 3,07-2,83 (м, 8H), 2,32-2,18 (м, 2H), 1,94-1,50 (м, 11H) м. ч. ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃) δ 174,3, 159,3, 156,7, 152,2, 137,8, 137,6, 135,5, 135,3, 130,0, 126,8, 114,7, 107,4, 70,9, 67,4, 63,0, 59,2, 52,9, 46,6, 46,4, 46,0, 43,9, 30,9, 30,1, 28,5, 28,4, 24,3, 22,8, 22,3 м. ч. Чистота по РХМС >99 % (214 нм і 254 нм); час утримування 1,27 хв.; (M+H⁺) 497,3.

Приклад 58

1-(5-фтор-4-(4-((2-метоксіетокси)метил)феніл)піримідин-2-іл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперидин-4-карбоксамід

Замінюючи 2,4-дихлорпіримідин на 2,4-дихлор-5-фторпіримідин і 4-фторфенілборонову кислоту на 2-(4-((2-метоксіетокси)метил)феніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан, використовують таку ж послідовність реакцій, як описана в прикладі 41, і одержують вказану в заголовку сполуку. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,23 (д, J=3,6 Гц, 1H), 8,06 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,46 (д, J=8,3 Гц, 2H), 5,43 (с, 1H), 4,86-4,78 (м, 2H), 4,64 (с, 2H), 3,67-3,62 (м, 2H), 3,62-3,57 (м, 2H), 3,41 (с, 3H), 3,10-2,80 (м, 8H), 2,44-2,30 (м, 2H), 1,97-1,45 (м, 13H) м. ч. Чистота по UP-РХМС 99,1 % (214 і 254 нм); час утримування 0,89 хв.; (M+H⁺) 526,4.

Приклад 59

1-(5-фтор-4-(4-((2-метоксіетокси)метил)феніл)піримідин-2-іл)-N-(3-метилхінуклідин-3-іл)піперидин-4-карбоксамід

Замінюючи 2,4-дихлорпіримідин на 2,4-дихлор-5-фторпіримідин, 4-фторфенілборонову кислоту на 2-(4-((2-метоксіетокси)метил)феніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан і проміжну сполуку 5 на проміжну сполуку 1, використовують таку ж послідовність реакцій, як описана в прикладі 41, і одержують вказану в заголовку сполуку. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,23 (д, J=3,6 Гц, 1H), 8,06 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,46 (д, J=8,3 Гц, 2H), 5,43 (с, 1H), 4,86-4,78 (м, 2H), 4,64 (с, 2H), 3,67-3,62 (м, 2H), 3,62-3,57 (м, 2H), 3,41 (с, 3H), 3,00-2,88 (м, 4H), 2,88-2,71 (м, 4H), 2,38-2,28 (м, 1H), 2,16-2,11 (м, 1H), 1,96-1,86 (м, 2H), 1,82-1,66 (м, 2H), 1,57-1,38 (м, 5H) м. ч. Чистота по UP-РХМС >99,9 % (214 і 254 нм); час утримування 0,87 хв.; (M+H⁺) 512,4.

Приклад 60

1-(5-фтор-4-(4-(метоксиметил)феніл)піримідин-2-іл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперидин-4-карбоксамід

Замінюючи 2,4-дихлорпіримідин на 2,4-дихлор-5-фторпіримідин і 4-фторфенілборонову кислоту на 2-(4-(метоксиметил)феніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан, використовують

таку ж послідовність реакцій, як описана в прикладі 41, і одержують вказану в заголовку сполуку. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,26 (д, $J=3,5$ Гц, 1H), 8,09 (д, $J=7,5$ Гц, 2H), 7,48 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 5,44 (с, 1H), 4,86-4,83 (м, 2H), 4,55 (с, 2H), 3,44 (с, 3H), 3,09-2,83 (м, 8H), 2,42-2,18 (м, 2H), 1,98-1,93 (м, 3H), 1,83-1,51 (м, 10H) м. ч. ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3) δ 174,1, 158,4, 151,2, 151,1, 150,9, 148,4, 146,7, 146,4, 140,9, 133,5, 133,4, 129,0, 127,5, 74,2, 59,4, 58,2, 53,1, 47,7, 46,0, 44,5, 44,1, 39,0, 36,0, 30,9, 28,8, 28,6, 25,1, 24,1, 23,9 м. ч. Чистота по РХМС >99 % (214 нм і 254 нм); час утримування 1,40 хв.; ($\text{M}+\text{H}^+$) 482,2.

Приклад 61

1-(5-фтор-4-(4-(метоксиметил)феніл)піримідин-2-іл)-N-(3-метилхінуклідин-3-іл)піперидин-4-карбоксамід

Замінюючи 2,4-дихлорпіримідин на 2,4-дихлор-5-фторпіримідин, 4-фторфенілборонову кислоту на 2-(4-(метоксиметил)феніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан і проміжну сполуку 5 на проміжну сполуку 1, використовують таку ж послідовність реакцій, як описана в прикладі 41, і одержують вказану в заголовку сполуку. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,26 (д, $J=3,5$ Гц, 1H), 8,09 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,47 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 5,58 (шир. с, 1H), 4,86-4,83 (м, 2H), 4,55 (с, 2H), 3,44 (с, 3H), 3,01-2,84 (м, 8H), 2,40-2,22 (м, 2H), 1,94-1,92 (м, 2H), 1,80-1,48 (м, 9H) м. ч. ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3) δ 174,3, 158,3, 151,2, 151,1, 150,9, 148,4, 146,7, 146,4, 140,9, 133,4, 129,0, 128,9, 127,5, 74,2, 63,2, 58,2, 52,9, 46,6, 46,4, 44,2, 44,1, 30,9, 30,1, 28,7, 28,6, 24,3, 22,9, 22,4 м. ч. Чистота по UP-PXMC >99,9 % (214 нм і 254 нм); час утримування 1,38 хв.; ($\text{M}+\text{H}^+$) 468,3.

Приклад 62

1-(5-фтор-4-(4-(3-метоксипропокси)феніл)піримідин-2-іл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперидин-4-карбоксамід

Замінюючи 2,4-дихлорпіримідин на 2,4-дихлор-5-фторпіримідин і 4-фенілборонову кислоту на 2-(4-(3-метоксипропокси)феніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан, використовують таку ж послідовність реакцій, як описана в прикладі 41, і одержують вказану в заголовку сполуку. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,17 (д, $J=3,8$ Гц, 1H), 8,06 (д, $J=9,0$ Гц, 2H), 6,97 (д, $J=9,0$ Гц, 2H), 5,65 (с, 1H), 4,85-4,75 (м, 2H), 4,12 (т, $J=6,3$ Гц, 2H), 3,57 (т, $J=6,3$ Гц, 2H), 3,36 (с, 3H), 3,18-2,89 (м, 8H), 2,52-2,46 (м, 1H), 2,45-2,35 (м, 1H), 2,12-2,01 (м, 2H), 2,01-1,53 (м, 10H), 1,47 (с, 3H) м. ч. Чистота по UP-PXMC >99,9 % (214 і 254 нм); час утримування 0,96 хв.; ($\text{M}+\text{H}^+$) 526,3.

Приклад 63

1-(5-фтор-4-(4-(3-метоксипропокси)феніл)піримідин-2-іл)-N-(3-метилхінуклідин-3-іл)піперидин-4-карбоксамід

Замінюючи 2,4-дихлорпіримідин на 2,4-дихлор-5-фторпіримідин, 4-фторфенілборонову кислоту на 2-(4-(3-метоксипропокси)феніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан і проміжну сполуку 5 на проміжну сполуку 1, використовують таку ж послідовність реакцій, як описана в прикладі 41, і одержують вказану в заголовку сполуку. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,19 (д, $J=3,8$ Гц, 1H), 8,07 (д, $J=8,9$ Гц, 2H), 6,98 (д, $J=8,9$ Гц, 2H), 5,38 (с, 1H), 4,85-4,77 (м, 2H), 4,13 (т, $J=6,3$ Гц, 2H), 3,57 (т, $J=6,3$ Гц, 2H), 3,36 (с, 3H), 3,00-2,88 (м, 4H), 2,88-2,71 (м, 4H), 2,37-2,27 (м, 1H), 2,16-2,04 (м, 3H), 1,96-1,86 (м, 2H), 1,82-1,65 (м, 4H), 1,56-1,38 (м, 5H) м. ч. Чистота по UP-PXMC >99,9 % (214 і 254 нм); час утримування 0,95 хв.; ($\text{M}+\text{H}^+$) 512,3.

Приклад 64

1-(4-(3,4-Дифторфеніл)піримідин-2-іл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперидин-4-карбоксамід

Замінюючи 4-фторфенілборонову кислоту на 3,4-дифенілборонову кислоту, використовують таку ж послідовність реакцій, як описана в прикладі 41, і одержують вказану в заголовку сполуку. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,39 (д, $J=5,0$ Гц, 1H), 7,94-7,93 (м, 1H), 7,78-7,77 (м, 1H), 7,27-7,24 (м, 1H), 6,87 (д, $J=5,0$ Гц, 1H), 5,44 (шир., 1H), 4,96-4,93 (м, 2H), 3,06-2,87 (м, 8H), 2,41-2,39 (м, 2H), 1,97-1,52 (м, 13H) м. ч. ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 174,1, 162,1, 161,7, 158,9, 152,9, 152,8, 151,6, 151,5, 150,9, 150,8, 149,7, 149,6, 134,9, 123,2, 123,1, 117,4, 117,3, 117,1, 116,2, 116,0, 105,0, 59,4, 53,0, 47,6, 46,0, 44,5, 43,7, 43,5, 39,0, 36,0, 28,9, 28,7, 25,1, 24,1, 23,9 м. ч. Чистота по РХМС >99 % (214 нм і 254 нм); час утримування 1,23 хв.; ($\text{M}+\text{H}^+$) 456,2.

Приклад 65

1-(4-(3,5-Дифторфеніл)піримідин-2-іл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперидин-4-карбоксамід

Замінюючи 4-фторфенілборонову кислоту на 3,5-дифенілборонову кислоту, використовують таку ж послідовність реакцій, як описана в прикладі 41, і одержують вказану в заголовку сполуку. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,42 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 7,60-7,57 (м, 2H), 6,95-6,90 (м, 1H), 6,87 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 5,49 (с, 1H), 4,96-4,93 (м, 2H), 3,06-2,87 (м, 8H), 2,44-2,37 (м, 2H), 1,99-1,93 (м, 3H), 1,94-1,52 (м, 10H) м. ч. ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 174,1, 164,3, 164,2, 162,3, 162,2, 161,8, 161,7, 158,9, 141,3, 141,2, 109,9, 109,7, 105,7, 105,5, 105,3, 59,4, 53,0, 47,6, 46,0, 44,4,

43,5, 39,0, 36,0, 28,9, 28,6, 25,1, 24,1, 23,9 м. ч. Чистота по РХМС >99 % (214 нм і 254 нм); час утримування 2,00 хв.; (M+H⁺) 456,3.

Приклад 66

1-(4-(4-(2-Метоксіетокси)феніл)піримідин-2-іл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперидин-4-карбоксамід

Замінюючи 4-фторфенілборонову кислоту на (4-(2-метоксіетокси)феніл)боронову кислоту, використовують таку ж послідовність реакцій, як описана в прикладі 41, і одержують вказану в заголовку сполуку. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,33-8,32 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,02 (д, J=9,0 Гц, 2H), 7,01 (д, J=8,5 Гц, 2H), 6,88 (д, J=5,0 Гц, 1H), 5,37 (с, 1H), 4,98-4,95 (м, 2H), 4,20 (т, J=5,0 Гц, 2H), 3,79 (т, J=5,0 Гц, 2H), 3,48 (с, 3H), 3,01-2,83 (м, 8H), 2,38-2,36 (м, 2H), 1,96-1,93 (м, 3H), 1,78-1,50 (м, 10H) м. ч. ¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 174,1, 163,8, 161,8, 160,8, 158,0, 130,3, 128,4, 114,6, 104,9, 70,9, 67,4, 59,4, 59,2, 53,1, 47,6, 46,1, 44,7, 43,5, 39,3, 36,1, 28,9, 28,7, 25,1, 24,3, 24,2 м. ч. Чистота по РХМС >99 % (214 нм і 254 нм); час утримування 1,13 хв.; (M+H⁺) 494,3.

Приклад 67

1-(4-(4-(3-Метоксипропокси)феніл)піримідин-2-іл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперидин-4-карбоксамід

Замінюючи 4-фторфенілборонову кислоту на 2-(4-(3-метоксипропокси)феніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан, використовують таку ж послідовність реакцій, як описана в прикладі 41, і одержують вказану в заголовку сполуку. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,34 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,03 (д, J=9,0 Гц, 2H), 7,00 (д, J=9,0 Гц, 2H), 6,89 (д, J=5,0 Гц, 1H), 5,38 (с, 1H), 4,99-4,96 (м, 2H), 4,14 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,60 (т, J=5,0 Гц, 2H), 3,39 (с, 3H), 3,02-2,83 (м, 8H), 2,39-2,36 (м, 2H), 2,11-2,08 (м, 2H), 1,98-1,52 (м, 13H) м. ч. ¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 174,1, 163,9, 161,8, 161,0, 158,0, 130,1, 128,5, 114,5, 104,9, 69,1, 65,0, 59,4, 58,7, 53,1, 47,6, 46,1, 44,7, 43,5, 39,2, 36,1, 29,6, 29,0, 28,8, 25,1, 24,3, 24,1 м. ч. Чистота по РХМС >99 % (214 нм і 254 нм); час утримування 1,28 хв.; (M+H⁺) 508,3.

Приклад 68

1-(4'-(2-Метоксіетокси)[1,1'-біфеніл]-3-іл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперидин-4-карбоксамід

Замінюючи 4-фторфенілборонову кислоту на (4-(2-метоксіетокси)феніл)боронову кислоту і проміжну сполуку 1 на проміжну сполуку 5, використовують таку ж послідовність реакцій, як описана в прикладі 33, і одержують вказану в заголовку сполуку. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,52 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,31 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,12 (т, J=2,0 Гц, 1H), 7,05 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,01 (д, J=8,5 Гц, 2H), 6,92 (дд, J=8,0 Гц & 2,0 Гц, 1H), 5,38 (с, 1H), 4,20-4,17 (м, 2H), 3,81-3,79 (м, 4H), 3,49 (с, 3H), 3,01-2,79 (м, 8H), 2,40 (м, 1H), 2,25-2,20 (м, 1H), 1,97-1,53 (м, 13H) м. ч. ¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 174,2, 158,3, 151,9, 141,8, 134,5, 129,4, 128,2, 118,5, 115,3, 115,1, 114,8, 71,1, 67,4, 59,4, 59,2, 53,1, 49,6, 49,5, 47,6, 46,1, 44,1, 39,2, 36,1, 29,1, 28,9, 25,1, 24,3, 24,2 м. ч. Чистота по РХМС >99 % (214 нм і 254 нм); час утримування 1,19 хв.; (M+H⁺) 492,3.

Приклад 69

1-(4'-(2-Метоксіетокси)метил)[1,1'-біфеніл]-3-іл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперидин-4-карбоксамід

Замінюючи 4-фторфенілборонову кислоту на 2-(4-(2-метоксипропокси)феніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан і проміжну сполуку 1 на проміжну сполуку 5, використовують таку ж послідовність реакцій, як описана в прикладі 33, і одержують вказану в заголовку сполуку. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,38 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,04 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,47 (д, J=8,0 Гц, 2H), 6,95 (д, J=5,5 Гц, 1H), 5,46 (с, 1H), 4,99-4,96 (м, 2H), 4,66 (с, 2H), 3,66-3,60 (м, 4H), 3,43 (с, 3H), 3,05-2,84 (м, 8H), 2,42-2,37 (м, 2H), 1,97-1,95 (м, 3H), 1,94-1,51 (м, 10H) м. ч. ¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 174,2, 164,1, 161,8, 158,3, 140,7, 137,1, 127,9, 127,1, 105,5, 72,9, 72,0, 69,4, 59,4, 59,1, 53,1, 47,7, 46,0, 44,6, 43,5, 38,9, 36,0, 31,0, 29,0, 28,7, 25,1, 24,0, 23,9 м. ч. Чистота по РХМС >98 % (214 нм і 254 нм); час утримування 1,29 хв.; (M+H⁺) 508,3. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,60-7,58 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,44 (т, J=7,6 Гц, 2H), 7,37-7,32 (м, 2H), 7,15 (с, 1H), 7,10-7,08 (д, J=7,2 Гц, 1H), 6,96-6,94 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,46 (с, 1H), 3,83-3,80 (м, 2H), 3,08-2,78 (м, 8H), 2,41 (м, 1H), 2,24-2,21 (м, 1H), 2,01-1,52 (м, 13H) м. ч. Чистота по РХМС >95 % (214 і 254 нм); час утримування 1,38 хв.; (M+H⁺) 418,3.

Приклад 70

1-(4-(4-(Метоксиметил)феніл)піримідин-2-іл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперидин-4-карбоксамід

Замінюючи 4-фторфенілборонову кислоту на 2-(4-(метоксиметил)феніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан, використовують таку ж послідовність реакцій, як описана в прикладі 41, і одержують вказану в заголовку сполуку. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,37 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,04 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,44 (д, J=8,0 Гц, 2H), 6,94 (д, J=5,0 Гц, 1H), 5,39 (с, 1H), 4,99-4,96 (м, 2H), 4,54

(с, 2H), 3,43 (с, 3H), 3,02-2,85 (м, 8H), 2,39-2,37 (м, 2H), 1,96-1,51 (м, 13H) м. ч. ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 174,1, 164,1, 161,8, 158,3, 140,7, 137,1, 127,7, 127,0, 105,5, 74,2, 59,4, 58,2, 53,1, 47,6, 46,1, 44,6, 43,5, 39,2, 36,1, 29,0, 28,7, 25,1, 24,2, 24,1 м. ч. Чистота по РХМС >99 % (214 нм і 254 нм); час утримування 1,82 хв.; ($\text{M}+\text{H}^+$) 464,4.

5 Приклад 71

1-(4-(4-(2-Фторетокси)феніл)піримідин-2-іл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперидин-4-карбоксамід

Замінюючи 4-фторфенілборонову кислоту на 2-(4-(2-фторетокси)феніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан, використовують таку ж послідовність реакцій, як описана в прикладі 41, і одержують вказану в заголовку сполуку. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,34 (д, $J=5,0$ Гц, 1H), 8,04 (д, $J=9,0$ Гц, 2H), 7,02 (д, $J=9,0$ Гц, 2H), 6,89 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 5,36 (с, 1H), 4,98-4,95 (м, 2H), 4,86-4,74 (дт, $J=48$ Гц & 4,0 Гц, 1H), 4,33-4,26 (дт, $J=27$ Гц & 4,0 Гц, 1H), 3,03-2,83 (м, 8H), 2,39-2,36 (м, 2H), 1,97-1,51 (м, 13H) м. ч. ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 174,1, 163,7, 161,8, 160,4, 158,1, 130,8, 128,5, 114,6, 104,9, 82,5, 81,1, 67,2, 67,1, 59,4, 53,1, 47,6, 46,1, 44,7, 43,5, 39,3, 36,1, 29,0, 28,7, 25,1, 24,3, 24,2 м. ч. Чистота по РХМС >99 % (214 нм і 254 нм); час утримування 1,47 хв.; ($\text{M}+\text{H}^+$) 482,2.

Приклад 72

1-(4-(4-(3-Метоксипропоксифеніл)піримідин-2-іл)-N-(хінуклідин-3-іл)піперидин-4-карбоксамід

Замінюючи 4-фторфенілборонову кислоту на 2-(4-(3-метоксипропоксифеніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан і проміжну сполуку 5 на хінуклідин-3-амін, використовують таку ж послідовність реакцій, як описана в прикладі 41, і одержують вказану в заголовку сполуку. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,34 (д, $J=5,0$ Гц, 1H), 8,03 (д, $J=9,0$ Гц, 2H), 7,00 (д, $J=9,0$ Гц, 2H), 6,89 (д, $J=5,0$ Гц, 1H), 6,14 (шир. с, 1H), 4,99 (д, $J=13,0$ Гц, 2H), 4,16 (т, $J=6,5$ Гц, 2H), 4,07 (м, 1H), 3,61 (т, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,40-3,37 (м, 4H), 3,08-2,71 (м, 7H), 2,50-2,46 (м, 1H), 2,11-1,56 (м, 11H) м. ч. ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3) δ 174,8, 163,8, 161,7, 161,1, 158,0, 130,0, 128,4, 114,5, 104,8, 69,1, 64,9, 58,7, 55,3, 47,3, 46,6, 46,0, 43,8, 43,5, 30,9, 29,6, 28,9, 28,6, 25,4, 25,1, 19,7 м. ч. Чистота по РХМС >99 % (214 нм і 254 нм); час утримування 1,26 хв.; ($\text{M}+\text{H}^+$) 480,3.

Приклад 73

30 1-(4-(4-(Метоксиметил)феніл)піримідин-2-іл)-N-(3-метилхінуклідин-3-іл)піперидин-4-карбоксамід

Замінюючи 4-фторфенілборонову кислоту на 2-(4-(метоксиметил)феніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан і проміжну сполуку 5 на проміжну сполуку 1, використовують таку ж послідовність реакцій, як описана в прикладі 41, і одержують вказану в заголовку сполуку. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,36-8,34 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 8,02 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,43 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 6,92 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 5,45 (с, 1H), 4,95 (д, $J=13,2$ Гц, 2H), 4,52 (с, 2H), 3,41(з, 3H), 3,00-2,76 (м, 8H), 2,40-2,35 (м, 1H), 2,15-2,13 (м, 1H), 1,95-1,47(м, 11H) м. ч. ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3) δ 174,3, 164,1, 161,8, 158,3, 140,7, 137,1, 127,8, 127,1, 105,5, 74,3, 63,4, 58,2, 52,9, 46,6, 46,4, 44,4, 43,5, 30,3, 28,8, 28,7, 24,4, 23,1, 22,5 м. ч. Чистота по РХМС >96 % (214 нм і 254 нм); час утримування 1,25 хв.; ($\text{M}+\text{H}^+$) 450,3.

40 Приклад 74

1-(4-(4-((2-Метоксіетокси)метил)феніл)піримідин-2-іл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперидин-4-карбоксамід

Замінюючи 4-фторфенілборонову кислоту на 2-(4-((2-метоксіетокси)метил)феніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан, використовують таку ж послідовність реакцій, як описана в прикладі 41, і одержують вказану в заголовку сполуку. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,38 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 8,04 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,47 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 6,95 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 5,46 (с, 1H), 4,99-4,96 (м, 2H), 4,66 (с, 2H), 3,66-3,60 (м, 4H), 3,43 (с, 3H), 3,05-2,84 (м, 8H), 2,42-2,37 (м, 2H), 1,97-1,95 (м, 3H), 1,94-1,51 (м, 10H) м. ч. ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 174,2, 164,1, 161,8, 158,3, 140,7, 137,1, 127,9, 127,1, 105,5, 72,9, 72,0, 69,4, 59,4, 59,1, 53,1, 47,7, 46,0, 44,6, 43,5, 38,9, 36,0, 31,0, 29,0, 28,7, 25,1, 24,0, 23,9 м. ч. Чистота по РХМС >98 % (214 нм і 254 нм); час утримування 1,29 хв.; ($\text{M}+\text{H}^+$) 508,3.

Приклад 75

4-фтор-1-(4-(4-(метоксиметил)феніл)піримідин-2-іл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперидин-4-карбоксамід

Замінюючи 4-фторфенілборонову кислоту на 2-(4-(метоксиметил)феніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан і етилпіперидин-4-карбоксилат на гідрохлорид етил-4-фторпіперидин-4-карбоксилату, використовують таку ж послідовність реакцій, як описана в прикладі 41, і одержують вказану в заголовку сполуку. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,36 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 8,01 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,42 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 6,94 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 6,35 (м, 1H), 4,89-4,85 (м, 2H), 4,51 (с, 2H), 3,40 (с, 3H), 3,31-3,25 (м, 2H), 3,04-2,83 (м, 6H), 2,34-2,21 (м, 4H), 1,95-1,61 (м, 10H) м. ч.

^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3) δ 171,1, 170,9, 164,1, 161,7, 158,3, 140,7, 140,0, 127,8, 127,1, 105,8, 96,2 (д, $J=185,6$ Гц), 74,2, 59,3, 58,2, 53,1, 47,6, 46,0, 39,2, 39,0, 36,2, 32,2, 32,0, 31,7, 25,0, 24,3, 24,1 м. ч. Чистота по РХМС >97 % (214 нм і 254 нм); час утримування 1,37 хв.; ($\text{M}+\text{H}^+$) 482,2.

Приклад 76

5 4-фтор-1-(4-(4-(3-метоксипропокси)феніл)піримідин-2-іл)-N-(3-метилхінуклідин-3-іл)піперидин-4-карбоксамід

Замінюючи 4-фторфенілборонову кислоту на 2-(4-(3-метоксипропокси)феніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан, етилпіперидин-4-карбоксилат на гідрохлорид етил-4-фторпіперидин-4-карбоксилату і проміжну сполуку 5 на проміжну сполуку 1, використовують таку ж послідовність реакцій, як описана в прикладі 41, і одержують вказану в заголовку сполуку. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,33 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 8,01 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,98 (д, $J=9,2$ Гц, 2H), 6,91 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 6,39 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 4,89-4,85 (м, 2H), 4,13 (т, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,59 (т, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,38 (с, 3H), 3,01-3,26 (м, 2H), 3,05-2,82 (м, 6H), 2,31-2,05 (м, 6H), 1,86-1,51 (м, 8H) м. ч. ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3) δ 171,4, 171,2, 163,9, 161,7, 161,1, 158,0, 130,0, 128,5, 114,5, 105,2, 97,1, 69,1, 64,9, 63,0, 58,7, 52,7, 46,5, 46,4, 39,3, 32,1, 32,0, 31,9, 31,8, 30,1, 29,6, 24,2, 22,8, 22,3 м. ч. Чистота по РХМС >96 % (214 нм і 254 нм); час утримування 1,54 хв.; ($\text{M}+\text{H}^+$) 512,3.

Приклад 77

20 4-фтор-1-(5-фтор-4-(4-((2-метоксіетокси)метил)феніл)піримідин-2-іл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперидин-4-карбоксамід

Замінюючи 4-фторфенілборонову кислоту на 2-(4-((2-метоксіетокси)метил)феніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан, етилпіперидин-4-карбоксилат на гідрохлорид етил-4-фторпіперидин-4-карбоксилату і 2,4-дихлорпіримідин на 2,4-дихлор-5-фторпіримідин, використовують таку ж послідовність реакцій, як описана в прикладі 41, і одержують вказану в заголовку сполуку. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,24 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 8,05 (д, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,46 (д, $J=8,2$ Гц, 2H), 6,34 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 4,75-4,72 (м, 2H), 4,65 (с, 2H), 3,66-3,58 (м, 4H), 3,41 (с, 3H), 3,31-3,24 (м, 2H), 3,05-2,85 (м, 6H), 2,35-2,17 (м, 3H), 1,96-1,50 (м, 11H) м. ч. ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3) δ 171,1, 170,9, 158,2, 151,3, 146,8, 140,9, 133,3, 129,0, 127,6, 97,0, 72,8, 72,0, 69,5, 59,3, 59,1, 53,0, 47,6, 46,0, 39,9, 38,8, 36,2, 35,1, 31,8, 31,7, 25,0, 24,2, 24,0 м. ч. Чистота по РХМС >99 % (214 нм і 254 нм); час утримування 1,57 хв.; ($\text{M}+\text{H}^+$) 544,3.

Приклад 78

35 4-фтор-1-(5-фтор-4-(4-((2-метоксіетокси)метил)феніл)піримідин-2-іл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперидин-4-карбоксамід (окремий енантіомер А)

Замінюючи 4-фторфенілборонову кислоту на 2-(4-((2-метоксіетокси)метил)феніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан, етилпіперидин-4-карбоксилат на гідрохлорид етил-4-фторпіперидин-4-карбоксилату, 2,4-дихлорпіримідин на 2,4-дихлор-5-фторпіримідин і проміжну сполуку 5 на проміжну сполуку 9, використовують таку ж послідовність реакцій, як описана в прикладі 41, і одержують вказану в заголовку сполуку. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,24 (д, $J=3,5$ Гц, 1H), 8,05 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,46 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 6,34 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 4,78-4,70 (м, 2H), 4,65 (с, 2H), 3,67-3,63 (м, 2H), 3,62-3,57 (м, 2H), 3,41 (с, 3H), 3,33-3,22 (м, 2H), 3,09-2,78 (м, 6H), 2,36-2,10 (м, 3H), 2,00-1,70 (м, 6H), 1,67-1,46 (м, 5H) м. ч. Чистота по UP-РХМС >99,9 % (214 і 254 нм); час утримування 0,92 хв.; ($\text{M}+\text{H}^+$) 544,5.

Приклад 79

45 4-фтор-1-(5-фтор-4-(4-((2-метоксіетокси)метил)феніл)піримідин-2-іл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперидин-4-карбоксамід (окремий енантіомер В)

Замінюючи 4-фторфенілборонову кислоту на 2-(4-((2-метоксіетокси)метил)феніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан, етилпіперидин-4-карбоксилат на гідрохлорид етил-4-фторпіперидин-4-карбоксилату, 2,4-дихлорпіримідин на 2,4-дихлор-5-фторпіримідин і проміжну сполуку 5 на проміжну сполуку 10, використовують таку ж послідовність реакцій, як описана в прикладі 41, і одержують вказану в заголовку сполуку. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,24 (д, $J=3,5$ Гц, 1H), 8,05 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,46 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 6,34 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 4,78-4,70 (м, 2H), 4,65 (с, 2H), 3,67-3,63 (м, 2H), 3,62-3,57 (м, 2H), 3,41 (с, 3H), 3,33-3,22 (м, 2H), 3,09-2,78 (м, 6H), 2,36-2,10 (м, 3H), 2,00-1,70 (м, 6H), 1,67-1,46 (м, 5H) м. ч. Чистота по UP-РХМС >99,9 % (214 і 254 нм); час утримування 0,92 хв.; ($\text{M}+\text{H}^+$) 544,5.

Приклад 80

60 4-фтор-1-(4-(4-(метоксиметил)феніл)піримідин-2-іл)-N-(3-метилхінуклідин-3-іл)піперидин-4-карбоксамід

Замінюючи 4-фторфенілборонову кислоту на 2-(4-(метоксиметил)феніл)-4,4,5,5-тетраметил-

1,3,2-діоксаборолан, етилпіперидин-4-карбоксилат на гідрохлорид етил-4-фторпіперидин-4-карбоксилату і проміжну сполуку 5 на проміжну сполуку 1, використовують таку ж послідовність реакцій, як описана в прикладі 41, і одержують вказану в заголовку сполуку. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,40 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 8,05 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,45 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 6,98 (д, $J=4,5$ Гц, 1H), 6,44 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 4,90 (д, $J=13,5$ Гц, 2H), 4,55 (с, 2H), 3,44 (с, 3H), 3,31 (т, $J=13,0$ Гц, 2H), 3,08-2,88 (м, 6H), 2,34-2,20 (м, 5H), 1,91-1,53 (м, 7H) м. ч. ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 171,4, 171,3, 164,2, 161,7, 158,4, 140,7, 137,0, 127,8, 127,1, 105,9, 96,9, 95,4, 74,2, 62,6, 58,2, 52,7, 46,4, 46,2, 39,3, 32,1, 31,9, 31,8, 31,0, 30,1, 24,2, 22,6, 22,0 м. ч. Чистота по РХМС >97 % (214 нм і 254 нм); час утримування 1,50 хв.; ($\text{M}+\text{H}^+$) 468,3.

Приклад 81

(S)-4-фтор-1-(4-(4-(метоксиметил)феніл)піримідин-2-іл)-N-(3-метилхінуклідин-3-іл)піперидин-4-карбоксамід

Замінюючи 4-фторфенілборонову кислоту на 2-(4-(метоксиметил)феніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан, етилпіперидин-4-карбоксилат на гідрохлорид етил-4-фторпіперидин-4-карбоксилату і проміжну сполуку 5 на проміжну сполуку 11, використовують таку ж послідовність реакцій, як описана в прикладі 41, і одержують вказану в заголовку сполуку. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,39 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 8,04 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,45 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 6,97 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 6,40 (д, $J=6,5$ Гц, 1H), 4,90-4,87 (м, 2H), 4,54 (с, 2H), 3,43 (с, 3H), 3,34-3,28 (м, 2H), 3,02-2,82 (м, 6H), 2,34-2,20 (м, 5H), 1,91-1,51 (м, 7H) м. ч. ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 171,3, 171,2, 164,2, 161,7, 158,3, 140,7, 137,0, 127,8, 127,1, 105,9, 96,9, 95,4, 74,2, 63,2, 58,2, 52,8, 46,6, 46,4, 39,3, 32,1, 32,0, 31,9, 31,8, 30,1, 24,2, 23,0, 22,4 м. ч. Чистота по РХМС >99 % (214 нм і 254 нм); час утримування 1,38 хв.; ($\text{M}+\text{H}^+$) 468,2.

Приклад 82

4-фтор-1-(4-(4-(3-метоксипропокси)феніл)піримідин-2-іл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперидин-4-карбоксамід

Замінюючи 4-фторфенілборонову кислоту на 2-(4-(3-метоксипропокси)феніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан і етилпіперидин-4-карбоксилат на гідрохлорид етил-4-фторпіперидин-4-карбоксилату, використовують таку ж послідовність реакцій, як описана в прикладі 41, і одержують вказану в заголовку сполуку. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,33 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 8,01 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,98 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 6,91 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 6,36 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 4,89-4,86 (м, 2H), 4,13 (т, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,59 (т, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,38 (с, 3H), 3,32-3,26 (м, 2H), 3,05-2,91 (м, 6H), 2,41-1,59 (м, 16H) м. ч. ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3) δ 171,3, 171,1, 163,9, 161,7, 161,1, 158,0, 129,9, 128,5, 114,5, 105,2, 97,2, 69,1, 64,9, 59,2, 58,7, 52,8, 47,5, 45,9, 39,3, 38,2, 36,0, 32,2, 32,0, 31,9, 31,7, 29,6, 25,0, 23,6, 23,4, 23,3 м. ч. Чистота по UP-РХМС >96 % (214 нм і 254 нм); час утримування 1,57 хв.; ($\text{M}+\text{H}^+$) 526,4.

Приклад 83

4-фтор-1-(4-(4-((2-метоксіетокси)метил)феніл)піримідин-2-іл)-N-(3-метилхінуклідин-3-іл)піперидин-4-карбоксамід

Замінюючи 4-фторфенілборонову кислоту на 2-(4-((2-метоксіетокси)метил)феніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан, етилпіперидин-4-карбоксилат на гідрохлорид етил-4-фторпіперидин-4-карбоксилату і проміжну сполуку 5 на проміжну сполуку 1, використовують таку ж послідовність реакцій, як описана в прикладі 41, і одержують вказану в заголовку сполуку. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,39 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 8,04 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,47 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 6,97 (д, $J=5,0$ Гц, 1H), 6,39 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 4,89 (д, $J=13,0$ Гц, 2H), 4,66 (с, 2H), 3,67-3,60 (м, 4H), 3,43 (с, 3H), 3,30 (т, $J=12,0$ Гц, 2H), 2,97-2,83 (м, 6H), 2,35-2,19 (м, 3H), 1,91-1,51 (м, 9H) м. ч. ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 171,3, 171,2, 164,2, 161,7, 158,4, 140,7, 137,0, 127,9, 127,1, 105,9, 96,9, 95,4, 72,9, 72,0, 69,4, 63,2, 59,1, 52,8, 46,5, 46,4, 39,3, 32,1, 32,0, 31,9, 31,8, 31,0, 30,1, 24,2, 23,0, 22,4 м. ч. Чистота по РХМС >99 % (214 нм і 254 нм); час утримування 1,34 хв.; ($\text{M}+\text{H}^+$) 512,3.

Приклад 84

(S)-4-фтор-1-(4-(4-((2-метоксіетокси)метил)феніл)піримідин-2-іл)-N-(3-метилхінуклідин-3-іл)піперидин-4-карбоксамід

Замінюючи 4-фторфенілборонову кислоту на 2-(4-((2-метоксіетокси)метил)феніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан, етилпіперидин-4-карбоксилат на гідрохлорид етил-4-фторпіперидин-4-карбоксилату і проміжну сполуку 5 на проміжну сполуку 11, використовують таку ж послідовність реакцій, як описана в прикладі 41, і одержують вказану в заголовку сполуку. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,38 (д, $J=5,0$ Гц, 1H), 8,03 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,46 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 6,96 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 6,41 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 4,88 (м, 2H), 4,65 (с, 2H), 3,67-3,59 (м, 4H), 3,42 (с, 3H), 3,33-3,27 (м, 2H), 3,03-2,81 (м, 6H), 2,33-2,20 (м, 4H), 1,92-1,85 (м, 3H), 1,59-1,49 (м, 5H) м. ч. ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3) δ 171,4, 171,2, 164,2, 161,7, 158,3, 140,8, 137,0, 127,8, 127,1,

105,9, 96,9, 95,4, 72,9, 72,0, 69,4, 63,1, 59,1, 52,8, 46,5, 46,4, 39,3, 32,1, 32,0, 31,9, 31,8, 30,1, 24,2, 22,9, 22,3 м. ч. Чистота по РХМС >99 % (214 нм і 254 нм); час утримування 1,34 хв.; (M+H⁺) 512,3.

Приклад 85

5 4-фтор-1-(4-(4-(2-метоксіетокси)феніл)піримідин-2-іл)-N-(3-метилхінуклідин-3-іл)піперидин-4-карбоксамід

Замінюючи 4-фторфенілборонову кислоту на (4-(2-метоксіетокси)феніл)боронову кислоту, етилпіперидин-4-карбоксилат на гідрохлорид етил-4-фторпіперидин-4-карбоксилату і проміжну сполуку 5 на проміжну сполуку 1, використовують таку ж послідовність реакцій, як описана в прикладі 41, і одержують вказану в заголовку сполуку. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,35 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,03 (д, J=9,0 Гц, 2H), 7,02 (д, J=9,0 Гц, 2H), 6,92 (д, J=5,5 Гц, 1H), 6,58 (д, J=6,5 Гц, 1H), 4,89-4,86 (м, 2H), 4,21 (т, J=5,0 Гц, 2H), 3,81 (т, J=5,0 Гц, 2H), 3,49 (с, 3H), 3,35-3,27 (м, 2H), 3,07-2,98 (м, 6H), 2,38-2,20 (м, 3H), 1,94-1,56 (м, 9H) м. ч. ¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 171,7, 171,5, 163,9, 161,7, 160,8, 158,1, 130,2, 128,5, 114,6, 105,3, 96,9, 95,4, 70,9, 67,3, 61,4, 59,3, 54,8, 52,5, 46,2, 45,9, 39,2, 32,1, 31,9, 31,8, 31,7, 30,9, 29,8, 24,2, 24,1, 21,8, 21,3 м. ч. Чистота по РХМС >99 % (214 нм і 254 нм); час утримування 1,32 хв.; (M+H⁺) 497,9.

Приклад 86

(S)-4-фтор-1-(4-(4-(2-метоксіетокси)феніл)піримідин-2-іл)-N-(3-метилхінуклідин-3-іл)піперидин-4-карбоксамід

20 Замінюючи 4-фторфенілборонову кислоту на (4-(2-метоксіетокси)феніл)боронову кислоту, етилпіперидин-4-карбоксилат на гідрохлорид етил-4-фторпіперидин-4-карбоксилату і проміжну сполуку 5 на проміжну сполуку 11, використовують таку ж послідовність реакцій, як описана в прикладі 41, і одержують вказану в заголовку сполуку. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,34 (д, J=4,5 Гц, 1H), 8,02 (дд, J=11,0 Гц & 2,5 Гц, 2H), 7,02 (дд, J=11,0 Гц & 2,5 Гц, 2H), 6,91 (д, J=5,5 Гц, 1H), 6,38 (д, J=7,0 Гц, 1H), 4,89-4,86 (м, 2H), 4,20 (т, J=5,0 Гц, 2H), 3,80 (т, J=5,0 Гц, 2H), 3,48 (с, 3H), 3,32-3,26 (м, 2H), 2,95-2,74 (м, 6H), 2,33-2,18 (м, 3H), 1,92-1,75 (м, 4H), 1,58-1,43 (м, 5H) м. ч. ¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 171,3, 171,2, 163,9, 161,7, 160,8, 158,1, 130,3, 128,5, 114,6, 105,2, 96,9, 95,4, 70,9, 67,3, 63,3, 59,2, 52,8, 46,5, 46,4, 39,3, 32,1, 32,0, 31,9, 31,8, 30,1, 24,2, 23,0, 22,4 м. ч. Чистота по РХМС >99 % (214 нм і 254 нм); час утримування 1,35 хв.; (M+H⁺) 498,2.

Приклад 87

30 4-фтор-1-(4-(4-(2-фторетокси)феніл)піримідин-2-іл)-N-(хінуклідин-3-іл)піперидин-4-карбоксамід

Замінюючи 4-фторфенілборонову кислоту на 2-(4-(2-фторетокси)феніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborолан, етилпіперидин-4-карбоксилат на гідрохлорид етил-4-фторпіперидин-4-карбоксилату і проміжну сполуку 5 на хінуклідин-3-амін, використовують таку ж послідовність реакцій, як описана в прикладі 41, і одержують вказану в заголовку сполуку. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,36 (д, J=4,5 Гц, 1H), 8,05 (д, J=9,0 Гц, 2H), 7,03 (д, J=8,5 Гц, 2H), 6,93 (д, J=5,5 Гц, 1H), 6,85 (м, 1H), 4,91-4,76 (м, 4H), 4,32-4,06 (дт, J=19,5 Гц & 4,5 Гц, 2H), 4,07-4,06 (м, 1H), 3,47-3,30 (м, 3H), 3,12-2,80 (м, 5H), 2,32-1,62 (м, 9H) м. ч. ¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 171,9, 171,7, 163,8, 161,6, 160,4, 158,2, 130,7, 128,6, 114,6, 105,2, 96,8, 82,5, 81,1, 67,2, 67,0, 55,1, 47,1, 46,5, 45,8, 39,2, 32,2, 32,1, 31,9, 25,4, 24,9, 19,5 м. ч. Чистота по РХМС >95 % (214 нм і 254 нм); час утримування 1,31 хв.; (M+H⁺) 472,0.

Приклад 88

45 (S)-4-фтор-1-(4-(4-(2-фторетокси)феніл)піримідин-2-іл)-N-(хінуклідин-3-іл)піперидин-4-карбоксамід

Замінюючи 4-фторфенілборонову кислоту на 2-(4-(2-фторетокси)феніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborолан, етилпіперидин-4-карбоксилат на гідрохлорид етил-4-фторпіперидин-4-карбоксилату і проміжну сполуку 5 на (S)-хінуклідин-3-амін, використовують таку ж послідовність реакцій, як описана в прикладі 41, і одержують вказану в заголовку сполуку. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,36 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,04 (дд, J=7,0 Гц & 2,0 Гц, 2H), 7,03 (д, J=8,5 Гц, 2H), 6,93 (д, J=5,0 Гц, 1H), 6,65 (т, J=6,5 Гц, 1H), 4,91-4,86 (м, 3H), 4,77 (т, J=4,0 Гц, 1H), 4,34-4,26 (м, 2H), 4,00 (м, 1H), 3,45-3,34 (м, 1H), 3,35-3,30 (м, 2H), 2,89-2,83 (м, 4H), 2,61-2,58 (м, 1H), 2,35-2,20 (м, 2H), 2,00-1,87 (м, 3H), 1,75-1,70 (м, 3H), 1,58-1,55 (м, 1H) м. ч. ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃) δ 171,8, 171,6, 163,8, 161,6, 160,4, 158,2, 130,6, 128,6, 114,6, 105,2, 97,1, 95,2, 82,7, 81,0, 67,2, 67,0, 55,7, 47,3, 46,6, 46,0, 39,2, 32,2, 32,1, 32,0, 31,9, 25,5, 25,4, 19,8 м. ч. Чистота по РХМС >95 % (214 нм і 254 нм); час утримування 1,31 хв.; (M+H⁺) 472,2.

Приклад 89

4-фтор-1-(4-(4-((2-метоксіетокси)метил)феніл)піримідин-2-іл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперидин-4-карбоксамід

60 Замінюючи 4-фторфенілборонову кислоту на 2-(4-((2-метоксіетокси)метил)феніл)-4,4,5,5-

тетраметил-1,3,2-діоксаборолан і етилпіперидин-4-карбоксилат на гідрохлорид етил-4-фторпіперидин-4-карбоксилату, використовують таку ж послідовність реакцій, як описана в прикладі 41, і одержують вказану в заголовку сполуку. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,39 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 8,04 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,47 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 6,95 (д, $J=5,0$ Гц, 1H), 6,67 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 4,90-4,87 (м, 2H), 4,66 (с, 2H), 3,67-3,61 (м, 4H), 3,43 (с, 3H), 3,33-3,27 (м, 2H), 3,04-2,87 (м, 6H), 2,38-2,24 (м, 3H), 1,89-1,52 (м, 11H) м. ч. ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 171,1, 171,0, 164,2, 161,7, 158,4, 140,7, 137,0, 127,9, 127,1, 124,8, 105,9, 96,9, 95,5, 72,9, 72,0, 69,4, 59,3, 59,1, 53,0, 47,5, 46,0, 39,3, 38,9, 36,2, 32,2, 32,0, 31,9, 31,7, 31,0, 25,0, 24,2, 24,0 м. ч. Чистота по РХМС >99 % (214 нм і 254 нм); час утримування 1,36 хв.; ($\text{M}+\text{H}^+$) 526,3.

Приклад 90

4-фтор-1-(4-(4-(2-фторетокси)феніл)піримідин-2-іл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперидин-4-карбоксамід

Замінюючи 4-фторфенілборонову кислоту на 2-(4-(2-фторетокси)феніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан і етилпіперидин-4-карбоксилат на гідрохлорид етил-4-фторпіперидин-4-карбоксилату, використовують таку ж послідовність реакцій, як описана в прикладі 41, і одержують вказану в заголовку сполуку. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,36 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 8,04 (д, $J=9,0$ Гц, 2H), 7,03 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 6,93 (д, $J=5,0$ Гц, 1H), 6,38 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 4,90-4,76 (м, 4H), 4,34-4,27 (м, 2H), 3,33-3,27 (м, 2H), 3,11-2,88 (м, 6H), 2,40-2,21 (м, 3H), 2,04-1,53 (м, 11H) м. ч. ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 171,2, 171,1, 163,8, 161,7, 160,4, 158,2, 130,7, 128,6, 114,6, 105,3, 97,0, 95,5, 82,5, 81,1, 67,2, 67,1, 59,2, 52,8, 47,5, 45,9, 39,3, 38,4, 36,1, 32,2, 32,0, 31,9, 31,7, 25,0, 23,8, 23,6 м. ч. Чистота по РХМС >96 % (214 нм і 254 нм); час утримування 1,33 хв.; ($\text{M}+\text{H}^+$) 500,0.

Приклад 91

4-фтор-1-(5-фтор-4-(4-(2-метоксіетокси)феніл)піримідин-2-іл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперидин-4-карбоксамід

Замінюючи 4-фторфенілборонову кислоту на (4-(2-метоксіетокси)феніл)боронову кислоту, етилпіперидин-4-карбоксилат на гідрохлорид етил-4-фторпіперидин-4-карбоксилату і 2,4-дихлорпіримідин на 2,4-дихлор-5-фторпіримідин, використовують таку ж послідовність реакцій, як описана в прикладі 41, і одержують вказану в заголовку сполуку. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,22 (д, $J=3,5$ Гц, 1H), 8,10 (д, $J=9,0$ Гц, 2H), 7,03 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 6,37 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 4,75 (м, 2H), 4,21 (т, $J=4,5$ Гц, 2H), 3,80 (т, $J=4,5$ Гц, 2H), 3,49 (с, 3H), 3,31-3,26 (м, 2H), 3,10-2,91 (м, 6H), 2,41-2,22 (м, 3H), 2,01-1,53 (м, 11H) м. ч. ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 171,4, 171,2, 160,8, 158,1, 151,0, 150,9, 150,7, 148,7, 146,4, 146,2, 130,6, 130,5, 126,7, 114,5, 96,8, 95,3, 70,9, 67,3, 63,7, 59,3, 59,1, 52,2, 47,1, 45,4, 39,9, 37,3, 35,7, 32,0, 31,8, 31,7, 31,5, 25,0, 22,8, 22,6 м. ч. Чистота по РХМС >99 % (214 нм і 254 нм); час утримування 1,44 хв.; ($\text{M}+\text{H}^+$) 530,2.

Приклад 92

4-фтор-1-(4-(4-(2-фторетокси)феніл)піримідин-2-іл)-N-(3-метилхінуклідин-3-іл)піперидин-4-карбоксамід

Замінюючи 4-фторфенілборонову кислоту на 2-(4-(2-фторетокси)феніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан, етилпіперидин-4-карбоксилат на гідрохлорид етил-4-фторпіперидин-4-карбоксилату і проміжну сполуку 5 на проміжну сполуку 1, використовують таку ж послідовність реакцій, як описана в прикладі 41, і одержують вказану в заголовку сполуку. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,35 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 8,04 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,02 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 6,92 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 6,41 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 4,88-4,74 (м, 4H), 4,35-4,26 (м, 2H), 3,31-3,29 (м, 2H), 3,00-2,85 (м, 6H), 2,41-2,19 (м, 3H), 1,96-1,52 (м, 9H) м. ч. ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3) δ 171,4, 171,2, 163,8, 161,7, 160,4, 158,1, 130,7, 128,6, 114,6, 105,3, 97,1, 95,2, 82,6, 80,9, 67,3, 67,1, 63,0, 52,8, 46,5, 46,3, 39,3, 32,1, 32,0, 31,9, 31,8, 30,9, 30,1, 24,2, 22,8, 22,3 м. ч. Чистота по РХМС >99 % (214 нм і 254 нм); час утримування 1,32 хв.; ($\text{M}+\text{H}^+$) 486,0.

Приклад 93

4-фтор-1-(4-(4-(2-метоксіетокси)феніл)піримідин-2-іл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперидин-4-карбоксамід

Замінюючи 4-фторфенілборонову кислоту на (4-(2-метоксіетокси)феніл)боронову кислоту і етилпіперидин-4-карбоксилат на гідрохлорид етил-4-фторпіперидин-4-карбоксилату, використовують таку ж послідовність реакцій, як описана в прикладі 41, і одержують вказану в заголовку сполуку. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,35 (д, $J=5,0$ Гц, 1H), 8,03 (д, $J=9,0$ Гц, 2H), 7,02 (д, $J=9,0$ Гц, 2H), 6,92 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 6,37 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 4,88 (м, 2H), 4,21 (т, $J=4,5$ Гц, 2H), 3,81 (т, $J=4,5$ Гц, 2H), 3,49 (с, 3H), 3,32-3,27 (м, 2H), 3,09-2,89 (м, 6H), 2,40-2,21 (м, 3H), 2,01-1,53 (м, 11H) м. ч. ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3) δ 171,2, 171,0, 163,9, 161,7, 160,8, 158,1, 130,3, 128,5, 114,6, 105,2, 97,2, 95,3, 70,9, 67,3, 59,3, 53,0, 47,5, 46,0, 39,3, 38,7, 36,2, 32,2, 32,0, 31,9, 31,7, 25,0, 24,1, 23,8 м. ч. Чистота по РХМС >99 % (214 нм і 254 нм); час утримування 1,33 хв.; ($\text{M}+\text{H}^+$)

512,0.

Приклад 94

4-фтор-1-(4-(4-фторфеніл)піримідин-2-іл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперидин-4-карбоксамід

Замінюючи етилпіперидин-4-карбоксилат на гідрохлорид етил-4-фторпіперидин-4-карбоксилату, використовують таку ж послідовність реакцій, як описана в прикладі 41, і одержують вказану в заголовку сполуку. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,36 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 8,07-7,96 (м, 2H), 7,14 (т, $J=8,7$ Гц, 2H), 6,89 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 6,35 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 4,92-4,76 (м, 2H), 3,36-3,19 (м, 2H), 3,10-2,73 (м, 6H), 2,38-2,12 (м, 3H), 2,02-1,68 (м, 6H), 1,67-1,40 (м, 5H) м. ч. Чистота по UP-PXMC 99,7 % (214 і 254 нм); час утримування 0,87 хв.; $(\text{M}+\text{H}^+)$ 456,5.

Приклад 95

4-фтор-1-(4-(4-фторфеніл)піримідин-2-іл)-N-(3-метилхінуклідин-3-іл)піперидин-4-карбоксамід

Замінюючи етилпіперидин-4-карбоксилат на гідрохлорид етил-4-фторпіперидин-4-карбоксилату і проміжну сполуку 5 на проміжну сполуку 1, використовують таку ж послідовність реакцій, як описана в прикладі 41, і одержують вказану в заголовку сполуку. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,36 (д, $J=5,1$ Гц, 1H), 8,07-7,97 (м, 2H), 7,18-7,06 (м, 2H), 6,89 (д, $J=5,1$ Гц, 1H), (д, $J=6,9$ Гц, 1H), 4,93-4,75 (м, 2H), 3,37-3,18 (м, 2H), 2,99-2,67 (м, 6H), 2,37-2,09 (м, 3H), 1,95-1,67 (м, 4H), 1,60-1,34 (м, 5H) м. ч. Чистота по UP-PXMC 99,7 % (214 і 254 нм); час утримування 0,92 хв.; $(\text{M}+\text{H}^+)$ 442,5.

Приклад 96

1-(4-(4-(Метоксиметил)феніл)піримідин-2-іл)-4-метил-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперидин-4-карбоксамід

Замінюючи 4-фторфенілборонову кислоту на 2-(4-(метоксиметил)феніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан і етил 4-піперидин-4-карбоксилат на гідрохлорид етил-4-фторпіперидин-4-карбоксилату, використовують таку ж послідовність реакцій, як описана в прикладі 41, і одержують вказану в заголовку сполуку. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,35 (д, $J=5,1$ Гц, 1H), 8,03 (д, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,43 (д, $J=8,2$ Гц, 2H), 6,92 (д, $J=5,1$ Гц, 1H), 5,48 (с, 1H), 4,52 (с, 2H), 4,27-4,16 (м, 2H), 3,75-3,64 (м, 2H), 3,41 (с, 3H), 3,09-2,74 (м, 6H), 2,44-2,32 (м, 1H), 2,11-2,01 (м, 2H), 2,00-1,89 (м, 1H), 1,87-1,45 (м, 10H), 1,27 (с, 3H) м. ч. Чистота по UP-PXMC >99,9 % (214 і 254 нм); час утримування 0,83 хв.; $(\text{M}+\text{H}^+)$ 478,4.

Приклад 97

1-(4-(4-((2-Метоксіетокси)метил)феніл)піримідин-2-іл)-4-метил-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперидин-4-карбоксамід

Замінюючи 4-фторфенілборонову кислоту на 2-(4-((2-метоксіетокси)метил)феніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан і етилпіперидин-4-карбоксилат на гідрохлорид етил-4-фторпіперидин-4-карбоксилату, використовують таку ж послідовність реакцій, як описана в прикладі 41, і одержують вказану в заголовку сполуку. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,36-8,35 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 8,03 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,45 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 6,92 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 5,50 (с, 1H), 4,64 (с, 2H), 4,23-4,19 (м, 2H), 3,72-3,58 (м, 6H), 3,41 (с, 3H), 3,08-2,84 (м, 6H), 2,42 (м, 1H), 2,07-1,50 (м, 13H), 1,27 (с, 3H) м. ч. ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3) δ 175,9, 164,0, 161,8, 158,3, 140,7, 137,0, 127,8, 127,0, 105,4, 72,9, 72,0, 69,4, 59,3, 59,1, 53,2, 47,8, 45,9, 41,9, 40,9, 39,2, 36,2, 34,9, 25,8, 25,1, 24,3, 24,2 м. ч. Чистота по PXMC >95 % (214 нм і 254 нм); час утримування 1,35 хв.; $(\text{M}+\text{H}^+)$ 522,3.

Приклад 98

1-(4-(4-((2-Метоксіетокси)метил)феніл)піримідин-2-іл)-4-метил-N-(3-метилхінуклідин-3-іл)піперидин-4-карбоксамід

Замінюючи 4-фторфенілборонову кислоту на 2-(4-((2-метоксіетокси)метил)феніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан, етилпіперидин-4-карбоксилат на гідрохлорид етил-4-фторпіперидин-4-карбоксилату і проміжну сполуку 5 на проміжну сполуку 1, використовують таку ж послідовність реакцій, як описана в прикладі 41, і одержують вказану в заголовку сполуку. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,37 (д, $J=4,5$ Гц, 1H), 8,04 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,46 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 6,93 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 5,62 (с, 1H), 4,66 (с, 2H), 4,26-4,23 (м, 2H), 3,71-3,60 (м, 6H), 3,43 (с, 3H), 3,04-2,82 (м, 6H), 2,20 (м, 1H), 2,10-2,07 (м, 2H), 1,82-1,49 (м, 9H), 1,29 (с, 3H) м. ч. ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 176,0, 164,0, 161,8, 158,3, 140,7, 137,1, 127,8, 127,1, 105,4, 72,9, 72,0, 69,4, 63,2, 59,1, 52,8, 48,8, 46,6, 46,5, 41,8, 41,0, 34,9, 30,6, 25,8, 24,2, 23,0, 22,6 м. ч. Чистота по PXMC >99 % (214 нм і 254 нм); час утримування 1,33 хв.; $(\text{M}+\text{H}^+)$ 508,3.

Приклад 99

1-(4-(4-Фторфеніл)піримідин-2-іл)-4-гідрокси-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперидин-4-карбоксамід

До розчину 2,4-дихлорпіримідину (3,00 г, 20,1 ммоль) у толуолі (25 мл) при перемішуванні

додають 4-фторфенілборонову кислоту (2,82 г, 20,1 ммоль), карбонат калію (8,32 г, 60,3 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (0,630 г, 0,545 ммоль) і суміш етанол/вода, 1:1 (об./об., 36 мл). Суміш нагрівають при 55 °С протягом 12 годин і потім концентрують. Залишок розбавляють водою й екстрагують етилацетатом. Об'єднані екстракти промивають розсолон, сушать (Na₂SO₄) і концентрують. Сирий матеріал очищають флеш-хроматографією на діоксиді кремнію з використанням елюенту суміші гексан/етилацетат, і одержують 2-хлор-4-(4-фторфеніл)піримідин у вигляді жовтої твердої речовини (2,50 г, 61 %). До розчину отриманої сполуки (1,04 г, 5,00 ммоль) у N,N-диметилформаміді (15 мл) при перемішуванні додають 4-гідроксипіперидин-4-карбонову кислоту (0,910 г, 5,00 ммоль) і карбонат цезію (3,43 г, 10,5 ммоль). Суміш нагрівають протягом ночі при 100 °С і потім концентрують. Залишок очищають флеш-хроматографією на діоксиді кремнію з використанням елюенту суміші гексан/етилацетат, і одержують 1-(4-(4-фторфеніл)піримідин-2-іл)-4-гідроксипіперидин-4-карбонову кислоту у вигляді жовтої твердої речовини (1,02 г, 64 %). З використанням загальної процедури D і проміжної сполуки 5 отриману карбонову кислоту піддають амідному сполученню, і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (0,071 г, 39 %). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,37 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,07-8,04 (м, 2H), 7,15 (т, J=8,5 Гц, 2H), 6,89 (д, J=5,0 Гц, 1H), 6,74 (с, 1H), 4,82 (д, J=12,5 Гц, 2H), 3,99 (шир. с, 1H), 3,34-3,30 (м, 2H), 3,01-2,84 (м, 6H), 2,39 (м, 1H), 2,17-2,14 (м, 2H), 1,95-1,49 (м, 11H) м. ч. ¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 175,3, 165,3, 163,3, 163,2, 161,7, 158,4, 133,8, 129,0, 128,9, 115,7, 115,5, 105,2, 73,5, 59,0, 53,0, 47,8, 45,8, 39,5, 38,7, 36,1, 34,3, 34,1, 25,1, 24,1, 23,9 м. ч. Чистота по РХМС >98 % (214 нм і 254 нм); час утримування 1,52 хв.; (M+H⁺) 454,3.

Приклад 100

1-(4-(4-Фторфеніл)піримідин-2-іл)-4-метокси-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперидин-4-карбоксамід

До розчину 2,4-дихлорпіримідину (3,00 г, 20,1 ммоль) у толуолі (25 мл) при перемішуванні додають 4-фторфенілборонову кислоту (2,82 г, 20,1 ммоль), карбонат калію (8,32 г, 60,3 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (0,630 г, 0,545 ммоль) і суміш етанол/вода, 1:1 (об./об., 36 мл). Суміш нагрівають при 55 °С протягом 12 годин і потім концентрують. Залишок розбавляють водою й екстрагують етилацетатом. Об'єднані екстракти промивають розсолон, сушать (Na₂SO₄) і концентрують. Сирий матеріал очищають флеш-хроматографією на діоксиді кремнію з використанням елюенту суміші гексан/етилацетат, і одержують 2-хлор-4-(4-фторфеніл)піримідин у вигляді жовтої твердої речовини (2,50 г, 61 %). До розчину отриманої сполуки (0,317 г, 1,00 ммоль) у N,N-диметилформаміді (15 мл) при перемішуванні й охолодженні додають гідрид натрію (60 % дисперсія в мінеральному маслі, 0,120 г, 3,00 ммоль). Після додавання йодметану (0,187 мл, 3,00 ммоль) суміш перемішують протягом 30 хвилин, і потім суміш поступово нагрівають до кімнатної температури і перемішують протягом ночі. Реакційну суміш концентрують, і залишок обробляють водою і етилацетатом. Органічний шар об'єднують з іншим етилацетатним екстрактом, сушать (Na₂SO₄) і концентрують. Залишок очищають флеш-хроматографією на діоксиді кремнію з використанням елюенту суміші гексан/етилацетат, і одержують метил-1-(4-(4-фторфеніл)піримідин-2-іл)-4-метоксипіперидин-4-карбоксилат у вигляді жовтого масла (0,210 г, 61 %). До розчину отриманої сполуки (0,165 г, 0,500 ммоль) у метанолі (3 мл) і воді (1 мл) при перемішуванні додають гідроксид натрію (0,100 г, 2,50 ммоль). Після перемішування протягом ночі розчин підкислюють 2,0 М соляною кислотою й екстрагують етилацетатом. Об'єднані екстракти сушать (Na₂SO₄) і концентрують, і одержують 1-(4-(4-фторфеніл)піримідин-2-іл)-4-метоксипіперидин-4-карбонову кислоту у вигляді білої твердої речовини (0,157 г, 95 %). З використанням загальної процедури D і проміжної сполуки 5 отриману карбонову кислоту піддають амідному сполученню, і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (0,061 г, 44 %). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,37 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,07-8,05 (м, 2H), 7,16 (т, J=8,5 Гц, 2H), 6,90 (д, J=5,5 Гц, 1H), 6,46 (с, 1H), 4,70-4,67 (м, 2H), 3,36-3,29 (м, 5H), 3,08-2,87 (м, 6H), 2,39 (м, 1H), 2,13-1,51 (м, 13H) м. ч. ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃) δ 173,5, 165,6, 163,2, 163,1, 161,8, 158,4, 133,9, 133,8, 129,0, 128,9, 115,7, 115,5, 105,2, 79,3, 59,0, 53,1, 51,7, 47,6, 46,1, 39,6, 38,8, 36,4, 31,4, 30,4, 25,0, 24,1, 24,0 м. ч. Чистота по РХМС >98 % (214 нм і 254 нм); час утримування 1,38 хв.; (M+H⁺) 468,3.

Приклад 101

4-метокси-1-(4-(4-(3-метоксипропокси)феніл)піримідин-2-іл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперидин-4-карбоксамід

Замінюючи 4-фторфенілборонову кислоту на 2-(4-(3-метоксипропокси)феніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан, використовують таку ж послідовність реакцій, як описана в прикладі 100, і одержують вказану в заголовку сполуку. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,34 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,02 (д, J=8,5 Гц, 2H), 6,99 (д, J=9,0 Гц, 2H), 6,89 (д, J=5,0 Гц, 1H), 6,46 (с, 1H), 4,69 (с,

2H), 4,14 (т, J=6,5 Гц, 2H), 3,60 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,39-3,31 (м, 8H), 3,12-2,91 (м, 6H), 2,43 (м, 1H), 2,12-1,52 (м, 15H) м. ч. ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 173,7, 163,9, 161,8, 161,0, 158,0, 130,1, 128,5, 114,5, 104,9, 79,4, 69,1, 64,9, 58,9, 58,8, 53,0, 51,8, 47,6, 46,0, 39,6, 38,3, 36,2, 31,5, 30,4, 29,6, 25,0, 23,7, 23,6 м. ч. Чистота по РХМС >96 % (214 нм і 254 нм); час утримування 1,36 хв.; ($\text{M}+\text{H}^+$) 538,3.

Приклад 102

1-(5-фтор-(4-(4-(2-фторетокси)феніл)піримідин-2-іл)-4-метокси-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперидин-4-карбоксамід

Замінюючи 4-фторфенілборонову кислоту на 2-(4-(2-фторетокси)феніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborолан і 2,4-дихлорпіримідин на 2,4-дихлор-5-фторпіримідин, використовують таку ж послідовність реакцій, як описана в прикладі 100, і одержують вказану в заголовку сполуку. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,22 (д, J=4,0 Гц, 1H), 8,11 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,03 (д, J=8,5 Гц, 2H), 6,45 (с, 1H), 4,87-4,75 (дт, J=47,5 Гц & 4,0 Гц, 2H), 4,58-4,56 (м, 2H), 4,33-4,27 (дт, J=27,5 Гц & 4,0 Гц, 2H), 3,34 (с, 3H), 3,31-3,27 (м, 2H), 3,03-2,87 (м, 6H), 2,37 (м, 1H), 2,09-1,50 (м, 13H) м. ч. ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 173,5, 160,3, 158,3, 150,8, 150,7, 150,5, 148,5, 146,4, 146,2, 130,7, 130,6, 127,3, 127,2, 114,4, 82,5, 81,1, 79,2, 67,2, 67,0, 59,0, 53,2, 51,7, 47,6, 46,1, 40,2, 39,0, 36,4, 31,3, 30,3, 25,0, 24,3, 24,1 м. ч. Чистота по РХМС >97 % (214 нм і 254 нм); час утримування 1,49 хв.; ($\text{M}+\text{H}^+$) 530,3.

Приклад 103

1-(4-(4-(2-Фторетокси)феніл)піримідин-2-іл)-4-метокси-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперидин-4-карбоксамід

Замінюючи 4-фторфенілборонову кислоту на 2-(4-(2-фторетокси)феніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborолан, використовують таку ж послідовність реакцій, як описана в прикладі 100, і одержують вказану в заголовку сполуку. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,33 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,03 (д, J=9,0 Гц, 2H), 7,01 (д, J=9,0 Гц, 2H), 6,88 (д, J=4,5 Гц, 1H), 6,44 (с, 1H), 4,85-4,73 (дт, J=47,5 Гц & 4,0 Гц, 2H), 4,68-4,66 (м, 2H), 4,32-4,24 (дт, J=27,5 Гц & 4,0 Гц, 2H), 3,33-3,27 (м, 5H), 3,07-2,84 (м, 6H), 2,37 (с, 1H), 2,12-1,49 (м, 13H) м. ч. ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 173,6, 163,7, 161,8, 160,4, 158,1, 130,8, 128,6, 114,6, 105,0, 82,5, 81,2, 79,4, 67,2, 67,1, 59,0, 53,2, 51,8, 47,6, 46,1, 39,6, 38,8, 36,4, 31,5, 30,4, 25,0, 24,1, 24,0 м. ч. Чистота по РХМС >96 % (214 нм і 254 нм); час утримування 1,35 хв.; ($\text{M}+\text{H}^+$) 512,3.

Приклад 104

1-(4-(4-Фторфеніл)-5-(2-метоксіетокси)піримідин-2-іл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперидин-4-карбоксамід

Замінюючи 2,4-дихлорпіримідин на 2,4-дихлор-5-метоксіпіримідин, перші дві стадії послідовності реакцій, описаної в прикладі 41, використовують для одержання проміжної сполуки 1-(4-(4-фторфеніл)-5-метоксіпіримідин-2-іл)піперидин-4-карбоксилату. До розчину отриманої сполуки (2,20 г, 6,13 ммоль) у дихлорметані (30 мл) при перемішуванні й охолодженні (-70 °C) додають 4,0 М розчин триброміду бору в дихлорметані (6,13 мл, 24,5 ммоль). Реакційну суміш перемішують при -70 °C протягом 1 години, нагрівають до 0 °C і потім перемішують ще протягом 2 годин. Після гасіння шляхом додавання метанолу реакційну суміш обробляють водою і дихлорметаном. Водну фазу знову екстрагують дихлорметаном, і об'єднані органічні шари сушать (Na_2SO_4) і концентрують. Залишок очищають флеш-хроматографією на діоксиді кремнію з використанням елюенту суміші дихлорметан/метанол, і одержують етил-1-(4-(4-фторфеніл)-5-гідроксіпіримідин-2-іл)піперидин-4-карбоксилат у вигляді коричневого масла (1,50 г, 71 %). До розчину отриманої сполуки (0,900 г, 2,6 ммоль) у N,N-диметилформаміді (10 мл) при перемішуванні додають 1-бром-2-метоксіетан (0,725 г, 5,22 ммоль) і карбонат цезію (2,55 г, 7,83 ммоль). Реакційну суміш перемішують при 60 °C протягом 4 годин, потім розбавляють водою й екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивають водою і водним розчином хлориду натрію, сушать (Na_2SO_4) і концентрують. Залишок очищають флеш-хроматографією на діоксиді кремнію з використанням елюенту суміші гексан/етилацетат, і одержують етил-1-(4-(4-фторфеніл)-5-(2-метоксіетокси)піримідин-2-іл)піперидин-4-карбоксилат у вигляді коричневого масла (0,550 г, 52 %). До розчину отриманого ефіру (0,550 г, 1,36 ммоль) у суміші тетрагідрофуран/вода/метанол, 1:1:1 (9 мл) при перемішуванні додають гідроксид натрію (0,273 г, 6,82 ммоль). Через 3 години реакційну суміш концентрують, і залишок розчиняють у воді. Розчин підкислюють (pH~3), додаючи 1,0 н соляну кислоту, і потім екстрагують етилацетатом. Об'єднані екстракти сушать (Na_2SO_4) і концентрують, і одержують 1-(4-(4-фторфеніл)-5-(2-метоксіетокси)піримідин-2-іл)піперидин-4-карбонову кислоту у вигляді світло-жовтої твердої речовини (0,450 г, 88 %). З використанням загальної процедури D і проміжної сполуки 5 отриману карбонову кислоту піддають амідному сполученню, і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді світло-жовтої твердої речовини (0,090 г, 44 %). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ

8,22-8,19 (м, 3H), 7,15-7,11 (м, 2H), 5,37 (с, 1H), 4,82 (д, J=13,5 Гц, 2H), 4,03 (т, J=4,5 Гц, 2H), 3,66 (т, J=5,0 Гц, 2H), 3,41 (с, 3H), 3,07-2,81 (м, 8H), 2,38-2,30 (м, 2H), 1,97-1,51 (м, 13H) м. ч. ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 174,2, 164,7, 162,7, 157,7, 154,1, 148,0, 143,2, 132,2, 131,6, 131,5, 115,1, 114,9, 71,1, 71,0, 59,4, 59,1, 53,1, 47,6, 46,1, 44,6, 44,1, 39,3, 36,1, 28,9, 28,6, 25,1, 24,3, 24,2 м. ч. Чистота по РХМС >98 % (214 нм і 254 нм); час утримування 1,55 хв.; (M+H⁺) 512,3.

Приклад 105

1-(4-(4-Фторфеніл)-6-(2-метоксіетокси)піримідин-2-іл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперидин-4-карбоксамід

Замінюючи 2,4-дихлорпіримідин на 2,4,6-трихлорпіримідин, використовують першу стадію послідовності реакцій, описаної в прикладі 41, для одержання проміжної сполуки 2,4-дихлор-6-(4-фторфеніл)піримідину. До розчину отриманої сполуки (0,800 г, 3,30 ммоль) в ацетонітрилі (20 мл) при перемішуванні додають карбонат цезію (3,23 г, 9,90 ммоль). Суспензію перемішують при 0 °С протягом 30 хвилин, і потім по краплях протягом 2-3 хвилин додають 2-метоксіетанол (0,201 г, 2,64 ммоль). Суміш поступово нагрівають до кімнатної температури, перемішують протягом більше 2 годин і потім концентрують. Залишок очищають флеш-хроматографією на діоксиді кремнію з використанням елюенту суміші гексан/етилацетат, і одержують 2-хлор-(4-(4-фторфеніл)-6-(2-метоксіетокси)піримідин у вигляді безбарвного масла (0,470 г, 51 %). До розчину отриманої сполуки (0,300 г, 1,06 ммоль) у етанолі (5 мл) при перемішуванні додають трифтороцтову кислоту (0,081 мл, 1,06 ммоль) і етилпіперидин-4-карбоксилат (0,200 г, 1,28 ммоль). Реакційну суміш нагрівають при 80 °С протягом ночі, охолоджують і концентрують. Залишок очищають флеш-хроматографією на діоксиді кремнію з використанням елюенту суміші гексан/етилацетат, і одержують етил-1-(4-(4-фторфеніл)-6-(2-метоксіетокси)піримідин-2-іл)піперидин-4-карбоксилат у вигляді безбарвного масла (0,400 г, 94 %). До розчину отриманої проміжної сполуки (0,400 г, 0,990 ммоль) у метанолі (2 мл), тетрагідрофурані (1 мл) і воді (1 мл) при перемішуванні додають гідроксид натрію (0,199 г, 4,96 ммоль). Після перемішування протягом ночі реакційну суміш концентрують. Залишок розчиняють у воді, і розчин підкислюють (рН~3) 1,0 н соляною кислотою. Отриману суспензію екстрагують етилацетатом. Об'єднані екстракти сушать (Na_2SO_4) і концентрують, і одержують 1-(4-(4-фторфеніл)-6-(2-метоксіетокси)піримідин-2-іл)піперидин-4-карбонову кислоту у вигляді білої твердої речовини (0,320 г, 86 %). З використанням загальної процедури D і проміжної сполуки 5 отриману карбонову кислоту піддають амідному сполученню, і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (0,100 г, 49 %). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,02-7,98 (м, 2H), 7,15-7,11 (м, 2H), 6,44 (с, 1H), 5,37 (с, 1H), 4,95 (д, J=12,5 Гц, 2H), 4,52 (т, J=4,5 Гц, 2H), 3,77 (т, J=4,5 Гц, 2H), 3,47 (с, 3H), 3,07-2,94 (м, 6H), 2,88-2,84 (м, 2H), 2,40-2,33 (м, 2H), 1,95-1,51 (м, 13H) м. ч. ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 174,1, 170,6, 165,0, 164,2, 163,1, 161,4, 134,2, 134,1, 128,8, 115,5, 115,3, 92,0, 70,8, 64,8, 59,4, 59,1, 53,1, 47,7, 46,1, 44,7, 43,6, 39,2, 36,1, 30,9, 28,9, 28,7, 25,1, 24,3, 24,1 м. ч. Чистота по РХМС >97 % (214 нм і 254 нм); час утримування 1,40 хв.; (M+H⁺) 512,4.

Приклад 106

1-(4-(4-Фторфеніл)піридин-2-іл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперидин-4-карбоксамід

До розчину 4-бром-2-фторпіридину (1,76 г, 10,0 ммоль) в ацетонітрилі (10 мл) при перемішуванні додають етилпіперидин-4-карбоксилат (2,36 г, 15,0 ммоль) і карбонат калію (2,76 г, 20,0 ммоль). Реакційну суміш нагрівають при 60 °С протягом ночі і потім концентрують. Залишок очищають флеш-хроматографією на діоксиді кремнію з використанням елюенту суміші гексан/етилацетат, і одержують етил-(4-бромпіридин-2-іл)піперидин-4-карбоксилат у вигляді безбарвного масла (2,40 г, 76 %). До розчину отриманої сполуки в суміші 1,4-діоксан/вода, 10:1 (20 мл), при перемішуванні додають 4-фторфенілборонову кислоту (0,536 г, 3,83 ммоль), карбонат калію (1,10 г, 7,98 ммоль) і [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій(II) (0,117 г, 0,160 ммоль). Реакційну суміш нагрівають протягом ночі при 95 °С. Після розведення водою реакційну суміш екстрагують етилацетатом. Об'єднані екстракти сушать (Na_2SO_4) і концентрують. Залишок очищають флеш-хроматографією на діоксиді кремнію з використанням елюенту суміші гексан/етилацетат, і одержують етил-1-(4-(4-фторфеніл)піридин-2-іл)піперидин-4-карбоксилат у вигляді білої твердої речовини (1,00 г, 95 %). З використанням двох останніх стадій, описаних у прикладі 41, отриману проміжну сполуку використовують для одержання сполуки, вказаної в заголовку. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,23 (д, J=5,0 Гц, 1H), 7,60-7,55 (м, 2H), 7,18-7,14 (м, 2H), 6,80-6,78 (м, 2H), 5,37 (с, 1H), 4,45-4,42 (м, 2H), 3,07-2,80 (м, 8H), 2,39-2,30 (м, 2H), 1,98-1,50 (м, 13H) м. ч. ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 174,0, 164,1, 162,2, 159,9, 149,1, 148,4, 135,7, 128,7, 115,9, 115,7, 111,7, 105,1, 59,5, 53,1, 47,6, 46,1, 45,2, 44,4, 39,2, 36,1, 28,7, 28,4, 25,1, 24,3, 24,2 м. ч. Чистота по РХМС >99 % (214 нм і 254 нм); час утримування 1,04 хв.;

(M+H⁺) 437,2.

Приклад 107

1-(5-(4-Фторфеніл)піридин-3-іл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперидин-4-карбоксамід

Суміш 3,5-дибромпіридину (0,500 г, 2,11 ммоль), етилпіперидин-4-карбоксилату (1,60 г, 10,2 ммоль) і карбонату цезію (0,729 г, 2,11 ммоль) при перемішуванні нагрівають у мікрохвильовому реакторі при 150 °С протягом 1 години. Реакційну суміш охолоджують і концентрують. Залишок очищають флеш-хроматографією на діоксиді кремнію з використанням елюенту суміші гексан/етилацетат, і одержують етил-1-(5-бромпіридин-3-іл)піперидин-4-карбоксилат у вигляді жовтого масла (0,078 г, 12 %). З використанням двох останніх стадій, описаних у прикладі 106, отриману проміжну сполуку використовують для одержання сполуки, вказаної в заголовку. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,30 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 7,55-7,52 (м, 2H), 7,30 (с, 1H), 7,16 (т, J=8,5 Гц, 2H), 5,43 (с, 1H), 3,85-3,82 (м, 2H), 3,06-2,85 (м, 8H), 2,40-2,23 (м, 2H), 1,99-1,54 (м, 13H) м. ч. ¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 173,8, 163,8, 161,8, 146,9, 139,0, 137,6, 135,8, 134,5, 128,9, 121,1, 116,0, 115,8, 59,5, 53,1, 48,6, 47,6, 46,1, 43,7, 39,2, 36,1, 28,8, 28,5, 25,1, 24,3, 24,2 м. ч. Чистота по РХМС >99 % (214 нм і 254 нм); час утримування 1,19 хв.; (M+H⁺) 437,3.

Приклад 108

1-(2-(4-Фторфеніл)піридин-4-іл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперидин-4-карбоксамід

До розчину 2,4-дихлорпіридину (4,00 г, 27,0 ммоль) у суміші N,N-диметилформаміду (50 мл) і води (25 мл) при перемішуванні додають 4-фторфенілборонову кислоту (3,78 г, 27,0 ммоль), бікарбонат натрію (2,27 г, 27,03 ммоль) і дихлорид біс(трифенілфосфін)паладію(II) (0,948 г, 1,35 ммоль). Реакційну суміш нагрівають протягом ночі при 80 °С і потім концентрують. Залишок розчиняють у етилацетаті, промивають водою і водним розчином хлориду натрію, сушать (Na₂SO₄) і концентрують. Залишок очищають флеш-хроматографією на діоксиді кремнію з використанням елюенту суміші гексан/етилацетат, і одержують 4-хлор-2-(4-фторфеніл)піридин у вигляді безбарвної твердої речовини (2,21 г, 39 %). Отриману проміжну сполуку (2,18 г, 10,5 ммоль) з'єднують з етилпіперидин-4-карбоксилатом (3,30 г, 2,10 ммоль), N,N-діізопропілетиламіном (4,4 мл, 25 ммоль) і ацетонітрилом (12 мл) у герметично закритому мікрохвильовому реакторі. Суміш при перемішуванні нагрівають у мікрохвильовому реакторі протягом 5 годин при 180 °С. Потім реакційну суміш концентрують, і залишок розчиняють у етилацетаті і промивають водним розчином бікарбонату натрію. Водний шар знову екстрагують етилацетатом, і об'єднані органічні шари сушать (Na₂SO₄) і концентрують. Залишок очищають флеш-хроматографією на діоксиді кремнію з використанням елюенту суміші гексан/етилацетат, і одержують етил-1-(2-(4-фторфеніл)піридин-4-іл)піперидин-4-карбоксилат у вигляді масла блідо-бурштинового кольору (2,88 г, 84 %). З використанням двох останніх стадій, описаних у прикладі 41, отриману проміжну сполуку використовують для одержання сполуки, вказаної в заголовку. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,22 (д, J=6,0 Гц, 1H), 8,15-8,09 (м, 2H), 7,42 (с, 1H), 7,33-7,22 (м, 3H), 6,79 (дд, J=6,0, 2,5 Гц, 1H), 4,15-4,05 (м, 2H), 3,03-2,69 (м, 8H), 2,55-2,43 (м, 1H), 2,34-2,27 (м, 1H), 1,82-1,44 (м, 9H), 1,41-1,27 (м, 4H) м. ч. Чистота по УР-РХМС 95 % (214 і 254 нм); час утримування 0,46 хв.; (M+H⁺) 437,4.

Приклад 109

1-(4-(4-Фторфеніл)піримідин-2-іл)-N-метил-N-(хінуклідин-3-іл)піперидин-4-карбоксамід

З використанням загальної процедури D і уведення у взаємодію 1-(4-(4-фторфеніл)піримідин-2-іл)піперидин-4-карбонової кислоти (отриманої так, як описано в прикладі 41) і N-метилхінуклідин-3-аміну одержують вказану в заголовку сполуку. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,39 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,08-8,05 (м, 2H), 7,17 (т, J=8,5 Гц, 2H), 6,90 (д, J=5,0 Гц, 1H), 4,99-4,96 (м, 2H), 4,58-4,54 (м, 1H), 3,33-2,83 (м, 12H), 2,08-1,55 (м, 9H) м. ч. ¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 175,6, 165,3, 163,3, 163,2, 161,8, 158,4, 133,9, 129,0, 128,9, 115,7, 115,5, 105,2, 51,1, 47,5, 46,8, 43,5, 28,4, 21,8 м. ч. Чистота по РХМС >96 % (214 нм і 254 нм); час утримування 1,24 хв.; (M+H⁺) 424,2.

Приклад 110

1-Азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл-1-(4-(4-фторфеніл)піримідин-2-іл)піперидин-4-карбоксилат

До розчину етил-1-(4-(4-фторфеніл)піримідин-2-іл)піперидин-4-карбоксилату (отриманого так, як описано в прикладі 41; 0,200 г, 0,607 ммоль) і проміжної сполуки 3 (0,094 г, 0,666 ммоль) у толуолі (10 мл) при перемішуванні додають 60 % дисперсію гідриду натрію в мінеральному маслі (0,097 г, 2,43 ммоль) і молекулярні сита 4Å. Суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом півтори доби, потім відфільтровують тверді речовини, і суміш концентрують. Залишок очищають препаративною ВЕРХ з оберненою фазою, і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтого масла (0,066 г, 27 %). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,38 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,09-

8,05 (м, 2H), 7,17 (т, J=8,5 Гц, 2H), 6,90 (д, J=5,0 Гц, 1H), 5,05-5,00 (м, 1H), 4,83-4,80 (м, 2H), 3,22-2,85 (м, 8H), 2,66-2,59 (м, 1H), 2,06-1,56 (м, 11H) м. ч. ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 174,0, 165,3, 163,3, 163,2, 161,7, 158,4, 133,8, 129,0, 128,9, 115,7, 115,5, 105,1, 78,1, 51,8, 47,9, 45,2, 43,2, 41,8, 33,4, 30,3, 28,0, 24,9, 22,3 м. ч. Чистота по РХМС >98 % (214 нм і 254 нм); час утримування 1,47 хв.; (M+H⁺) 425,2.

Приклад 111

1-(5-фтор-4-(4-(3-метоксипропокси)феніл)піримідин-2-іл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперидин-4-карбоксамід

Замінюючи 4-фторфенілборонову кислоту на 2-(4-(3-метоксипропокси)феніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborолан, етилпіперидин-4-карбоксилат на гідрохлорид метилазетидин-3-карбоксилату і 2,4-дихлорпіримідин на 2,4-дихлор-5-фторпіримідин, використовують таку ж послідовність реакцій, як описана в прикладі 41, і одержують вказану в заголовку сполуку. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,23 (д, J=4,5 Гц, 1H), 8,10 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,00 (д, J=9,0 Гц, 2H), 5,55 (с, 1H), 4,33-4,30 (м, 4H), 4,15 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,59 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,39-3,36 (м, 4H), 3,07-2,99 (м, 4H), 2,89-2,86 (м, 2H), 2,43 (с, 1H), 2,12-2,07 (м, 2H), 1,99-1,54 (м, 9H) м. ч. ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 171,5, 161,1, 160,0, 151,5, 151,4, 149,5, 146,4, 146,2, 130,7, 130,6, 126,1, 114,4, 69,1, 64,9, 59,9, 58,8, 53,3, 53,0, 47,2, 46,4, 39,0, 36,1, 35,2, 30,9, 29,5, 24,9, 24,0 м. ч. Чистота по РХМС >98 % (214 нм і 254 нм); час утримування 1,41 хв.; (M+H⁺) 498,3.

Приклад 112

1-(5-фтор-4-(4-фторфеніл)піримідин-2-іл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)азетидин-3-карбоксамід

Замінюючи етилпіперидин-4-карбоксилат на гідрохлорид метилазетидин-3-карбоксилату і 2,4-дихлорпіримідин на 2,4-дихлор-5-фторпіримідин, використовують таку ж послідовність реакцій, як описана в прикладі 41, і одержують вказану в заголовку сполуку. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,25 (д, J=3,0 Гц, 1H), 8,12-8,09 (м, 2H), 7,17-7,13 (м, 2H), 5,42 (с, 1H), 4,32-4,27 (м, 4H), 3,36-3,33 (м, 1H), 3,01-2,80 (м, 6H), 2,38 (м, 1H), 1,97-1,52 (м, 9H) м. ч. ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 171,3, 165,3, 163,3, 160,0, 159,9, 151,4, 150,7, 149,4, 146,9, 146,7, 131,2, 131,1, 129,9, 129,8, 115,7, 115,5, 59,9, 53,2, 53,0, 47,1, 46,5, 39,2, 36,2, 35,1, 24,8, 24,2, 24,1 м. ч. Чистота по РХМС >98 % (214 нм і 254 нм); час утримування 1,34 хв.; (M+H⁺) 428,2.

Приклад 113

1-(4-(4-Фторфеніл)піримідин-2-іл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)азетидин-3-карбоксамід

Замінюючи етилпіперидин-4-карбоксилат на метилазетидин-3-карбоксилат, використовують таку ж послідовність реакцій, як описана в прикладі 41, і одержують вказану в заголовку сполуку. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,36 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,06-8,03 (м, 2H), 7,14 (т, J=8,5 Гц, 2H), 6,96 (д, J=7,5 Гц, 1H), 5,44 (с, 1H), 4,35-4,33 (м, 4H), 3,38-3,35 (м, 1H), 3,00-2,81 (м, 6H), 2,38 (м, 1H), 1,97-1,52 (м, 9H) м. ч. ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 171,2, 163,5, 163,4, 163,2, 158,4, 133,5, 129,1, 115,8, 115,6, 106,3, 60,0, 53,0, 52,9, 52,8, 47,2, 46,5, 39,2, 36,2, 35,4, 24,9, 24,2, 24,1 м. ч. Чистота по РХМС >99 % (214 нм і 254 нм); час утримування 1,26 хв.; (M+H⁺) 410,2.

Приклад 114

1-(4'-Фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)азетидин-3-карбоксамід

Замінюючи етилпіперидин-4-карбоксилат на метилазетидин-3-карбоксилат, використовують таку ж послідовність реакцій, як описана в прикладі 33, і одержують вказану в заголовку сполуку. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,55-7,52 (м, 2H), 7,30 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,12 (т, J=8,5 Гц, 2H), 6,96 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,63 (с, 1H), 6,50 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,75 (с, 1H), 4,12-4,02 (м, 4H), 3,39-3,35 (м, 1H), 3,03-2,84 (м, 6H), 2,40 (с, 1H), 1,98-1,55 (м, 9H) м. ч. ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 171,6, 163,4, 161,4, 151,9, 141,2, 137,7, 129,4, 128,8, 128,7, 117,2, 115,5, 115,4, 110,8, 110,4, 59,8, 55,1, 55,0, 53,1, 47,3, 46,4, 39,1, 36,2, 24,9, 24,2 м. ч. Чистота по РХМС >98 % (214 нм і 254 нм); час утримування 1,42 хв.; (M+H⁺) 408,3.

Приклад 115

1-(4-(4-Фторфенокси)піримідин-2-іл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперидин-4-карбоксамід

До розчину 4-фторфенолу (0,448 г, 4,00 ммоль) у тетрагідрофурані (35 мл) при перемішуванні додають трет-бутоксид калію (0,493 г, 4,40 ммоль). Через 30 хвилин додають 2,4-дихлорпіримідин (0,596 г, 4,00 ммоль), і реакційну суміш продовжують перемішувати ще протягом 6 годин. У цей час реакційну суміш фільтрують для видалення суспендованих твердих речовин, фільтрат концентрують, і одержують сирий 2-хлор-(4-фторфенокси)піримідин у вигляді білої твердої речовини (0,827 г, 92 %). Отриману проміжну сполуку (0,548 г, 2,40 ммоль), яка є достатньо чистою для використання без очищення, об'єднують з етилпіперидин-4-

карбоксилатом (0,452 г, 2,88 ммоль) і триетиламіном (1,0 мл, 7,2 ммоль) у етанолі (10 мл). Суміш при перемішуванні нагрівають протягом ночі при 80 °С і потім концентрують. Залишок очищають флеш-хроматографією на діоксиді кремнію з використанням елюенту суміші гексан/етилацетат, і одержують етил-1-(4-фторфенокси)піримідин-2-іл)піперидин-4-карбоксилат у вигляді світло-жовтого масла (0,639 г, 76 %). До розчину отриманої проміжної сполуки (0,330 г, 0,960 ммоль) у суміші метанол/вода, 1:1 (об./об.; 4 мл) при перемішуванні додають твердий гідроксид натрію (0,192 г, 4,80 ммоль). Після перемішування протягом ночі реакційну суміш концентрують. Залишок розчиняють у воді, і розчин підкислюють (рН~3), додаючи 1 н соляну кислоту, і суміш екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивають розсолон, сушать (Na₂SO₄) і концентрують, і одержують 1-(4-(4-фторфенокси)піримідин-2-іл)піперидин-4-карбонову кислоту у вигляді білої твердої речовини (0,288 г, 95 %). З використанням загальної процедури D і проміжної сполуки 5 отриману карбонову кислоту піддають амідному сполученню, і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (0,019 г, 7 %). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,16 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,12-7,05 (м, 4H), 5,99 (д, J=5,5 Гц, 1H), 5,28 (с, 1H), 4,62-4,60 (м, 2H), 3,01-2,80 (м, 8H), 2,34-2,26 (м, 2H), 1,91-1,47 (м, 13H) м. ч. ¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 173,9, 169,9, 161,5, 160,9, 159,5, 158,9, 148,5, 123,2, 116,1, 115,9, 95,5, 59,5, 53,2, 47,6, 46,2, 44,5, 39,4, 36,1, 28,8, 28,5, 25,1, 24,4, 24,2 м. ч. Чистота по РХМС >99 % (214 нм і 254 нм); час утримування 1,32 хв.; (M+H⁺) 454,3.

Приклад 116

4-фтор-1-(4-(4-фторфенокси)піримідин-2-іл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперидин-4-карбоксамід

Замінюючи етилпіперидин-4-карбоксилат на гідрохлорид етил-4-фторпіперидин-4-карбоксилату, використовують таку ж послідовність реакцій, як описана в прикладі 115, і одержують вказану в заголовку сполуку. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,17 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,15-7,02 (м, 4H), 6,31 (д, J=7,3 Гц, 1H), 6,03 (д, J=5,5 Гц, 2H), 4,62-4,41 (м, 2H), 3,22-2,76 (м, 8H), 2,36-2,28 (м, 1H), 2,26-2,02 (м, 2H), 2,00-1,89 (м, 1H), 1,87-1,67 (м, 5H), 1,67-1,42 (м, 5H) м. ч. Чистота по UP-PXMC >99,9 % (214 і 254 нм); час утримування 0,82 хв.; (M+H⁺) 472,4.

Приклад 117

4-фтор-1-(4-(4-фторфенокси)-1,3,5-триазин-2-іл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперидин-4-карбоксамід

Замінюючи 2,4-дихлорпіримідин на 2,4-дихлортриазин і етилпіперидин-4-карбоксилат на гідрохлорид етил-4-фторпіперидин-4-карбоксилату, використовують таку ж послідовність реакцій, як описана в прикладі 115, і одержують вказану в заголовку сполуку. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,37 (с, 1H), 7,20-7,03 (м, 4H), 6,32 (д, J=7,1 Гц, 1H), 4,85-4,72 (м, 1H), 4,60-4,47 (м, 1H), 3,34-3,11 (м, 2H), 3,10-2,74 (м, 6H), 2,37-2,05 (м, 3H), 2,02-1,43 (м, 11H) м. ч. Чистота по UP-PXMC >99,9 % (214 і 254 нм); час утримування 0,74 хв.; (M+H⁺) 473,5.

Приклад 118

4-фтор-1-(5-фтор-4-(4-(2-метоксіетокси)фенокси)піримідин-2-іл)-N-(3-метилхінуклідин-3-іл)піперидин-4-карбоксамід

Замінюючи 4-фторфенол на 4-(2-метоксіетокси)фенол, етилпіперидин-4-карбоксилат на гідрохлорид етил-4-фторпіперидин-4-карбоксилату і проміжну сполуку 5 на проміжну сполуку 1, використовують таку ж послідовність реакцій, як описана в прикладі 115, і одержують вказану в заголовку сполуку. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,08 (д, J=3,0 Гц, 1H), 7,11-7,08 (м, 2H), 6,96-6,93 (м, 2H), 6,32 (д, J=7,0 Гц, 1H), 4,34-4,32 (м, 2H), 4,14 (т, J=4,5 Гц, 2H), 3,79 (т, J=4,5 Гц, 2H), 3,49 (с, 3H), 3,09-2,75 (м, 8H), 2,18-2,02 (м, 3H), 1,87-1,27 (м, 9H) м. ч. ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃) δ 171,2, 171,0, 157,8, 157,7, 156,8, 156,1, 145,6, 144,7, 144,5, 140,8, 138,3, 122,5, 114,9, 96,7, 94,8, 71,0, 67,6, 63,2, 59,3, 52,8, 46,5, 46,3, 39,6, 31,7, 31,6, 31,5, 31,4, 30,1, 24,1, 23,0, 22,4 м. ч. Чистота по РХМС >99 % (214 нм і 254 нм); час утримування 1,44 хв.; (M+H⁺) 532,2.

Приклад 119

1-(4-(4-ціанофенокси)піримідин-2-іл)-4-фтор-N-(3-метилхінуклідин-3-іл)піперидин-4-карбоксамід

Замінюючи 4-фторфенол на 4-ціанофенол, етилпіперидин-4-карбоксилат на гідрохлорид етил-4-фторпіперидин-4-карбоксилату і проміжну сполуку 5 на проміжну сполуку 1, використовують таку ж послідовність реакцій, як описана в прикладі 115, і одержують вказану в заголовку сполуку. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,24 (д, J=6,5 Гц, 1H), 7,71 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,29 (д, J=8,0 Гц, 2H), 6,35 (д, J=6,5 Гц, 1H), 6,17 (д, J=6,0 Гц, 1H), 4,52-4,46 (м, 2H), 3,14-3,12 (м, 2H), 2,93-2,77 (м, 6H), 2,18-2,02 (м, 3H), 1,79-1,47 (м, 9H) м. ч. ¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 171,1, 168,8, 161,1, 160,1, 156,2, 133,5, 122,7, 118,5, 108,7, 96,5, 63,2, 52,9, 46,5, 46,4, 39,2, 31,9, 31,8, 31,7, 31,6, 30,1, 24,1, 23,0, 22,4 м. ч. Чистота по РХМС >99 % (214 нм і 254 нм); час утримування 1,39 хв.; (M+H⁺) 465,2.

Приклад 120

1-(4-(4-ціанофенокси)піримідин-2-іл)-4-фтор-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперидин-4-карбоксамід

Замінюючи 4-фторфенол на 4-ціанофенол і етилпіперидин-4-карбоксилат на етил-4-фторпіперидин-4-карбоксилат, використовують таку ж послідовність реакцій, як описана в прикладі 115, і одержують вказану в заголовку сполуку. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,24 (д, $J=45$ 5,0 Гц, 1H), 7,70 (д, $J=9,0$ Гц, 2H), 7,29 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 6,33 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,16 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 4,47 (м, 2H), 3,15-2,82 (м, 8H), 2,34-2,31 (м, 1H), 2,17-1,49 (м, 13H) м. ч. ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 170,9, 170,7, 168,8, 161,1, 160,1, 156,2, 133,5, 122,7, 118,5, 108,7, 96,8, 96,4, 94,9, 59,4, 53,0, 47,5, 45,9, 39,2, 38,8, 36,2, 32,0, 31,7, 31,5, 24,9, 24,2, 24,0 м. ч. Чистота по РХМС >99 % (214 нм і 254 нм); час утримування 1,43 хв.; ($\text{M}+\text{H}^+$) 478,9.

Приклад 121

1-(4-(4-Фторфенокси)піримідин-2-іл)-N-(3-метилхінуклідин-3-іл)піперидин-4-карбоксамід

Замінюючи 2,4-дихлорпіримідин на 2,4-дихлор-5-фторпіримідин і проміжну сполуку 5 на проміжну сполуку 1, використовують таку ж послідовність реакцій, як описана в прикладі 115, і одержують вказану в заголовку сполуку. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,10 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 7,17-7,07 (м, 4H), 5,36 (с, 1H), 4,41 (д, $J=13,0$ Гц, 2H), 2,90-2,74 (м, 8H), 2,27-2,13 (м, 2H), 1,79-1,71 (м, 3H), 1,64-1,42 (м, 8H) м. ч. ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 174,0, 160,9, 160,0, 157,3, 157,3, 156,9, 147,8, 145,0, 144,9, 140,3, 138,3, 123,2, 123,1, 115,9, 115,7, 63,4, 52,9, 46,6, 46,4, 44,0, 43,8, 30,3, 28,4, 28,3, 24,4, 23,0, 22,5 м. ч. Чистота по РХМС >97 % (214 нм і 254 нм); час утримування 1,40 хв.; ($\text{M}+\text{H}^+$) 458,0.

Приклад 122

1-(5-ціано-4-(4-фторфенокси)піримідин-2-іл)-4-фтор-N-(3-метилхінуклідин-3-іл)піперидин-4-карбоксамід

Замінюючи 2,4-дихлорпіримідин на 2,4-дихлор-5-фторпіримідин, етилпіперидин-4-карбоксилат на етил-4-фторпіперидин-4-карбоксилат і проміжну сполуку 5 на проміжну сполуку 1, використовують таку ж послідовність реакцій, як описана в прикладі 115, і одержують вказану в заголовку сполуку. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,45 (с, 1H), 7,15-7,08 (м, 4H), 6,34 (д, $J=6,5$ Гц, 1H), 4,80 (д, $J=12,5$ Гц, 1H), 4,18 (д, $J=12,0$ Гц, 1H), 3,25 (т, $J=12,5$ Гц, 1H), 3,07 (т, $J=12,5$ Гц, 1H), 2,94-2,79 (м, 6H), 2,18-1,72 (м, 7H), 1,58-1,49 (м, 5H) м. ч. ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3) δ 170,6, 170,4, 169,0, 163,3, 161,4, 160,5, 159,0, 147,3, 123,3, 123,2, 116,1, 115,8, 115,0, 96,1, 94,3, 83,3, 63,0, 52,9, 46,5, 46,3, 39,5, 39,3, 32,1, 32,0, 31,9, 31,8, 31,7, 30,1, 24,1, 22,9, 22,3 м. ч. Чистота по РХМС >99 % (214 нм і 254 нм); час утримування 1,89 хв.; ($\text{M}+\text{H}^+$) 483,1.

Приклад 123

4-фтор-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)-1-(4-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)окси)піримідин-2-іл)піперидин-4-карбоксамід

До розчину тетрагідро-2H-піран-4-олу (1,12 г, 11,0 ммоль) у N,N-диметилформаміді (20 мл) при перемішуванні й охолодженні (0 °C) додають 60 % дисперсію гідриду натрію в мінеральному маслі (660 мг, 16,5 ммоль). Суміш перемішують при 0 °C протягом 20 хвилин, і потім додають 2,4-дихлорпіримідин (1,98 г, 13,2 ммоль). Потім реакційну суміш залишають поступово нагріватися до кімнатної температури і перемішують протягом ночі. Після цього реакцію гасять водою (~80 мл), і суміш екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивають розсоллом, сушать (Na_2SO_4) і концентрують. Залишок очищають флеш-хроматографією на діоксиді кремнію з використанням елюенту суміші гексан/етилацетат, і одержують 2-хлор-4-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)окси)піримідин у вигляді світло-жовтого масла (1,13 г, 53 %). Замінюючи 2-хлор-4-(4-фторфеніл)піримідин на тільки що отриману проміжну сполуку, використовують останні три стадії прикладу 41 для одержання вказаної в заголовку сполуки. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,08 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 6,35 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,00 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 5,25-5,20 (м, 1H), 4,68-4,65 (м, 2H), 4,00-3,96 (м, 2H), 3,63-3,59 (м, 2H), 3,25-3,20 (м, 2H), 3,00-2,81 (м, 6H), 2,40-2,39 (м, 1H), 2,25-2,14 (м, 2H), 2,07-1,51 (м, 15H) м. ч. ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3) δ 171,1, 170,9, 168,8, 161,3, 158,2, 97,4, 97,0, 95,2, 69,6, 65,3, 59,3, 52,8, 47,5, 45,9, 39,3, 38,4, 36,1, 32,0, 31,8, 31,7, 31,6, 25,0, 23,9, 23,6 м. ч. Чистота по РХМС >99 % (214 нм і 254 нм); час утримування 1,13 хв.; ($\text{M}+\text{H}^+$) 462,0.

Приклад 124

4-фтор-1-(4-((4-фторбензил)окси)піримідин-2-іл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперидин-4-карбоксамід

Замінюючи тетрагідро-4-піранол на 4-фторбензиловий спирт, використовують таку ж послідовність реакцій, як описана в прикладі 123, і одержують вказану в заголовку сполуку. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,07 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,42-7,34 (м, 2H), 7,09-7,01 (м, 2H), 6,33 (д, $J=7,4$ Гц, 1H), 6,03 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 5,29 (с, 2H), 4,73-4,63 (м, 2H), 3,28-3,16 (м, 2H), 3,09-2,78 (м, 6H),

2,37-2,30 (м, 1H), 2,30-2,08 (м, 2H), 2,01-1,90 (м, 1H), 1,89-1,69 (м, 5H), 1,67-1,45 (м, 5H) м. ч. Чистота по UP-PXMC >99,9 % (214 і 254 нм); час утримування 0,75 хв.; (M+H⁺) 486,3.

Приклад 125

4-фтор-1-(4-((4-фторбензил)окси)піримідин-2-іл)-N-(3-метилхінуклідин-3-іл)піперидин-4-карбоксамід

Замінюючи тетрагідро-4-піранол на 4-фторбензиловий спирт і проміжну сполуку 5 на проміжну сполуку 1, використовують таку ж послідовність реакцій, як описана в прикладі 123, і одержують вказану в заголовку сполуку. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,07 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,42-7,35 (м, 2H), 7,09-7,01 (м, 2H), 6,34 (д, J=6,8 Гц, 1H), 6,03 (д, J=5,6 Гц, 1H), 5,29 (с, 2H), 4,73-4,63 (м, 2H), 3,27-3,17 (м, 2H), 2,93 (с, 2H), 3,09-2,78 (м, 4H), 2,30-2,07 (м, 3H), 1,89-1,68 (м, 4H), 1,59-1,40 (м, 5H) м. ч. Чистота по UP-PXMC >99,9 % (214 і 254 нм); час утримування 0,73 хв.; (M+H⁺) 472,3.

Приклад 126

4-фтор-1-(6-(4-фторфенокси)піразин-2-іл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперидин-4-карбоксамід

До розчину 2,6-дихлорпіразину (4,44 г, 29,8 ммоль) і 4-фторфенолу (3,00 г, 26,8 ммоль) у N,N-диметилформаміді (100 мл) при перемішуванні додають частинами протягом ~5 хвилин трет-бутоксид калію (6,01 г, 53,6 ммоль). Реакційну суміш нагрівають протягом ночі при 90 °C і потім концентрують. Залишок очищають флеш-хроматографією на діоксиді кремнію з використанням елюенту суміші гексан/етилацетат, і одержують 2-хлор-6-(4-фторфенокси)піразин у вигляді білої твердої речовини (5,70 г, 95 %). До розчину отриманого продукту (0,850 г, 3,78 ммоль) у N,N-диметилформаміді (15 мл) при перемішуванні додають 4-фторпіперидин-4-карбоксилат (0,960 г, 4,54 ммоль) і карбонат цезію (2,46 г, 7,55 ммоль). Суміш нагрівають протягом ночі при 60 °C і потім концентрують. Залишок очищають флеш-хроматографією на діоксиді кремнію з використанням елюенту суміші гексан/етилацетат, і одержують 4-фтор-1-(6-(4-фторфенокси)піразин-2-іл)піперидин-4-карбоксилат у вигляді жовтої твердої речовини (0,190 г, 14 %). До розчину отриманої проміжної сполуки (0,300 г, 0,826 ммоль) у суміші метанол/тетрагідрофуран/вода, 2:1:1 (8 мл), додають твердий гідроксид натрію (0,165 г, 4,13 ммоль). Суміш перемішують протягом ночі і потім концентрують. Залишок розчиняють у воді, і підкислюють (pH~3), додаючи 1 н соляну кислоту, і суміш екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивають розсолем, сушать (Na₂SO₄) і концентрують, і одержують 4-фтор-1-(6-(4-фторфенокси)піразин-2-іл)піперидин-4-карбонову кислоту у вигляді жовтої твердої речовини (0,176 г, 64 %). Замінюючи етил-1-(4-(4-фторфеніл)піримідин-2-іл)піперидин-4-карбоксилат на тільки що отриману проміжну сполуку, використовують останні дві стадії прикладу 41, і одержують вказану в заголовку сполуку. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,85 (с, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,14-7,07 (м, 4H), 6,32 (д, J=7,0 Гц, 1H), 4,12 (д, J=13,5 Гц, 2H), 3,19 (т, J=11,0 Гц, 2H), 3,17-2,83 (м, 6H), 2,35 (м, 1H), 2,24-1,97 (м, 3H), 1,85-1,51 (м, 10H) м. ч. ¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 170,7, 170,5, 160,6, 158,7, 158,3, 152,6, 149,2, 123,5, 122,8, 122,7, 120,5, 116,1, 115,9, 96,3, 94,8, 59,4, 53,0, 47,5, 46,0, 40,1, 38,8, 36,2, 31,6, 31,4, 31,2, 24,9, 24,2, 24,0 м. ч. Чистота по PXMC >99 % (214 нм і 254 нм); час утримування 1,36 хв.; (M+H⁺) 472,0.

Приклад 127

4-фтор-1-(5-(4-фторфенокси)піридин-3-іл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперидин-4-карбоксамід

До суспензії 60 % дисперсії гідриду натрію в мінеральному маслі (1,30 г, 32,5 ммоль) у N,N-диметилформаміді (20 мл) при перемішуванні й охолодженні (0 °C) додають 4-фторфенол (2,00 г, 17,8 ммоль). Після витримки протягом 1 години при 0 °C додають 3,5-дибромпіридин (4,00 г, 16,9 ммоль). Суміш нагрівають протягом ночі при 90 °C, потім розбавляють водою й екстрагують етилацетатом. Об'єднані екстракти сушать (Na₂SO₄) і концентрують. Залишок очищають флеш-хроматографією на діоксиді кремнію з використанням елюенту суміші гексан/етилацетат, і одержують 3-бром-5-(4-фторфенокси)піридин у вигляді світло-жовтого масла (0,660 г, 13 %). До суміші отриманої проміжної сполуки (600 мг, 2,24 ммоль) і гідрохлориду етил-4-фторпіперидин-4-карбоксилату (0,566 г, 2,68 ммоль) у толуолі (15 мл) при перемішуванні додають тріс(добензиліденацетон)дипаладій(0) (0,204 г, 0,223 ммоль), 2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафталін (0,278 г, 0,446 ммоль) і трет-бутоксид калію (0,860 г, 4,48 ммоль). Реакційну суміш нагрівають протягом ночі при 90 °C, охолоджують і фільтрують через целіт. Фільтрат концентрують, і одержують залишок, який розбавляють 2,0 н соляною кислотою (40 мл), і екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивають розсолем, сушать (Na₂SO₄) і концентрують, і одержують 4-фтор-1-(5-(4-фторфенокси)піридин-3-іл)піперидин-4-карбонову кислоту (очікуваний продукт реакції ефір гідролізується в ході реакції/обробки

каталітичного амінування) у вигляді білої твердої речовини (420 мг, 57 %). З використанням загальної процедури D і проміжної сполуки 5 отриману карбонову кислоту піддають амідному сполученню, і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді коричневої твердої речовини (0,031 г, 16 %). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,10 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,81 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,10-7,02 (м, 4H), 6,82-6,81 (м, 1H), 6,34 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 3,64-3,62 (м, 2H), 3,16-2,82 (м, 8H), 2,40-2,32 (м, 3H), 1,99-1,52 (м, 11H) м. ч. ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 170,8, 170,6, 160,0, 158,1, 154,6, 152,2, 147,5, 133,4, 131,0, 120,5, 120,4, 116,6, 116,4, 112,1, 95,8, 94,3, 59,4, 53,1, 47,5, 46,0, 44,1, 38,9, 36,3, 31,8, 31,6, 31,5, 31,4, 25,0, 24,3, 24,1 м. ч. Чистота по РХМС >99 % (214 нм і 254 нм); час утримування 1,22 хв.; $(\text{M}+\text{H}^+)$ 471,3.

Приклад 128

4-фтор-1-(4-((4-фторбензил)окси)-1,3,5-триазин-2-іл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперидин-4-карбоксамід

До розчину 2,4-дихлор-1,3,5-триазину (1,00 г, 6,71 ммоль) у 1,4-діоксані (10 мл) при перемішуванні додають N,N-діізопропілетиламін (2,50 мл, 14,4 ммоль) і гідрохлорид етил-4-фторпіперидин-4-карбоксилату (1,14 г, 5,37 ммоль). Реакційну суміш перемішують при 55 °C протягом 1 години і потім концентрують. Залишок очищають флеш-хроматографією на діоксиді кремнію з використанням елюенту суміші гексан/етилацетат, і одержують етил-1-(4-хлор-1,3,5-триазин-2-іл)-4-фторпіперидин-4-карбоксилат у вигляді безбарвного масла (1,40 г, 72 %). До розчину (4-фторфеніл)метанолу (0,131 г, 1,04 ммоль) у безводному тетрагідрофурані (1 мл) при перемішуванні й охолодженні (0 °C) додають 60 % дисперсію гідриду натрію в мінеральному маслі (0,046 г, 1,15 ммоль). Після витримки протягом 1 години при зазначеній температурі в один прийом додають продукт зі стадії 1 (0,030 г, 1,04 ммоль). Потім реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2 годин і потім розбавляють водою й екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні шари сушать (Na_2SO_4) і концентрують, і одержують сирий продукт реакції, що очищають флеш-хроматографією з оберненою фазою на діоксиді кремнію C-18 з використанням елюенту суміші ацетонітрил/вода/трифтороцтова кислота, і одержують етил-4-фтор-1-(4-((4-фторбензил)окси)-1,3,5-триазин-2-іл)піперидин-4-карбоксилат (0,120 г, 30 %) у вигляді безбарвного масла. Замінюючи етил-1-(4-(4-фторфеніл)піримідин-2-іл)піперидин-4-карбоксилат на тільки що отриману проміжну сполуку, використовують останні дві стадії прикладу 41, і одержують вказану в заголовку сполуку. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,38 (с, 1H), 7,45-7,42 (м, 2H), 7,07 (т, $J=8,5$ Гц, 2H), 6,35 (д, $J=6,5$ Гц, 1H), 5,37 (с, 2H), 4,81-4,73 (м, 2H), 3,30-2,94 (м, 8H), 2,47 (м, 1H), 2,24-2,03 (м, 6H), 1,87-1,53 (м, 7H) м. ч. ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3) δ 170,5, 170,0, 167,5, 165,2, 131,8, 130,2, 130,1, 129,5, 115,5, 115,3, 68,1, 59,3, 52,5, 47,3, 45,9, 39,0, 38,5, 37,6, 35,8, 32,1, 24,9, 23,1, 22,9 м. ч. Чистота по РХМС >99 % (214 нм і 254 нм); час утримування 1,36 хв.; $(\text{M}+\text{H}^+)$ 487,2.

Приклад 129

4-фтор-1-(5-(4-фторфенокси)піримідин-2-іл)-N-(3-метилхінуклідин-3-іл)піперидин-4-карбоксамід

До розчину 2-хлорпіримідин-5-олу (1,50 г, 11,6 ммоль) у дихлорметані (20 мл) при перемішуванні додають 4-фторфенілборонову кислоту (3,30 г, 23,2 ммоль), ацетат міді(II) (2,49 г, 13,9 ммоль) і триетиламін (8,0 мл, 57 ммоль). Суміш залишають відкритою на повітрі і перемішують протягом ночі. Потім суспензію фільтрують через шар целіту і концентрують. Залишок очищають флеш-хроматографією на діоксиді кремнію з використанням елюенту суміші гексан/етилацетат, і одержують 2-хлор-5-(4-фторфенокси)піримідин у вигляді світло-жовтої твердої речовини (0,400 г, 17 %). Замінюючи 2-хлор-4-(4-фторфеніл)піримідин на тільки що отриману проміжну сполуку, етилпіперидин-4-карбоксилат на гідрохлорид етил-4-фторпіперидин-4-карбоксилату і проміжну сполуку 5 на проміжну сполуку 1, використовують три останні стадії прикладу 41, і одержують вказану в заголовку сполуку. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,20 (с, 2H), 7,09-6,99 (м, 4H), 4,70-4,66 (м, 2H), 3,33-3,16 (м, 3H), 2,90-2,83 (м, 5H), 2,30-2,01 (м, 3H), 1,92-1,89 (м, 4H), 1,70-1,50 (м, 5H) м. ч. ^{13}C ЯМР (100 МГц, CD_3OD) δ 172,4, 172,2, 159,8, 158,5, 157,4, 154,4, 150,0, 143,3, 118,2, 118,1, 116,1, 115,8, 95,7, 93,8, 60,7, 52,8, 45,6, 45,5, 39,6, 31,5, 31,4, 31,3, 31,2, 29,3, 23,0, 21,8, 21,3 м. ч. Чистота по РХМС >99 % (214 нм і 254 нм); час утримування 1,39 хв.; $(\text{M}+\text{H}^+)$ 458,0.

Приклад 130

1-(5-(4-Фторфенокси)піримідин-2-іл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперидин-4-карбоксамід

Замінюючи 2-хлор-4-(4-фторфеніл)піримідин на 2-хлор-5-(4-фторфенокси)піримідин (отриманий так, як описано в прикладі 129), використовують три останні стадії прикладу 41, і одержують вказану в заголовку сполуку. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,14 (с, 2H), 7,02-6,98 (м, 2H), 6,91-6,88 (м, 2H), 5,44 (с, 1H), 4,76-4,73 (м, 2H), 3,06-2,84 (м, 8H), 2,41-2,34 (м, 2H), 1,95-1,49

(м, 13Н) м. ч. ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 174,1, 159,4, 158,8, 157,5, 154,3, 150,3, 142,6, 118,0, 117,9, 116,4, 116,2, 59,4, 53,1, 47,6, 46,1, 44,4, 44,0, 39,2, 36,1, 31,0, 28,8, 28,5, 25,1, 24,2, 24,1 м. ч. Чистота по РХМС >99 % (214 нм і 254 нм); час утримування 1,38 хв.; $(\text{M}+\text{H}^+)$ 454,2.

Приклад 131

5 4-фтор-1-(5-(4-(2-метоксіетокси)фенокси)піримідин-2-іл)-N-(3-метилхінуклідин-3-іл)піперидин-4-карбоксамід

Замінюючи 4-фторфенілборонову кислоту на (4-(2-метоксіетокси)фенілборонову кислоту, використовують першу стадію приклада 129 для одержання 2-хлор-5-(4-(2-метоксіетокси)фенокси)піримідину. Замінюючи 2-хлор-4-(4-фторфеніл)піримідин на отриману проміжну сполуку, етилпіперидин-4-карбоксилат на гідрохлорид етил-4-фторпіперидин-4-карбоксилату і проміжну сполуку 5 на проміжну сполуку 1, використовують три останні стадії приклада 41, і одержують вказану в заголовку сполуку. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,16 (с, 2Н), 6,91 (м, 4Н), 6,38 (д, $J=7,0$ Гц, 1Н), 4,67 (д, $J=13,5$ Гц, 1Н), 4,11 (т, $J=5,0$ Гц, 2Н), 3,76 (т, $J=4,5$ Гц, 2Н), 3,48 (с, 3Н), 3,25 (т, $J=13,5$ Гц, 2Н), 3,01-2,83 (м, 6Н), 2,31-2,20 (м, 3Н), 1,87-1,80 (м, 5Н), 1,61-1,52 (м, 5Н) м. ч. ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3) δ 171,3, 171,1, 158,4, 154,7, 151,9, 149,8, 143,6, 118,2, 115,8, 96,9, 95,0, 71,1, 67,8, 63,1, 59,2, 52,8, 46,5, 46,4, 39,8, 31,9, 31,8, 31,7, 31,6, 30,1, 24,2, 23,0, 22,3 м. ч. Чистота по РХМС >99 % (214 нм і 254 нм); час утримування 1,39 хв.; $(\text{M}+\text{H}^+)$ 514,0.

Приклад 132

20 4-фтор-1-(5-((4-фторбензил)окси)піримідин-2-іл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперидин-4-карбоксамід

До розчину 5-бром-2-хлорпіримідину (2,00 г, 10,3 ммоль) у N,N-диметилформаміді (30 мл) при перемішуванні додають гідрохлорид етил-4-фторпіперидин-4-карбоксилату (2,63 г, 12,4 ммоль) і карбонат цезію (3,37 г, 10,3 ммоль). Суспензію нагрівають протягом ночі при 50 °С і потім концентрують. Залишок розчиняють у етилацетаті і промивають декількома порціями води. Органічний шар сушать (Na_2SO_4) і концентрують. Сирий продукт очищають флеш-хроматографією на діоксиді кремнію з використанням елюенту суміші гексан/етилацетат, і одержують етил-1-(5-бромпіримідин-2-іл)-4-фторпіперидин-4-карбоксилат у вигляді білої твердої речовини (2,93 г, 85 %). До розчину отриманої проміжної сполуки (2,89 г, 8,70 ммоль) у N,N-диметилформаміді (32 мл) при перемішуванні додають біс(пінаколато)дибор (2,65 г, 10,4 ммоль), ацетат калію (4,27 г, 43,5 ммоль) і [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій(II) (318 мг, 435 мкмоль). Суміш нагрівають протягом ночі при 90 °С і потім охолоджують і концентрують. Залишок розчиняють у воді і етилацетаті, одержуючи нерозшаровувану емульсію. Після вакуум-фільтрації суміші через шар целіту органічний шар відділяють і промивають додатковими порціями води. Потім розчин сушать (Na_2SO_4) і концентрують, і одержують етил-4-фтор-1-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піримідин-2-іл)піперидин-4-карбоксилат у вигляді темно-коричневої твердої речовини (3,32 г, 101 %). Сирий продукт реакції використовують на наступній стадії без очищення. До розчину боронату (3,31 г, 8,73 ммоль) у суміші тетрагідрофуран/вода, 1:1 (80 мл), при перемішуванні додають моногідрат перборату натрію (2,21 г, 21,0 ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом ночі і потім розбавляють водним розчином хлориду амонію (~100 мл). Суміш екстрагують етилацетатом. Потім об'єднані екстракти промивають водним розчином хлориду натрію, сушать (Na_2SO_4) і концентрують. Сирий продукт очищають флеш-хроматографією на діоксиді кремнію з використанням елюенту суміші етилацетат/хлороформ, і одержують етил-4-фтор-1-(5-гідроксипіримідин-2-іл)піперидин-4-карбоксилат у вигляді сіро-зеленої твердої речовини (1,64 г, 70 %). До розчину отриманої проміжної сполуки (0,828 г, 3,07 ммоль) у N,N-диметилформаміді (15 мл) при перемішуванні додають 1-(бромметил)-4-фторбензол (0,639 г, 3,38 ммоль) і карбонат цезію (2,00 г, 6,15 ммоль). Суміш нагрівають протягом ночі при 40 °С і потім концентрують. Залишок розчиняють у етилацетаті і промивають декількома порціями води. Потім органічний шар сушать (Na_2SO_4) і концентрують. Сирий продукт очищають флеш-хроматографією на діоксиді кремнію з використанням елюенту суміші гексан/етилацетат, і одержують етил-4-фтор-1-(5-((4-фторбензил)окси)піримідин-2-іл)піперидин-4-карбоксилат у вигляді білої твердої речовини (0,909 г, 78 %). До розчину отриманого ефіру (880 мг, 2,33 ммоль) у суміші тетрагідрофуран/етанол/вода, 1:1:1 (20 мл) при перемішуванні додають моногідрат гідроксиду літію (0,294 г, 7,0 ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом ночі і потім концентрують. Залишок розчиняють у воді. Отриману суспензію обробляють 1 н соляною кислотою (7,0 мл) і потім екстрагують хлороформом. Об'єднані екстракти сушать (Na_2SO_4) і концентрують, і одержують 4-фтор-1-(5-((4-фторбензил)окси)піримідин-2-іл)піперидин-4-карбонову кислоту у вигляді білої твердої речовини (0,736 г, 90 %). З використанням загальної процедури Е і проміжної сполуки 5 отриману карбонову кислоту піддають амідному сполученню,

і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтої твердої речовини (0,395 г, 81 %). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,09 (с, 2H), 7,42-7,33 (м, 2H), 7,11-7,03 (м, 2H), 6,33 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 4,98 (с, 2H), 4,63-4,53 (м, 2H), 3,25-3,15 (м, 2H), 3,08-2,90 (м, 4H), 2,89-2,78 (м, 2H), 2,36-2,30 (м, 1H), 2,30-2,09 (м, 1H), 2,00-1,89 (м, 1H), 1,88-1,68 (м, 5H), 1,67-1,44 (м, 5H) м. ч. Чистота по УР-РХМС >99,9 % (214 нм і 254 нм); час утримування 0,73 хв.; $(\text{M}+\text{H}^+)$ 472,3.

Приклад 133

4-фтор-1-(5-(4-фторфенокси)піразин-2-іл)-N-(3-метилхінуклідин-3-іл)піперидин-4-карбоксамід

До розчину 2,5-дибромпіразину (0,500 г, 2,10 ммоль) у N,N-диметилформаміді (15 мл) при перемішуванні додають етил-4-фторпіперидин-4-карбоксилат (0,444 г, 2,10 ммоль) і карбонат цезію (1,37 г, 4,20 ммоль). Суміш нагрівають протягом ночі при 60 °C і потім концентрують. Залишок очищають флеш-хроматографією на діоксиді кремнію з використанням елюенту суміші гексан/етилацетат, і одержують етил-1-(5-бромпіразин-2-іл)-4-фторпіперидин-4-карбоксилат у вигляді жовтої твердої речовини (0,330 г, 47 %). Отриману проміжну сполуку (0,400 г, 1,20 ммоль) об'єднують з 4-фторфенолом (0,175 г, 1,56 ммоль), оксидом міді (0,052 г, 0,363 ммоль), імідазол-4-карбоною кислотою (0,081 г, 0,723 ммоль), карбонатом цезію (1,17 г, 3,59 ммоль) і ацетонітрилом (12 мл) у герметично закритому мікрохвильовому реакторі. Суміш при перемішуванні нагрівають у мікрохвильовому реакторі при 120 °C протягом 6 годин. Потім реакційну суміш охолоджують і фільтрують для видалення твердих речовин. Фільтрат концентрують, залишок очищають флеш-хроматографією на діоксиді кремнію з використанням елюенту суміші гексан/етилацетат, і одержують етил-4-фтор-1-(5-(4-фторфенокси)піразин-2-іл)піперидин-4-карбоксилат у вигляді жовтого масла (0,120 г, 28 %). До розчину отриманої проміжної сполуки (0,120 г, 0,330 ммоль) у суміші метанол/вода, 1:1 (об./об.; 4 мл) при перемішуванні додають твердий гідроксид натрію (0,066 г, 1,65 ммоль). Після перемішування протягом ночі реакційну суміш концентрують. Залишок розчиняють у воді, і підкислюють (pH~3), додаючи 1 н соляну кислоту, і суміш екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивають розсоллом, сушать (Na_2SO_4) і концентрують, і одержують 4-фтор-1-(5-(4-фторфенокси)піразин-2-іл)піперидин-4-карбонову кислоту у вигляді білої твердої речовини (0,900 г, 81 %). З використанням загальної процедури Е і проміжної сполуки 5 отриману карбонову кислоту піддають амідному сполученню, і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтої твердої речовини (0,019 г, 36 %). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,99 (д, $J=1,0$ Гц, 1H), 7,76 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,07-7,06 (м, 4H), 6,37 (д, $J=6,5$ Гц, 1H), 4,17-4,15 (м, 2H), 3,27-3,20 (м, 2H), 2,88-2,83 (м, 6H), 2,37-2,20 (м, 3H), 1,90-1,52 (м, 9H) м. ч. ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3) δ 158,0, 152,6, 152,0, 151,1, 148,0, 131,9, 126,6, 121,2, 121,1, 116,3, 116,1, 96,4, 94,6, 63,1, 52,9, 46,5, 46,4, 41,2, 31,5, 31,4, 31,3, 31,2, 30,1, 24,2, 22,9, 22,3 м. ч. Чистота по РХМС >98 % (214 нм і 254 нм); час утримування 1,41 хв.; $(\text{M}+\text{H}^+)$ 458,2.

Приклад 134

4-фтор-1-(6-(4-фторфенокси)піридазин-3-іл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперидин-4-карбоксамід

До розчину 3,6-дихлорпіридазину (0,400 г, 2,68 ммоль) у N,N-диметилформаміді (15 мл) при перемішуванні додають етил-4-фторпіперидин-4-карбоксилат (0,567 г, 8,04 ммоль) і карбонат цезію (2,62 г, 8,04 ммоль). Суміш нагрівають протягом ночі при 60 °C і потім концентрують. Залишок очищають флеш-хроматографією на діоксиді кремнію з використанням елюенту суміші гексан/етилацетат, і одержують етил-1-(6-хлорпіридазин-3-іл)-4-фторпіперидин-4-карбоксилат у вигляді білої твердої речовини (0,400 г, 52 %). Отриману проміжну сполуку (0,400 г, 1,39 ммоль) об'єднують з 4-фторфенолом (0,203 г, 1,81 ммоль), йодидом міді (0,026 г, 0,137 ммоль), N,N-диметилгліцином (0,029 г, 0,281 ммоль), карбонатом калію (0,576 г, 4,17 ммоль) і 1-метил-2-піролідиноном (8 мл) у герметично закритому мікрохвильовому реакторі. Суміш при перемішуванні нагрівають у мікрохвильовому реакторі при 160 °C протягом 6 годин. Потім реакційну суміш охолоджують і фільтрують для видалення твердих речовин. Фільтрат концентрують, залишок очищають флеш-хроматографією на діоксиді кремнію з використанням елюенту суміші гексан/етилацетат, і одержують етил-4-фтор-1-(6-(4-фторфенокси)піридазин-3-іл)піперидин-4-карбоксилат у вигляді білої твердої речовини (0,120 г, 24 %). Замінюючи етил-4-фтор-1-(6-(4-фторфенокси)піразин-2-іл)піперидин-4-карбоксилат на тільки що отриману проміжну сполуку, використовують дві останні стадії приклада 133, і одержують вказану в заголовку сполуку. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,17-7,05 (м, 6H), 6,36 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 4,21-4,18 (м, 2H), 3,31-3,26 (м, 2H), 3,10-3,03 (м, 4H), 2,94-2,90 (м, 2H), 2,41-2,22 (м, 3H), 1,99-1,51 (м, 11H) м. ч. ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 171,0, 170,8, 160,5, 160,4, 158,6, 157,7, 149,9, 122,4, 119,7, 118,5, 116,2, 116,0, 96,4, 94,9, 59,3, 52,7, 47,4, 45,9, 41,6, 38,1, 36,0, 31,6, 31,5, 31,4, 31,2, 31,2, 25,0, 23,5, 23,3 м. ч. Чистота по РХМС >96 % (214 нм і 254 нм); час утримування 1,84 хв.; $(\text{M}+\text{H}^+)$

472,2.

Приклад 135

4-фтор-1-(4-((4-фторфенокси)метил)піримідин-2-іл)-N-(3-метилхінуклідин-3-іл)піперидин-4-карбоксамід

До розчину (2-хлорпіримідин-4-іл)метанола (0,600 г, 4,14 ммоль) у дихлорметані (10 мл) при перемішуванні додають тіонілхлорид (0,488 г, 4,14 ммоль). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі і потім концентрують, і одержують 2-хлор-4-(хлорметил)піримідин у вигляді жовтого масла (0,500 г, 74 %). До розчину отриманої проміжної сполуки (0,500 г, 3,07 ммоль) і 4-фторфенолу (0,378 г, 3,37 ммоль) в ацетонітрилі (10 мл) при перемішуванні додають карбонат калію (0,847 г, 6,14 ммоль). Реакційну суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 1,5 годин і потім концентрують. Залишок очищають флеш-хроматографією на силікагелі з використанням елюенту суміші гексан/етилацетат, і одержують 2-хлор-4-((4-фторфенокси)метил)піримідин у вигляді білої твердої речовини (0,300 г, 41 %). До розчину отриманої сполуки (0,400 г, 2,06 ммоль) в ацетонітрилі (15 мл) при перемішуванні додають гідрохлорид етил-4-фторпіперидин-4-карбоксилату (0,480 г, 2,26 ммоль) і карбонат калію (0,569 г, 4,12 ммоль). Реакційну суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом ночі, розбавляють водою (20 мл) і екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивають розсоллом, сушать (Na_2SO_4) і концентрують. Залишок очищають флеш-хроматографією на силікагелі з використанням елюенту суміші гексан/етилацетат, і одержують етил-4-фтор-4-((4-фторфенокси)метил)піримідин-2-іл)піперидин-4-карбоксилат у вигляді білої твердої речовини (0,400 г, 53 %). Замінюючи етил-1-(4-(4-фторфеніл)піримідин-2-іл)піперидин-4-карбоксилат на тільки що отриману проміжну сполуку, використовують дві останні стадії приклада 41, і одержують назване в заголовку сполуки. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,30 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,01-6,97 (м, 2H), 6,90-6,87 (м, 2H), 6,69 (д, J=4,8 Гц, 1H), 6,38 (д, J=6,8 Гц, 1H), 4,93 (с, 2H), 4,75 (д, J=12,8 Гц, 2H), 3,26-3,20 (м, 2H), 3,00-2,80 (м, 6H), 2,32-2,12 (м, 3H), 1,88-1,77 (м, 4H), 1,59-1,50 (м, 5H) м. ч. ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3) δ 171,3, 171,1, 166,7, 161,1, 158,6, 158,4, 156,3, 154,3, 154,3, 116,0, 115,8, 115,7, 115,6, 106,5, 96,9, 95,1, 70,3, 63,0, 52,8, 46,5, 46,3, 39,1, 32,0, 31,9, 31,8, 31,7, 30,1, 24,2, 22,9, 22,3 м. ч. Чистота по РХМС >95 % (214 нм і 254 нм); час утримування 1,42 хв.; ($\text{M}+\text{H}^+$) 472,3.

Приклад 136

4-фтор-1-(5-(4-фторбензил)піримідин-2-іл)-N-(3-метилхінуклідин-3-іл)піперидин-4-карбоксамід

До розчину 4-гідроксибензальдегіду (6,00 г, 49,1 ммоль) в ацетонітрилі (200 мл) при перемішуванні додають карбонат цезію (40,0 г, 123 ммоль) і 1-хлор-2-метоксіетан (6,90 г, 73,7 ммоль). Розчин кип'ятять зі зворотним холодильником протягом ночі, розбавляють водою (100 мл). Суміш екстрагують етилацетатом, і об'єднані органічні шари промивають водою і розсоллом, сушать (Na_2SO_4) і концентрують. Залишок очищають флеш-хроматографією на діоксиді кремнію з використанням елюенту суміші гексан/етилацетат, і одержують 4-(2-метоксіетокси)бензальдегід у вигляді світло-жовтого масла (6,00 г, 67 %). До розчину отриманої сполуки (2,70 г, 15,0 ммоль) у 1,4-діоксані (50 мл) при перемішуванні додають 4-метилбензолсульфонгідразид (2,79 г, 15,0 ммоль). Розчин нагрівають при 90 °C протягом 1 години, потім концентрують, і одержують сирий N'-(4-(2-метоксіетокси)бензиліден)-4-метилбензолсульфонгідразид у вигляді жовтої твердої речовини (5,22 г, 99 %). Отриманий матеріал використовують на наступній стадії без очищення. До розчину гідразону (5,22 г, 15,0 ммоль) у 1,4-діоксані (50 мл) при перемішуванні додають карбонат калію (6,20 г, 44,9 ммоль) і 2-хлорпіримідин-5-ілборонову кислоту (2,37 г, 15,0 ммоль). Суміш нагрівають при 90 °C протягом 3 годин, розбавляють водою (100 мл) і екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивають водою і розсоллом, сушать (Na_2SO_4) і концентрують. Залишок очищають флеш-хроматографією на діоксиді кремнію з використанням елюенту суміші гексан/етилацетат, і одержують 2-хлор-5-(4-(2-метоксіетокси)бензил)піримідин у вигляді світло-жовтого масла (0,700 г, 17 %). До розчину отриманої проміжної сполуки (0,700 г, 2,52 ммоль) в ацетонітрилі (15 мл) при перемішуванні додають гідрохлорид етил-4-фторпіперидин-4-карбоксилату (0,453 г, 2,59 ммоль) і карбонат цезію (2,46 г, 7,55 ммоль). Суміш нагрівають при 80 °C протягом ночі, розбавляють водою (50 мл) і екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивають розсоллом, сушать (Na_2SO_4) і концентрують. Залишок очищають флеш-хроматографією на силікагелі з використанням елюенту суміші дихлорметан/метанол, і одержують етил-4-фтор-1-5-(4-(2-метоксіетокси)бензил)піримідин-2-іл)піперидин-4-карбоксилат у вигляді світло-жовтої твердої речовини (0,667 г, 74 %). Замінюючи етил-1-(4-(4-фторфеніл)піримідин-2-іл)піперидин-4-карбоксилат на тільки що отриману проміжну сполуку, використовують дві останні стадії приклада 41, і одержують назване в заголовку сполуки. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,16 (с, 2H),

7,08 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,87 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,37 (д, J=7,2 Гц, 1H), 4,70-4,66 (м, 2H), 4,11 (т, J=4,4 Гц, 2H), 3,76-3,74 (м, 4H), 3,46 (с, 3H), 3,26-3,19 (м, 2H), 2,96-2,79 (м, 6H), 2,28-2,15 (м, 3H), 1,87-1,77 (м, 4H), 1,58-1,50 (м, 5H) м. ч. ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3) δ 171,3, 171,1, 160,5, 157,9, 157,4, 132,4, 129,5, 122,4, 114,8, 97,0, 95,1, 71,0, 67,3, 63,0, 59,2, 52,8, 46,5, 46,3, 39,3, 34,7, 31,9, 31,8, 31,7, 31,6, 30,1, 24,2, 22,9, 22,3 м. ч. Чистота по РХМС >93 % (214 нм і 254 нм); час утримування 1,36 хв.; (M+H⁺) 512,3.

Приклад 137

(3R)-3-метил-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)-4-(4-фенілпіримідин-2-іл)піперазин-1-карбоксамід

(окремий енантіомер В)

До розчину 2,4-дихлорпіримідину (3,00 г, 20,1 ммоль) у толуолі (25 мл) при перемішуванні додають фенілборонову кислоту (2,47 г, 20,3 ммоль), карбонат калію (8,40 г, 60,9 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (1,26 г, 1,02 ммоль) і суміш 1:1 (об./об.) етанол/вода (36 мл). Суміш нагрівають протягом ночі при 55 °С і потім концентрують. Залишок розбавляють водою й екстрагують етилацетатом. Об'єднані екстракти промивають розсолон, сушать (Na_2SO_4) і концентрують. Сирий матеріал очищають флеш-хроматографією на діоксиді кремнію з використанням елюенту суміші гексан/етилацетат, і одержують 2-хлор-4-фенілпіримідин у вигляді жовтої твердої речовини (3,20 г, 83 %). До розчину отриманої проміжної сполуки (1,10 г, 5,77 ммоль) у бутіронітрилі (20 мл) при перемішуванні додають (R)-трет-бутил-3-метилпіперазин-1-карбоксилат (2,31 г, 11,5 ммоль) і карбонат калію (2,07 г, 15,0 ммоль). Суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 48 годин і потім концентрують. Залишок розчиняють у етилацетаті і промивають водою. Водний шар знову екстрагують етилацетатом, і об'єднані органічні шари сушать (Na_2SO_4) і концентрують. Сирий продукт реакції очищають флеш-хроматографією на діоксиді кремнію з використанням елюенту суміші метанол/дихлорметан, і одержують (R)-трет-бутил-3-метил-4-(4-фенілпіримідин-2-іл)піперазин-1-карбоксилат у вигляді твердої речовини бурштинового кольору (1,72 г, 84 %). З використанням загальної процедури G з отриманої сполуки видаляють захисну трет-бутоксикарбонільну групу, і одержують (R)-2-(2-метилпіперазин-1-іл)-4-фенілпіримідин. Цю проміжну сполуку у свою чергу вводять у взаємодію з проміжною сполукою 10 з використанням загальної процедури А, і одержують вказану в заголовку сполуку. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,46 (д, J=5,1 Гц, 1H), 8,18-8,10 (м, 2H), 7,57-7,48 (м, 3H), 7,22 (д, J=5,1 Гц, 1H), 5,72 (с, 1H), 4,93-4,82 (м, 1H), 4,54-4,42 (м, 1H), 4,13-4,02 (м, 1H), 3,94-3,84 (м, 1H), 3,27-3,06 (м, 2H), 2,98-2,64 (м, 7H), 2,43-2,33 (м, 1H), 1,83-1,63 (м, 4H), 1,57-1,24 (м, 5H), 1,16 (д, J=6,6 Гц, 3H) м. ч. Чистота по UP-PXMC 99,7 % (214 і 254 нм); час утримування 0,82 хв.; (M+H⁺) 435,5.

Приклад 138

(3R)-3-метил-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)-4-(4-фенілпіримідин-2-іл)піперазин-1-карбоксамід

(окремий енантіомер А)

Замінюючи проміжну сполуку 10 на проміжну сполуку 9, використовують таку ж послідовність реакцій, як описана в прикладі 137, і одержують вказану в заголовку сполуку. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,46 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,19-8,09 (м, 2H), 7,58-7,47 (м, 3H), 7,22 (д, J=5,2 Гц, 1H), 5,70 (с, 1H), 4,91-4,80 (м, 1H), 4,54-4,42 (м, 1H), 4,07-3,88 (м, 2H), 3,27-3,14 (м, 1H), 3,14-3,04 (м, 1H), 3,00-2,67 (м, 7H), 2,40-2,31 (м, 1H), 1,87-1,64 (м, 4H), 1,57-1,43 (м, 1H), 1,42-1,26 (м, 4H), 1,15 (д, J=6,6 Гц, 3H) м. ч. Чистота по UP-PXMC 99,4 % (214 і 254 нм); час утримування 0,83 хв.; (M+H⁺) 435,5.

Приклад 139

(3S)-3-метил-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)-4-(4-фенілпіримідин-2-іл)піперазин-1-карбоксамід

(окремий енантіомер В)

Замінюючи (R)-трет-бутил-3-метилпіперазин-1-карбоксилат на (S)-трет-бутил-3-метилпіперазин-1-карбоксилат, використовують таку ж послідовність реакцій, як описана в прикладі 137, і одержують вказану в заголовку сполуку. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,46 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,18-8,09 (м, 2H), 7,57-7,47 (м, 3H), 7,22 (д, J=5,2 Гц, 1H), 5,70 (с, 1H), 4,91-4,80 (м, 1H), 4,53-4,42 (м, 1H), 4,05-3,87 (м, 2H), 3,26-3,14 (м, 1H), 3,09 (дд, J=13,4, 3,8 Гц, 1H), 2,99-2,67 (м, 7H), 2,40-2,31 (м, 1H), 1,87-1,63 (м, 4H), 1,56-1,43 (м, 1H), 1,42-1,26 (м, 4H), 1,15 (д, J=6,6 Гц, 3H) м. ч. Чистота по UP-PXMC >99,9 % (214 і 254 нм); час утримування 0,83 хв.; (M+H⁺) 435,5.

Приклад 140

(3S)-3-метил-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)-4-(4-фенілпіримідин-2-іл)піперазин-1-карбоксамід

(окремий енантіомер А)

Замінюючи (R)-трет-бутил-3-метилпіперазин-1-карбоксилат на (S)-трет-бутил-3-метилпіперазин-1-карбоксилат і проміжну сполуку 10 на проміжну сполуку 9, використовують таку ж послідовність реакцій, як описана в прикладі 137, і одержують вказану в заголовку сполуку. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,46 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,18-8,10 (м, 2H), 7,56-7,48 (м, 3H), 7,22 (д, J=5,2 Гц, 1H), 5,73 (с, 1H), 4,93-4,81 (м, 1H), 4,54-4,43 (м, 1H), 4,12-4,02 (м, 1H), 3,94-3,84 (м, 1H), 3,26-3,07 (м, 1H), 3,00-2,69 (м, 7H), 2,43-2,35 (м, 1H), 1,84-1,64 (м, 4H), 1,57-1,44 (м, 1H), 1,43-1,26 (м, 4H), 1,16 (д, J=6,5 Гц, 3H) м. ч. Чистота по UP-PXMC 99,6 % (214 і 254 нм); час утримування 0,82 хв.; (M+H⁺) 435,5.

Приклад 141

3-метил-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)-4-(4-фенілпіримідин-2-іл)піперазин-1-карбоксамід

Замінюючи (R)-трет-бутил-3-метилпіперазин-1-карбоксилат на рацемічний трет-бутил-3-метилпіперазин-1-карбоксилат і проміжну сполуку 10 на проміжну сполуку 5, використовують таку ж послідовність реакцій, як описана в прикладі 137, і одержують вказану в заголовку сполуку. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,41 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,08-8,06 (м, 2H), 7,50-7,49 (м, 3H), 7,00 (д, J=5,5 Гц, 1H), 5,06-4,98 (м, 1H), 4,66-4,58 (м, 1H), 4,37-4,35 (м, 1H), 4,00-3,89 (м, 1H), 3,78-3,66 (м, 1H), 3,50-3,37 (м, 2H), 3,116-3,01 (м, 5H), 2,85-2,82 (м, 2H), 2,47-2,39 (м, 1H), 2,00-1,96 (м, 3H), 1,75-1,52 (м, 6H), 1,31 (д, J=6,5 Гц, 3H) м. ч. ¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 164,3, 161,4, 158,3, 157,2, 137,5, 130,5, 128,7, 127,0, 105,9, 59,0, 53,24, 53,21, 47,9, 47,7, 47,6, 47,4, 47,2, 46,22, 46,18, 43,9, 43,6, 39,8, 39,6, 38,4, 36,7, 36,5, 25,9, 25,8, 24,44, 24,42, 24,2, 24,1, 15,2, 15,1 м. ч. Чистота по PXMC >99 % (214 і 254 нм); час утримування 1,32 хв.; (M+H⁺) 435,3.

Приклад 142

3-етил-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)-4-(4-фенілпіримідин-2-іл)піперазин-1-карбоксамід

Замінюючи (R)-трет-бутил-3-метилпіперазин-1-карбоксилат на трет-бутил-3-етилпіперазин-1-карбоксилат і проміжну сполуку 10 на проміжну сполуку 5, використовують таку ж послідовність реакцій, як описана в прикладі 137, і одержують вказану в заголовку сполуку. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,60-7,58 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,44 (т, J=7,6 Гц, 2H), 7,37-7,32 (м, 2H), 7,15 (с, 1H), 7,10-7,08 (д, J=7,2 Гц, 1H), 6,96-6,94 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,46 (с, 1H), 3,83-3,80 (м, 2H), 3,08-2,78 (м, 8H), 2,41 (м, 1H), 2,24-2,21 (м, 1H), 2,01-1,52 (м, 13H) м. ч. Чистота по UP-PXMC 97,7 % (214 і 254 нм); час утримування 0,89 хв.; (M+H⁺) 449,5.

Приклад 143

3-етил-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)-4-(4-фенілпіримідин-2-іл)піперазин-1-карбоксамід

Замінюючи 2,4-дихлорпіримідин на 2,4-дихлор-5-фторпіримідин, (R)-трет-бутил-3-метилпіперазин-1-карбоксилат на рацемічний трет-бутил-3-метилпіперазин-1-карбоксилат і проміжну сполуку 10 на проміжну сполуку 5, використовують таку ж послідовність реакцій, як описана в прикладі 137, і одержують вказану в заголовку сполуку. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,29 (д, J=3,5 Гц, 1H), 8,12-8,09 (м, 2H), 7,53-7,50 (м, 3H), 4,91-4,87 (м, 1H), 4,53-4,48 (м, 1H), 4,36-4,34 (м, 1H), 4,00-3,90 (м, 1H), 3,75-3,66 (м, 1H), 3,45-3,35 (м, 2H), 3,15-2,84 (м, 7H), 2,44-2,39 (м, 1H), 1,99-1,85 (м, 3H), 1,74-1,52 (м, 6H), 1,29 (дд, J=6,5 Гц & 2,0 Гц, 3H) м. ч. ¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 157,8, 157,1, 151,5, 151,4, 150,9, 148,9, 146,8, 146,6, 134,0, 130,6, 128,9, 128,5, 59,0, 53,3, 47,9, 47,7, 47,6, 46,3, 46,2, 43,8, 43,6, 39,9, 39,7, 38,9, 36,7, 36,5, 25,9, 25,8, 24,5, 24,3, 24,2, 15,0, 14,9 м. ч. Чистота по PXMC >99 % (214 нм і 254 нм); час утримування 1,37 хв.; (M+H⁺) 453,3.

Приклад 144

3-(Метоксиметил)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)-4-(4-фенілпіримідин-2-іл)піперазин-1-карбоксамід

2-Хлор-4-фенілпіримідин (отриманий так, як описано в прикладі 137; 0,332 г, 1,74 ммоль), трет-бутил-3-(метоксиметил)піперазин-1-карбоксилат (0,400 г, 1,74 ммоль), N,N-діізопропілетиламін (0,61 г, 3,49 ммоль) і ацетонітрил (8 мл) завантажують у мікрохвильовий реактор, який герметично закривається. Суміш нагрівають при перемішуванні в мікрохвильовому реакторі протягом 36 годин при 140 °C. Потім реакційну суміш концентрують, і залишок обробляють водою і етилацетатом. Органічний шар об'єднують із іншим етилацетатним екстрактом, сушать (Na₂SO₄) і концентрують. Сирий продукт очищають флеш-хроматографією на діоксиді кремнію з використанням елюенту суміші дихлорметан/метанол, і одержують трет-бутил-3-(метоксиметил)-4-(4-фенілпіримідин-2-іл)піперазин-1-карбоксилат у вигляді склоподібної твердої речовини блідо-бурштинового кольору (0,397 г, 60 %). З використанням загальної процедури G з отриманої сполуки видаляють захисну трет-бутоксикарбонільну групу, і одержують 2-(2-метоксиметил)піперазин-1-іл)-4-фенілпіримідин. Цю

проміжну сполуку у свою чергу уводять у взаємодію з проміжною сполукою 5 з використанням загальної процедури А, і одержують вказану в заголовку сполуку. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,47 (д, $J=5,1$ Гц, 1H), 8,18-8,09 (м, 2H), 7,57-7,47 (м, 3H), 7,24 (д, $J=5,1$ Гц, 1H), 5,65 (с, 0,5H), 5,61 (с, 0,5H), 4,99-4,84 (м, 1H), 4,58-4,42 (м, 1H), 4,13-3,93 (м, 2H), 3,56-3,35 (м, 2H), 3,29 (с, 1,5H), 3,28 (с, 1,5H), 3,25-3,03 (м, 2H), 3,01-2,65 (м, 7H), 2,37-2,28 (м, 1H), 1,86-1,61 (м, 4H), 1,55-1,21 (м, 5H) м. ч. Чистота по УР-РХМС 99,4 % (214 і 254 нм); час утримування 0,83 хв.; ($\text{M}+\text{H}^+$) 465,4.

Приклад 145

4-(4-(4-Фторфеніл)піримідин-2-іл)-3-метил-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперазин-1-карбоксамід

Замінюючи 2-хлор-4-фенілпіримідин на 2-хлор-4-(4-фторфеніл)піримідин, (R)-трет-бутил-3-метилпіперазин-1-карбоксилат на рацемічний трет-бутил-3-метилпіперазин-1-карбоксилат і проміжну сполуку 10 на проміжну сполуку 5, використовують три останні стадії приклада 137, і одержують вказану в заголовку сполуку. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,38 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 8,06-8,03 (м, 2H), 7,15 (т, $J=8,5$ Гц, 2H), 6,92 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 4,99-4,96 (м, 1H), 4,60-4,56 (м, 1H), 4,34 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 3,98-3,88 (м, 1H), 3,73-3,64 (м, 1H), 3,45-3,34 (м, 2H), 3,13-2,84 (м, 7H), 2,40-2,37 (м, 1H), 1,96-1,53 (м, 9H), 1,29 (дд, $J=7,0$ Гц & 2,5 Гц, 3H) м. ч. ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 165,4, 163,4, 163,2, 161,3, 158,4, 157,2, 133,7, 139,0, 128,9, 115,7, 115,6, 105,5, 59,1, 53,3, 47,9, 47,7, 47,6, 47,4, 47,2, 46,3, 43,9, 43,6, 40,0, 39,8, 38,4, 36,8, 36,6, 25,9, 25,8, 24,5, 24,3, 24,2, 15,3, 15,1 м. ч. Чистота по РХМС >97 % (214 нм і 254 нм); час утримування 1,37 хв.; ($\text{M}+\text{H}^+$) 453,3.

Приклад 146

4-(4-(4-Фторфеніл)піримідин-2-іл)-3-метил-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперазин-1-карбоксамід

Замінюючи фенілборонову кислоту на (4-(2-метоксіетокси)феніл)боронову кислоту, 2,4-дихлорпіримідин на 2,4-дихлор-5-фторпіримідин, (R)-трет-бутил-3-метилпіперазин-1-карбоксилат на рацемічний трет-бутил-3-метилпіперазин-1-карбоксилат і проміжну сполуку 10 на проміжну сполуку 5, використовують таку ж послідовність реакцій, як описана в прикладі 137, і одержують вказану в заголовку сполуку. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,21 (д, $J=3,8$ Гц, 1H), 8,09 (д, $J=8,9$ Гц, 2H), 7,02 (д, $J=8,9$ Гц, 2H), 4,91-4,81 (м, 1H), 4,50-4,36 (м, 2H), 4,22-4,16 (м, 2H), 4,01-3,87 (м, 1H), 3,82-3,63 (м, 3H), 3,47 (с, 3H), 3,43-3,30 (м, 2H), 3,14-2,80 (м, 7H), 2,47-2,38 (м, 1H), 1,99-1,78 (м, 3H), 1,78-1,48 (м, 6H), 1,26 (д, $J=2,2$ Гц, 1,5H), 1,25 (д, $J=2,2$ Гц, 1,5H) м. ч. Чистота по УР-РХМС 98,7 % (214 і 254 нм); час утримування 0,91 хв.; ($\text{M}+\text{H}^+$) 527,5.

Приклад 147

цис-3,5-диметил-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)-4-(4-фенілпіримідин-2-іл)піперазин-1-карбоксамід

Суміш 2-хлор-4-піримідину (отриманого так, як описано в прикладі 137; 0,190 г, 0,999 ммоль), 2,2,6,6-тетраметилпіперидину і трет-бутил-цис-3,5-диметилпіперазин-1-карбоксилату при перемішуванні нагрівають при 140 °C протягом 48 годин і потім концентрують. Залишок очищають флеш-хроматографією на діоксиді кремнію з використанням елюенту суміші гексан/етилацетат, і одержують трет-бутил-цис-3,5-диметил-4-(4-фенілпіримідин-2-іл)піперазин-1-карбоксилат у вигляді білої твердої речовини (0,094 г, 26 %). До розчину отриманої проміжної сполуки (0,185 г, 0,500 ммоль) у дихлорметані (1 мл) при перемішуванні й охолодженні (0 °C) додають трифтороцтову кислоту (4 мл). Реакційну суміш нагрівають до кімнатної температури і перемішують ще протягом 2 годин. У цей час суміш розбавляють насиченим водним розчином карбонату натрію (у кількості, достатній для того, щоб зробити розчин лужним) і екстрагують дихлорметаном. Об'єднані екстракти сушать (Na_2SO_4) і концентрують, і одержують 2-(цис-2,6-диметилпіперазин-1-іл)-4-фенілпіримідин у вигляді жовтого масла (0,136 г, 100 %). З використанням загальної процедури А і проміжної сполуки 5 отриману проміжну сполуку використовують для одержання вказаної в заголовку сполуки, яку одержують у вигляді білої твердої речовини (0,068 г, 31 %). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,43 (д, $J=5,0$ Гц, 1H), 8,09-8,06 (м, 2H), 7,51-7,49 (м, 3H), 7,01 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 4,98-4,96 (м, 2H), 4,44 (с, 1H), 3,97 (д, $J=12,0$ Гц, 1H), 3,78 (д, $J=12,0$ Гц, 1H), 3,28-2,90 (м, 8H), 2,48 (м, 1H), 1,98-1,57 (м, 9H), 1,38 (т, $J=7,5$ Гц, 6H) м. ч. ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 164,2, 160,8, 158,3, 157,2, 137,7, 130,5, 128,7, 126,9, 105,7, 59,0, 53,3, 48,8, 48,2, 48,0, 46,4, 46,3, 46,0, 39,6, 36,6, 26,0, 24,3, 24,0, 19,4 м. ч. Чистота по РХМС >95 % (214 нм і 254 нм); час утримування 1,99 хв.; ($\text{M}+\text{H}^+$) 449,4.

Приклад 148

4-(5-фтор-4-(4-(метоксиметил)феніл)піримідин-2-іл)-3-ізопропіл-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперазин-1-карбоксамід

Замінюючи 2,4-дихлорпіримідин на 2,4-дихлор-5-фторпіримідин і фенілборонову кислоту на 2-(4-(метоксиметил)феніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан, використовують першу

стадію приклада 137, і одержують 2-хлор-5-фтор-4-(4-(метоксиметил)феніл)піримідин. До розчину отриманої проміжної сполуки (0,400 г, 1,58 ммоль) у толуолі (8 мл) при перемішуванні додають трет-бутил-3-ізопропілпіперазин-1-карбоксилат (0,434 г, 1,90 ммоль), біс(три-трет-бутилфосфін)паладій(0) (0,081 г, 0,158 ммоль), хлорид триметилгексадециламонію (0,101 г, 0,316 ммоль) і 50 % водний розчин гідроксиду натрію (0,25 мл, 4,73 ммоль). Суміш нагрівають при 100 °С протягом ночі і концентрують. Залишок очищають флеш-хроматографією на діоксиді кремнію з використанням елюенту суміші гексан/етилацетат, і одержують частково очищений трет-бутил-4-(5-фтор-4-(4-(метоксиметил)феніл)піримідин-2-іл)-3-ізопропілпіперазин-1-карбоксилат у вигляді світло-жовтого масла (0,500 г). Отриманий матеріал розчиняють у дихлорметані (5 мл), перемішують і обробляють трифтороцтовою кислотою (3,0 мл). Через 3 години реакційну суміш концентрують, і залишок очищають флеш-хроматографією з оберненою фазою на діоксиді кремнію C18 з використанням елюенту суміші ацетонітрил/вода/трифтороцтова кислота. Одержують 5-фтор-2-(2-ізопропілпіперазин-1-іл)-4-(4-(метоксиметил)феніл)піримідин у вигляді світло-жовтого масла (0,200 г, 36 %, у двох стадіях). З використанням загальної процедури А і проміжної сполуки 5 отриману проміжну сполуку використовують для одержання вказаної в заголовку сполуки, яку одержують у вигляді білої твердої речовини (0,105 г, 63 %). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,24 (д, J=3,5 Гц, 1H), 8,08 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,48 (д, J=8,5 Гц, 2H), 4,75-4,72 (м, 1H), 4,59-4,55 (м, 3H), 4,33-4,31 (м, 1H), 3,94-3,86 (м, 2H), 3,45 (с, 3H), 3,28-3,19 (м, 2H), 3,07-2,85 (м, 7H), 2,43-2,40 (м, 1H), 2,26-2,19 (м, 1H), 1,94-1,50 (м, 9H), 1,13 (т, J=7,5 Гц, 3H), 0,87 (д, J=7,5 Гц, 3H) м. ч. ¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 158,4, 157,0, 151,1, 151,0, 150,4, 148,4, 146,7, 146,4, 140,9, 133,4, 129,0, 128,9, 127,5, 74,2, 59,0, 58,3, 57,5, 57,3, 53,2, 47,8, 47,6, 46,4, 46,1, 44,0, 43,9, 43,5, 43,3, 39,9, 39,7, 39,1, 36,7, 36,4, 27,1, 27,0, 25,9, 25,7, 24,4, 24,1, 20,4, 20,2, 19,1, 19,0 м. ч. Чистота по РХМС >99 % (214 нм і 254 нм); час утримування 1,54 хв.; (M+H⁺) 525,3.

Приклад 149

4-(4-(4-(Метоксиметил)феніл)піримідин-2-іл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)-3-(трифторметил)піперазин-1-карбоксамід

Замінюючи фенілборонову кислоту на 2-(4-(метоксиметил)феніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborолан, використовують першу стадію приклада 137, і одержують 2-хлор-4-(4-(метоксиметил)феніл)піримідин. До розчину отриманої проміжної сполуки (880 мг, 3,75 ммоль) у толуолі (30 мл) при перемішуванні додають трет-бутил-3-(трифторметил)піперазин-1-карбоксилат (1,10 г, 4,33 ммоль), карбонат цезію (6,11 г, 18,75 ммоль), 2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафталін (700 мг, 1,12 ммоль) і ацетат паладію(II) (0,168 г, 0,748 ммоль). Суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом ночі, охолоджують і розбавляють водою (~100 мл). Суміш екстрагують етилацетатом, і об'єднані органічні шари сушать (Na₂SO₄) і концентрують. Сирий продукт очищають флеш-хроматографією на діоксиді кремнію з використанням елюенту суміші гексан/етилацетат, і одержують трет-бутил-4-(4-(4-(метоксиметил)феніл)піримідин-2-іл)-3-(трифторметил)піперазин-1-карбоксилат у вигляді безбарвної смоли (0,179 г, 11 %). З використанням загальної процедури G з отриманої сполуки видаляють захисну трет-бутоксикарбонільну групу, і одержують 4-(4-(метоксиметил)феніл)-2-(2-(трифторметил)піперазин-1-іл)піримідин. Цю проміжну сполуку у свою чергу вводять у взаємодію з проміжною сполукою 5 з використанням загальної процедури А, і одержують вказану в заголовку сполуку. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,42 (дд, J=5,2, 1,4 Гц, 1H), 8,02 (д, J=7,8 Гц, 2H), 7,45 (д, J=7,8 Гц, 2H), 7,27 (с, 1H), 7,09 (дд, J=5,2, 1,4 Гц, 1H), 5,72-5,58 (м, 1H), 4,93-4,79 (м, 1H), 4,53 (с, 1H), 4,43-4,36 (м, 1H), 4,26-4,18 (м, 0,5H), 4,16-4,08 (м, 0,5H), 4,05-3,89 (м, 1H), 3,59-3,40 (м, 5H), 3,15-2,75 (м, 7H), 2,44-2,35 (м, 1H), 1,98-1,41 (м, 9H) м. ч. Чистота по УР-РХМС >99,9 % (214 і 254 нм); час утримування 0,90 хв.; (M+H⁺) 533,3.

Приклад 150

3-(Дифторметил)-4-(4-(4-(метоксиметил)феніл)піримідин-2-іл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперазин-1-карбоксамід

Замінюючи трет-бутил-3-ізопропілпіперазин-1-карбоксилат на трет-бутил-3-(дифторметил)піперазин-1-карбоксилат, використовують останні три стадії приклада 148 для одержання вказаної в заголовку сполуки. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,43 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,04 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,476 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,09 (д, J=5,0 Гц, 1H), 6,17 (т, J=56 Гц, 1H), 5,14-5,10 (м, 1H), 4,79 (м, 1H), 4,55 (с, 2H), 4,41-4,39 (м, 1H), 4,05-3,95 (м, 2H), 3,58-3,45 (м, 5H), 3,18-2,84 (м, 7H), 2,41-2,38 (м, 1H), 1,95-1,50 (м, 9H) м. ч. ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃) δ 164,3, 161,5, 158,4, 156,4, 141,2, 136,4, 132,1, 131,9, 128,5, 128,4, 114,7 (тд, J=246 Гц & 7,4 Гц), 107,0, 74,2, 59,1, 58,3, 53,2, 52,9, 52,6, 52,4, 52,1, 47,7, 47,5, 46,3, 46,1, 43,4, 43,2, 39,7, 39,6, 39,5, 39,4, 36,7, 36,5, 30,9, 25,8, 25,6, 24,4, 24,0 м. ч. Чистота по РХМС >99 % (214 нм і 254 нм); час утримування 1,29 хв.; (M+H⁺) 515,3.

Приклад 151

3-ізопропіл-4-(4-(4-(метоксиметил)феніл)-1,3,5-триазин-2-іл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперазин-1-карбоксамід

До суспензії 2,4-дихлор-1,3,5-триазину (0,800 г, 5,33 ммоль) і карбонату калію (1,47 г, 10,7 ммоль) у тетрагідрофурані (20 мл) при перемішуванні й охолодженні (0 °C) додають по краплях протягом 30 хвилин розчин трет-бутил-3-ізопропілпіперазин-1-карбоксилату (1,22 мг, 5,33 ммоль) у тетрагідрофурані (10 мл). Суміш перемішують при 0 °C протягом 2 годин і потім при кімнатній температурі протягом ночі. Потім реакційну суміш концентрують, і залишок очищають колонковою хроматографією на нейтральному оксиді алюмінію з використанням елюенту суміші гексан/етилацетат, і одержують трет-бутил-4-(4-хлор-1,3,5-триазин-2-іл)-3-ізопропілпіперазин-1-карбоксилат у вигляді білої твердої речовини (1,10 г, 60 %). До розчину отриманої проміжної сполуки (0,450 г, 1,32 ммоль) у 1,4-діоксані при перемішуванні додають 2-(4-((2-метоксіетокси)метил)феніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан (0,391 г, 1,58 ммоль), тріс(дибензиліденацетон)дипаладій(0) (0,119 г, 0,130 ммоль), 2-дициклогексилфосфіно-2',4'',6'-триізопропілбіфеніл (0,124 г, 0,260 ммоль) і карбонат цезію (1,08 г, 3,31 ммоль). Суміш нагрівають протягом ночі при 140 °C протягом 16 годин, фільтрують через целіт і концентрують. Залишок очищають флеш-хроматографією на силікагелі з використанням елюенту суміші дихлорметан/метанол, і одержують трет-бутил-3-ізопропіл-4-(4-(4-(метоксиметил)феніл)-1,3,5-триазин-2-іл)піперазин-1-карбоксилат у вигляді білої твердої речовини (200 мг, 35 %). До розчину отриманої проміжної сполуки (200 мг, 0,470 ммоль) у дихлорметані (10 мл) при перемішуванні й охолодженні (0 °C) додають трифтороцтову кислоту (10 мл). Реакційну суміш перемішують ще протягом 3 годин при 0 °C і потім розбавляють 2,0 н водним розчином карбонату калію (у кількості, достатній для того, щоб зробити суміш лужною) і екстрагують дихлорметаном. Об'єднані органічні фази промивають розсолон, сушать (Na₂SO₄) і концентрують, і одержують 2-(2-ізопропілпіперазин-1-іл)-4-(4-(метоксиметил)феніл)-1,3,5-триазин у вигляді білої твердої речовини (150 мг, сирий). З використанням загальної процедури А і проміжної сполуки 5 отриману проміжну сполуку використовують для одержання вказаної в заголовку сполуки, яку одержують у вигляді світло-жовтої твердої речовини (0,040 г, 15 %). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,65 (д, J=3,0 Гц, 1H), 8,41-8,37 (м, 2H), 7,47-7,45 (м, 2H), 4,99 (м, 0,5H), 4,80 (м, 1H), 4,63 (м, 0,5H), 4,56 (с, 2H), 4,35 (д, J=12,5 Гц, 1H), 4,08-3,89 (м, 2H), 3,44 (с, 3H), 3,19-2,84 (м, 9H), 2,42-2,40 (м, 1H), 2,24 (м, 1H), 1,98-1,56 (м, 9H), 1,19-1,13 (м, 3H), 0,89-0,85 (м, 3H) м. ч. ¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 170,5, 170,2, 166,2, 166,0, 164,5, 156,8, 142,5, 135,6, 135,5, 128,6, 128,5, 127,5, 74,2, 59,2, 59,1, 58,3, 56,8, 56,7, 56,6, 53,1, 47,6, 47,5, 46,4, 46,2, 44,5, 44,1, 44,0, 43,6, 43,5, 43,4, 43,3, 39,8, 39,6, 38,6, 38,4, 36,6, 36,4, 27,0, 26,6, 26,5, 25,8, 25,6, 24,3, 24,0, 20,5, 20,4, 20,3, 20,2, 19,0, 18,7 м. ч. Чистота по РХМС >95 % (214 нм і 254 нм); час утримування 1,90 хв.; (M+H⁺) 508,3.

Приклад 152

(3R)-4-(5-(4-Фторфенокси)піримідин-2-іл)-3-метил-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперазин-1-карбоксамід

Замінюючи 2-хлор-5-фтор-4-(4-(метоксиметил)феніл)піримідин на 2-хлор-5-(4-фторфенокси)піримідин (отриманий так, як описано в прикладі 129) і трет-бутил-3-ізопропілпіперазин-1-карбоксилат на (R)-трет-бутил-3-метилпіперазин-1-карбоксилат, використовують три останні стадії приклада 148 для одержання сполуки, вказаної в заголовку. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,17 (с, 2H), 7,02-6,99 (м, 2H), 6,92-6,89 (м, 2H), 4,85-4,73 (м, 1H), 4,45-4,32 (м, 2H), 3,97-3,88 (м, 1H), 3,73-3,62 (м, 1H), 3,37-3,32 (м, 2H), 3,10-2,79 (м, 7H), 2,43-2,38 (м, 1H), 1,99-1,48 (м, 9H), 1,25-1,23 (м, 3H) м. ч. ¹³C ЯМР (100 МГц, CD₃OD) δ 160,2, 159,3, 158,5, 158,4, 157,8, 155,7, 152,0, 143,5, 119,4, 119,3, 117,8, 117,6, 59,6, 54,4, 54,3, 49,4, 49,0, 48,7, 48,5, 48,4, 48,2, 46,8, 46,5, 44,7, 44,4, 39,9, 39,8, 37,1, 36,9, 27,3, 27,1, 25,8, 25,7, 25,4, 25,3, 15,5, 15,4 м. ч. Чистота по РХМС >96 % (214 нм і 254 нм); час утримування 1,37 хв.; (M+H⁺) 469,2.

Приклад 153

3-етиніл-4-(4-(4-(Метоксиметил)феніл)піримідин-2-іл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперазин-1-карбоксамід

До розчину 2-хлор-4-(4-(метоксиметил)феніл)піримідину (отриманого так, як описано в прикладі 149; 0,936 г, 4,00 ммоль) у N,N-диметилформаміді (10 мл) при перемішуванні додають трет-бутил-3-(гідроксиметил)піперазин-1-карбоксилат (1,73 г, 8,00 ммоль). Реакційну суміш нагрівають при 90 °C протягом 5 доби і потім концентрують. Залишок очищають флеш-хроматографією на силікагелі з використанням елюенту суміші гексан/етилацетат, і одержують трет-бутил-3-(гідроксиметил)-4-(4-(4-(метоксиметил)феніл)піримідин-2-іл)піперазин-1-карбоксилат у вигляді білої твердої речовини (1,066 г, 65 %). До розчину отриманої проміжної

сполуки (0,543 г, 1,32 ммоль) у етилацетаті (10 мл) при перемішуванні додають 2-йодоксибензойну кислоту (1,10 г, 3,93 ммоль). Реакційну суміш нагрівають при 80 °С протягом 3 годин і потім концентрують. Залишок очищають флеш-хроматографією на силікагелі з використанням елюенту суміші гексан/етилацетат, і одержують трет-бутил-3-етиніл-4-(4-(метоксиметил)феніл)піримідин-2-іл)піперазин-1-карбоксилат у вигляді жовтого масла (0,480 г, 89 %). З використанням загальної процедури G з отриманої сполуки видаляють захисну трет-бутоксикарбонільну групу, і одержують 2-(2-етинілпіперазин-1-іл)-4-(4-(метоксиметил)феніл)піримідин. Цю проміжну сполуку у свою чергу уводять у взаємодію з проміжною сполукою 5 з використанням загальної процедури A, і одержують вказану в заголовку сполуку. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,46 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,07 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,47 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,10 (д, J=5,0 Гц, 1H), 5,78 (с, 1H), 4,67-4,50 (м, 4H), 4,29-3,99 (м, 2H), 3,44 (с, 3H), 3,42-3,30 (м, 2H), 3,09-2,84 (м, 7H), 2,47-2,41 (м, 1H), 2,23-2,22 (м, 1H), 1,99-1,55 (м, 9H) м. ч. ¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 164,3, 161,3, 158,5, 156,8, 156,7, 141,1, 136,5, 127,8, 127,2, 107,2, 81,2, 81,1, 74,2, 71,8, 71,7, 59,1, 59,0, 53,3, 53,2, 48,9, 48,5, 47,9, 47,8, 46,2, 46,1, 44,0, 39,7, 39,6, 36,7, 36,6, 25,8, 24,4, 24,1 м. ч. Чистота по РХМС >99 % (214 нм і 254 нм); час утримування 1,35 хв.; (M+H⁺) 489,3.

Приклад 154

1-Азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл-3-метил-4-(4-фенілпіримідин-2-іл)піперазин-1-карбоксилат

Замінюючи (R)-трет-бутил-3-метилпіперазин-1-карбоксилат на рацемічний трет-бутил-3-метилпіперазин-1-карбоксилат, використовують перші три стадії прикладу 137, і одержують 2-(2-метилпіперазин-1-іл)-4-фенілпіримідин. Проміжну сполуку у свою чергу використовують при взаємодії з проміжною сполукою 3 з використанням загальної процедури C для одержання вказаної в заголовку сполуки. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,40 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,07-8,04 (м, 2H), 7,49-7,47 (м, 3H), 6,99 (д, J=5,5 Гц, 1H), 5,08 (м, 1H), 4,98 (м, 1H), 4,67 (м, 1H), 4,25-4,02 (м, 2H), 3,30-2,82 (м, 9H), 2,36-1,57 (м, 7H), 1,26 (д, J=7,0 Гц, 3H) м. ч. ¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 164,3, 161,5, 158,4, 155,4, 137,6, 130,5, 128,7, 126,9, 105,9, 79,2, 79,1, 51,8, 48,3, 48,0, 47,9, 47,6, 46,6, 46,3, 45,4, 45,3, 43,8, 43,6, 38,2, 33,5, 30,8, 30,7, 24,8, 22,4, 22,3, 14,5, 14,2 м. ч. Чистота по РХМС >99 % (214 нм і 254 нм); час утримування 1,48 хв.; (M+H⁺) 422,2.

Приклад 155

Хінуклідин-3-іл(2-(4'-(2-метоксіетокси)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)карбамат

З використанням загальної процедури F і уведення у взаємодію етил-2-(4-бромфеніл)-2-метилпропаноату і 4-(2-метоксіетокси)фенілборонової кислоти одержують етил-2-(4'-(2-метоксіетокси)[1,1'-біфеніл]-4-іл)-2-метилпропаноат у вигляді не зовсім білої твердої речовини. До розчину отриманої сполуки (3,01 г, 8,78 ммоль) у суміші тетрагідрофуран/етанол/вода, 1:1:1 (об./об./об.; 45 мл) при перемішуванні додають моногідрат гідроксиду літію (1,47 г, 61,4 ммоль). Суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом ночі і потім концентрують. Залишок розчиняють у воді, обробляють 1 н соляною кислотою (65 мл) і екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивають розсолон, сушать (Na₂SO₄) і концентрують і одержують 2-(4'-(2-метоксіетокси)[1,1'-біфеніл]-4-іл)-2-метилпропанову кислоту у вигляді білої твердої речовини (2,75 г, 100 %). Отриману проміжну сполуку і хінуклідин-3-ол уводять у взаємодію відповідно до загальної процедури H, і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвної склоподібної твердої речовини (23 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,62-7,29 (м, 7H), 7,01 (д, J=8,9 Гц, 2H), 4,47-4,37 (м, 1H), 4,17-4,08 (м, 2H), 3,72-3,62 (м, 2H), 3,32 (с, 3H), 3,09-2,25 (м, 6H), 2,05-1,18 (м, 11H) м. ч. ¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 157,9, 154,5, 146,7, 137,4, 132,5, 127,5, 125,7, 125,2, 114,8, 70,4, 70,0, 66,9, 58,2, 55,4, 54,2, 46,9, 45,9, 29,4, 25,3, 24,2, 19,2 м. ч. Чистота по UP-PXMS 100 %, 99,1 % (210 і 254 нм); час утримування 0,87 хв.; (M+H⁺) 439,0.

Приклад 156

(S)-Хінуклідин-3-іл(2-(4'-(2-метоксіетокси)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)карбамат

З використанням загальної процедури H і уведення у взаємодію 2-(4'-(2-метоксіетокси)[1,1'-біфеніл]-4-іл)-2-метилпропанової кислоти (отриманої так, як описано в прикладі 1) і (S)-хінуклідин-3-олу одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвної склоподібної твердої речовини. Дані ЯМР відповідають даним у прикладі 1. Чистота по UP-PXMS 100 %, 100 % (210 і 254 нм); час утримування 0,87 хв.; (M+H⁺) 439,5.

Приклад 157

(R)-1-(2-(4'-(2-Метоксіетокси)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)-3-(3-метилхінуклідин-3-іл)сечовина

З використанням загальної процедури H і уведення у взаємодію 2-(4'-(2-метоксіетокси)[1,1'-біфеніл]-4-іл)-2-метилпропанової кислоти (отриманої так, як описано в прикладі 155) і проміжної сполуки 12 одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР

(400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,57 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,51 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,38 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,01 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,15 (с, 1H), 5,76 (с, 1H), 4,15-4,08 (м, 2H), 3,74-3,64 (м, 2H), 3,32 (с, 3H), 2,74-2,44 (м, 6H), 1,93-1,85 (м, 1H), 1,85-1,73 (м, 1H), 1,67-1,56 (м, 1H), 1,53 (д, J=11,9 Гц, 6H), 1,42-1,31 (м, 1H), 1,29 (с, 2H), 1,29-1,20 (м, 1H) м. ч. ¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 157,9, 156,9, 147,8, 137,2, 132,5, 127,5, 125,6, 125,3, 114,8, 70,4, 66,9, 63,6, 58,2, 53,8, 50,7, 46,2, 46,1, 30,4, 30,3, 29,9, 25,1, 23,0, 22,3 м. ч. Чистота по UP-PXMC 100 %, 99,9 % (210 і 254 нм); час утримування 0,97 хв.; (M+H⁺) 452,4.

Приклад 158

(S)-1-(2-(4'-(2-Метоксіетокси)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)-3-(3-метилхінуклідин-3-іл)сечовина

З використанням загальної процедури Н і введення у взаємодію 2-(4'-(2-метоксіетокси)[1,1'-біфеніл]-4-іл)-2-метилпропанової кислоти (отриманої так, як описано в прикладі 155) і проміжної сполуки 11 одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. Дані ЯМР відповідають даним приклада 3. Чистота по UP-PXMC 100 %, 99,9 % (210 і 254 нм); час утримування 0,97 хв.; (M+H⁺) 452,4.

Приклад 159

1-(3-етилхінуклідин-3-іл)-3-(2-(4'-(2-метоксіетокси)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)сечовина

З використанням загальної процедури Н і введення у взаємодію 2-(4'-(2-метоксіетокси)[1,1'-біфеніл]-4-іл)-2-метилпропанової кислоти (отриманої так, як описано в прикладі 155) і проміжної сполуки 2 одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,56 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,50 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,39 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,01 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,18 (с, 1H), 5,73 (с, 1H), 4,32-3,96 (м, 2H), 3,87-3,63 (м, 2H), 3,32 (с, 3H), 2,75-2,45 (м, 6H), 1,93-1,58 (м, 4H), 1,53 (д, J=16,2 Гц, 7H), 1,42-1,13 (м, 2H), 0,75 (т, J=7,3 Гц, 3H) м. ч. ¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 157,9, 156,8, 147,8, 137,2, 132,5, 127,5, 125,6, 125,3, 114,8, 70,4, 66,9, 62,9, 58,1, 53,7, 53,2, 46,5, 46,3, 30,4, 29,8, 27,8, 27,7, 22,6, 22,3, 8,0 м. ч. Чистота по UP-PXMC 100 %, 99,9 % (210 і 254 нм); час утримування 1,00 хв.; (M+H⁺) 466,4.

Приклад 160

1-(2-(4'-(2-Метоксіетокси)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)-3-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)сечовина

З використанням загальної процедури Н і введення у взаємодію 2-(4'-(2-метоксіетокси)[1,1'-біфеніл]-4-іл)-2-метилпропанової кислоти (отриманої так, як описано в прикладі 155) і проміжної сполуки 5 одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,56 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,50 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,39 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,01 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,22 (шир. с, 1H), 5,72 (шир. с, 1H), 4,20-4,07 (м, 2H), 3,85-3,60 (м, 2H), 3,32 (с, 3H), 2,93-2,66 (м, 6H), 2,11-2,05 (м, 1H), 1,83-1,36 (м, 10H), 1,33-1,19 (м, 4H) м. ч. ¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 157,9, 156,8, 147,8, 137,2, 132,5, 127,5, 125,6, 125,3, 114,8, 70,4, 66,9, 58,2, 57,2, 53,7, 52,8, 48,1, 45,0, 36,2, 30,4, 29,8, 26,2, 24,4, 23,9 м. ч. Чистота по UP-PXMC 100 %, 99,0 % (210 і 254 нм); час утримування 0,98 хв.; (M+H⁺) 466,4.

Приклад 161

N-(2-(4'-(2-Метоксіетокси)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)-1,4-діазабіцикло[3.2.2]нонан-4-карбоксамід

З використанням загальної процедури Н і введення у взаємодію 2-(4'-(2-метоксіетокси)[1,1'-біфеніл]-4-іл)-2-метилпропанової кислоти (отриманої так, як описано в прикладі 155) і проміжної сполуки 6 одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,56 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,49 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,36 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,01 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,12 (с, 1H), 4,19 (с, 1H), 4,12 (дд, J=5,4, 3,8 Гц, 2H), 3,75-3,62 (м, 2H), 3,48 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,32 (с, 3H), 2,96-2,70 (м, 6H), 1,93-1,83 (м, 2H), 1,68-1,40 (м, 8H) м. ч. ¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 157,8, 155,4, 148,1, 136,9, 132,7, 127,5, 125,5, 125,2, 114,8, 70,4, 66,9, 58,1, 57,5, 54,5, 46,6, 46,0, 41,4, 30,2, 27,0 м. ч. Чистота по UP-PXMC 100 %, 100 % (210 і 254 нм); час утримування 0,85 хв.; (M+H⁺) 438,5.

Приклад 162

1-(1-(4'-(2-Метоксіетокси)[1,1'-біфеніл]-4-іл)циклопропіл)-3-(хінуклідин-3-іл)сечовина

Замінюючи етил-2-(4-бромфеніл)-2-метилпропаноат на етил-1-(4-бромфеніл)циклопропанкарбоксилат, використовують послідовність реакцій, описану в прикладі 155, для одержання 1-(4'-(2-метоксіетокси)[1,1'-біфеніл]-4-іл)циклопропанкарбонової кислоти. Отриману проміжну сполуку і хінуклідин-3-амін уводять у взаємодію відповідно до загальної процедури Н, і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,55 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,50 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,18 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,01 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,68 (шир. с, 1H), 5,99 (шир. с, 1H), 4,15-4,09 (м, 2H), 3,75-3,63 (м, 2H), 3,61-3,50 (м, 1H), 3,32 (с, 3H), 3,06 (дд, J=13,6, 9,5 Гц, 1H), 2,73-2,54 (м, 4H), 2,35-2,22 (м, 1H), 1,71-1,40 (м,

4Н), 1,36-1,24 (м, 1Н), 1,21-1,08 (м, 4Н) м. ч. ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO-d_6) δ 157,9, 157,5, 143,4, 136,9, 132,4, 127,5, 125,7, 125,0, 114,8, 70,4, 66,9, 58,2, 56,1, 46,9, 46,3, 46,1, 33,9, 26,1, 25,6, 19,8, 18,6 м. ч. Чистота по УР-РХМС 100 %, 99,9 % (210 і 254 нм); час утримування 0,82 хв.; ($\text{M}+\text{H}^+$) 436,3.

5 Приклад 163

1-(1-(4'-(2-Метоксіетокси)[1,1'-біфеніл]-4-іл)циклопропіл)-3-(3-метилхінуклідин-3-іл)сечовина
З використанням загальної процедури Н і введення у взаємодію 1-(4'-(2-метоксіетокси)[1,1'-біфеніл]-4-іл)циклопропанкарбонової кислоти (отриманої так, як описано в прикладі 162) і проміжної сполуки 1 одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,56 (д, $J=8,8$ Гц, 2Н), 7,51 (д, $J=8,4$ Гц, 2Н), 7,18 (д, $J=8,4$ Гц, 2Н), 7,00 (д, $J=8,8$ Гц, 2Н), 6,63 (с, 1Н), 5,61 (с, 1Н), 4,17-4,06 (м, 2Н), 3,80-3,61 (м, 2Н), 3,32 (с, 3Н), 2,82-2,52 (м, 6Н), 1,99-1,82 (м, 1Н), 1,78-1,54 (м, 2Н), 1,46-1,30 (м, 4Н), 1,19 (м, 1Н), 1,19-1,11 (м, 4Н) м. ч. ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO-d_6) δ 157,9, 157,3, 143,5, 136,9, 132,4, 127,5, 125,7, 124,8, 114,8, 70,4, 66,9, 63,4, 58,2, 50,9, 46,2, 46,0, 33,8, 30,4, 25,0, 23,0, 22,3, 18,8 м. ч. Чистота по УР-РХМС 100 %, 99,9 % (210 і 254 нм); час утримування 0,85 хв.; ($\text{M}+\text{H}^+$) 450,4.

15 Приклад 164

1-(3-етилхінуклідин-3-іл)-3-(1-(4'-(2-метоксіетокси)[1,1'-біфеніл]-4-іл)циклопропіл)сечовина
З використанням загальної процедури Н і введення у взаємодію 1-(4'-(2-метоксіетокси)[1,1'-біфеніл]-4-іл)циклопропанкарбонової кислоти (отриманої так, як описано в прикладі 162) і проміжної сполуки 2 одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,56 (д, $J=8,8$ Гц, 2Н), 7,50 (д, $J=8,4$ Гц, 2Н), 7,19 (д, $J=8,3$ Гц, 2Н), 7,00 (д, $J=8,8$ Гц, 2Н), 6,65 (с, 1Н), 5,57 (с, 1Н), 4,17-4,03 (м, 2Н), 3,77-3,61 (м, 2Н), 3,32 (с, 3Н), 2,77-2,51 (м, 6Н), 1,97-1,83 (м, 2Н), 1,78-1,49 (м, 3Н), 1,43-1,30 (м, 1Н), 1,20 (м, 1Н), 1,20-1,04 (м, 4Н), 0,73 (т, $J=7,2$ Гц, 3Н) м. ч. ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO-d_6) δ 157,9, 157,1, 143,4, 136,9, 132,4, 127,5, 125,7, 124,7, 114,8, 70,4, 66,9, 62,8, 58,2, 53,4, 46,4, 46,3, 33,8, 27,8, 27,7, 22,6, 22,3, 18,9, 7,9 м. ч. Чистота по УР-РХМС 99,9 %, 99,5 % (210 і 254 нм); час утримування 0,89 хв.; ($\text{M}+\text{H}^+$) 464,4.

Приклад 165

1-(1-(4'-(2-Метоксіетокси)[1,1'-біфеніл]-4-іл)циклопропіл)-3-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)сечовина

З використанням загальної процедури Н і введення у взаємодію 1-(4'-(2-метоксіетокси)[1,1'-біфеніл]-4-іл)циклопропанкарбонової кислоти (отриманої так, як описано в прикладі 162) і проміжної сполуки 5 одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,55 (д, $J=8,6$ Гц, 2Н), 7,50 (д, $J=8,2$ Гц, 2Н), 7,20 (д, $J=8,1$ Гц, 2Н), 7,00 (д, $J=8,6$ Гц, 2Н), 6,70 (с, 1Н), 5,56 (с, 1Н), 4,20-4,05 (м, 2Н), 3,72-3,62 (м, 2Н), 3,32 (с, 3Н), 2,94-2,54 (м, 6Н), 2,18-2,06 (м, 1Н), 1,83-1,57 (м, 3Н), 1,57-1,00 (м, 10Н) м. ч. ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO-d_6) δ 157,9, 157,2, 143,5, 136,9, 132,4, 127,5, 125,7, 124,8, 114,8, 70,4, 66,9, 58,2, 57,4, 52,7, 47,9, 45,0, 39,1, 36,4, 33,8, 26,1, 24,4, 24,0, 18,9, 18,7 м. ч. Чистота по УР-РХМС 100 %, 99,3 % (210 і 254 нм); час утримування 0,85 хв.; ($\text{M}+\text{H}^+$) 464,4.

40 Приклад 166

Хінуклідин-3-іл(1-(4'-(2-метоксіетокси)[1,1'-біфеніл]-4-іл)циклопропіл)карбамат

З використанням загальної процедури Н і введення у взаємодію 1-(4'-(2-метоксіетокси)[1,1'-біфеніл]-4-іл)циклопропанкарбонової кислоти (отриманої так, як описано в прикладі 162) і хінуклідин-3-олу одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді склоподібної твердої фіолетової речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,02 (шир. с, 1Н), 7,60-7,46 (м, 4Н), 7,29-7,13 (м, 2Н), 7,01 (д, $J=8,7$ Гц, 2Н), 4,58-4,46 (м, 1Н), 4,17-4,07 (м, 2Н), 3,72-3,61 (м, 2Н), 3,32 (с, 3Н), 3,13-2,89 (м, 1Н), 2,83-2,24 (м, 5Н), 1,84-1,01 (м, 9Н) м. ч. ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO-d_6) δ 157,9, 156,0, 142,4, 137,1, 132,4, 127,5, 125,8, 125,1, 114,8, 70,4, 70,4, 66,9, 58,1, 55,5, 46,9, 46,0, 34,3, 25,3, 24,2, 19,2, 18,1 м. ч. Чистота по УР-РХМС 100 %, 99,9 % (210 і 254 нм); час утримування 0,83 хв.; ($\text{M}+\text{H}^+$) 437,0.

50 Приклад 167

Хінуклідин-3-іл(2-(3'-(2-метоксіетокси)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)карбамат

Замінюючи 4-(2-метоксіетокси)фенілборонову кислоту на 3-(2-метоксіетокси)фенілборонову кислоту, використовують послідовність реакцій, описану в прикладі 155, і одержують 2-(3'-(2-метоксіетокси)[1,1'-біфеніл]-4-іл)-2-метилпропанову кислоту. Отриману проміжну сполуку і хінуклідин-3-ол вводять у взаємодію відповідно до загальної процедури Н, і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді склоподібної безбарвної твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,63-7,31 (м, 6Н), 7,24-7,10 (м, 2Н), 6,92 (дд, $J=8,2$, 1,9 Гц, 1Н), 4,51-4,34 (м, 1Н), 4,21-4,08 (м, 2Н), 3,72-3,64 (м, 2Н), 3,32 (с, 3Н), 3,09-2,26 (м, 5Н), 2,04-1,22 (м, 9Н) м. ч. ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO-d_6) δ 158,9, 154,6, 147,6, 141,5, 137,6, 129,9, 126,3, 125,2, 118,9, 113,2, 112,5,

70,4, 70,0, 66,9, 58,2, 55,4, 54,2, 46,9, 45,9, 29,4, 25,3, 24,2, 19,2 м. ч. Чистота по UP-PXMC 100 %, 100 % (210 і 254 нм); час утримування 0,91 хв.; (M+H⁺) 439,4.

Приклад 168

1-Азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл(2-(3'-(2-метоксіетокси)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)карбамат

З використанням загальної процедури Н і введення у взаємодію 2-(3'-(2-метоксіетокси)[1,1'-біфеніл]-4-іл)-2-метилпропанової кислоти (отриманої так, як описано в прикладі 167) і проміжної сполуки 3 одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді склоподібної твердої речовини бурштинового кольору. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,58 (д, J=8,5 Гц, 2Н), 7,53-7,31 (м, 4Н), 7,24-7,12 (м, 2Н), 6,92 (дд, J=8,2, 1,8 Гц, 1Н), 4,65-4,55 (м, 1Н), 4,26-4,08 (м, 2Н), 3,83-3,60 (м, 2Н), 3,32 (с, 3Н), 3,00-2,45 (м, 6Н), 1,97-1,34 (м, 13Н) м. ч. ¹³С ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 158,9, 154,2, 147,7, 141,5, 137,6, 129,9, 126,3, 125,2, 118,9, 113,2, 112,5, 77,1, 70,4, 66,8, 58,2, 54,1, 51,4, 47,7, 44,6, 33,5, 30,6, 29,6, 24,7, 22,2 м. ч. Чистота по UP-PXMC 100 %, 100 % (210 і 254 нм); час утримування 0,92 хв.; (M+H⁺) 453,4.

Приклад 169

N-(2-(3'-(2-Метоксіетокси)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)-1,4-діазабіцикло[3.2.2]нонан-4-карбоксамід

З використанням загальної процедури Н і введення у взаємодію 2-(3'-(2-метоксіетокси)[1,1'-біфеніл]-4-іл)-2-метилпропанової кислоти (отриманої так, як описано в прикладі 167) і проміжної сполуки 6 одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді не зовсім білої твердої речовини. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,55 (д, J=8,5 Гц, 2Н), 7,44-7,28 (м, 3Н), 7,25-7,09 (м, 2Н), 6,14 (шир. с, 1Н), 4,22-4,12 (м, 3Н), 3,70-3,65 (м, 2Н), 3,52-3,45 (м, 2Н), 3,32 (с, 3Н), 2,95-2,75 (м, 6Н), 1,93-1,82 (м, 2Н), 1,64-1,52 (м, 8Н) м. ч. ¹³С ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 158,9, 155,4, 149,0, 141,7, 137,1, 129,9, 126,1, 125,2, 118,9, 113,1, 112,5, 70,4, 66,8, 58,2, 57,5, 54,5, 46,6, 46,0, 41,5, 30,2, 27,0 м. ч. Чистота по UP-PXMC 100 %, 100 % (210 і 254 нм); час утримування 0,86 хв.; (M+H⁺) 438,4.

Приклад 170

Хінуклідин-3-іл(2-(4'-(2-метоксіетокси)[1,1'-біфеніл]-3-іл)пропан-2-іл)карбамат

Замінюючи етил-2-(4-бромфеніл)-2-метилпропаноат на етил-2-(3-бромфеніл)-2-метилпропаноат, використовують послідовність реакцій, описану в прикладі 155, і одержують 2-(4'-(2-метоксіетокси)[1,1'-біфеніл]-4-іл)-2-метилпропанову кислоту. Отриману проміжну сполуку і хінуклідин-3-ол вводять у взаємодію відповідно до загальної процедури Н, і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтої твердої речовини. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,62-7,20 (м, 7Н), 7,03 (д, J=8,7 Гц, 2Н), 4,48-4,35 (м, 2Н), 4,18-4,08 (м, 2Н), 3,72-3,62 (м, 2Н), 3,32 (с, 3Н), 3,10-2,19 (м, 6Н), 2,10-1,10 (м, 11Н) м. ч. ¹³С ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 158,0, 154,6, 148,8, 139,5, 133,1, 128,5, 127,7, 123,8, 123,2, 122,7, 114,8, 70,4, 69,9, 67,0, 58,2, 55,3, 54,5, 47,0, 45,9, 29,4, 25,3, 24,2, 19,2 м. ч. Чистота по UP-PXMC 97,4 %, 94,6 % (210 і 254 нм); час утримування 0,88 хв.; (M+H⁺) 439,3.

Приклад 171

1-Азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл(2-(4'-(2-метоксіетокси)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)карбамат

З використанням загальної процедури Н і введення у взаємодію 2-(4'-(2-метоксіетокси)[1,1'-біфеніл]-3-іл)-2-метилпропанової кислоти (отриманої так, як описано в прикладі 170) і проміжної сполуки 3 одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді коричнювато-жовтої твердої речовини. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,60-7,19 (м, 7Н), 7,03 (д, J=8,8 Гц, 2Н), 4,66-4,55 (м, 1Н), 4,17-4,09 (м, 2Н), 3,72-3,63 (м, 2Н), 3,32 (с, 3Н), 3,02-2,40 (м, 5Н), 1,98-1,30 (м, 3Н) м. ч. ¹³С ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 158,0, 154,3, 148,9, 139,4, 133,1, 128,5, 127,7, 123,8, 123,2, 122,7, 114,8, 77,0, 70,4, 67,0, 58,2, 54,5, 51,4, 47,6, 44,7, 30,6, 29,9, 24,7, 22,1, 18,6 м. ч. Чистота по UP-PXMC 97,0 %, 93,9 % (210 і 254 нм); час утримування 0,89 хв.; (M+H⁺) 453,3.

Приклад 172

Хінуклідин-3-іл(2-(4'-(3-метоксипропокси)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)карбамат

До розчину 4-йодфенолу (10,05 г, 45,68 ммоль) в ацетонітрилі (100 мл) при перемішуванні додають карбонат калію (6,95 г, 50,2 ммоль) і 1-хлор-3-метоксипропан (6,4 мл, 57,1 ммоль). Суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом ночі і потім концентрують. Залишок розчиняють у воді й екстрагують етилацетатом. Об'єднані екстракти промивають водним розчином бікарбонату натрію, сушать (Na₂SO₄) і концентрують. Сирий матеріал очищають флеш-хроматографією на діоксиді кремнію з використанням елюенту суміші гексан/етилацетат, і одержують 1-йод-4-(3-метоксипропокси)бензол у вигляді безбарвного масла (4,39 г, 33 %). Отриману проміжну сполуку і етил-2-метил-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)пропаноат вводять у взаємодію відповідно до загальної процедури F, і одержують 2-(4'-(3-метоксипропокси)[1,1'-біфеніл]-4-іл)-2-метилпропаноат. До розчину отриманої сполуки (0,693 г, 1,94 ммоль) у суміші тетрагідрофуран/етанол/вода, 1:1:1 (об./об./об.; 10 мл) при

перемішуванні додають моногідрат гідроксиду літію (0,326 г, 7,77 ммоль). Суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом ночі і потім концентрують. Залишок розчиняють у воді, обробляють 1 н соляною кислотою (10 мл) і екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивають розсолон, сушать (Na₂SO₄) і концентрують, і одержують 2-(4'-(3-метоксипропокси)[1,1'-біфеніл]-4-іл)-2-метилпропанову кислоту у вигляді воскоподібної не зовсім білої твердої речовини (0,630 г, 99 %). Отриману проміжну сполуку і хінуклідин-3-ол уводять у взаємодію відповідно до загальної процедури Н, і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді склоподібної безбарвної твердої речовини (62 %). ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,61-7,29 (м, 7H), 7,00 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,47-4,36 (м, 1H), 4,05 (т, J=6,4 Гц, 2H), 3,48 (т, J=6,3 Гц, 2H), 3,26 (с, 3H), 3,10-2,25 (м, 6H), 2,04-1,74 (м, 4H), 1,65-1,23 (м, 9H) м. ч. ¹³С ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 158,0, 154,5, 146,7, 137,4, 132,4, 127,5, 125,7, 125,2, 114,8, 69,9, 68,5, 64,6, 57,9, 55,4, 54,2, 46,9, 46,0, 29,4, 29,0, 25,2, 24,1, 19,2 м. ч. Чистота по UP-PXMC 97,7 %, 98,2 % (210 і 254 нм); час утримування 0,96 хв.; (M+H⁺) 453,5.

Приклад 173

1-(2-(4'-(3-Метоксипропокси)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)-3-(3-метилхінуклідин-3-іл)сечовина

З використанням загальної процедури Н і уведення у взаємодію 2-(4'-(3-метоксипропокси)[1,1'-біфеніл]-4-іл)-2-метилпропанової кислоти (отриманої так, як описано в прикладі 172) і проміжної сполуки 1 одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,56 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,51 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,38 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,00 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,17 (шир. с, 1H), 5,79 (шир. с, 1H), 4,05 (т, J=6,4 Гц, 2H), 3,48 (т, J=6,3 Гц, 2H), 3,26 (с, 3H), 2,74-2,51 (м, 6H), 2,01-1,74 (м, 4H), 1,68-1,45 (м, 7H), 1,44-1,21 (м, 5H) м. ч. ¹³С ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 158,0, 156,9, 147,7, 137,2, 132,4, 127,5, 125,6, 125,3, 114,8, 68,5, 64,6, 63,4, 57,9, 53,8, 50,7, 46,1, 46,0, 30,3, 29,9, 29,0, 25,1, 22,8, 22,2 м. ч. Чистота по UP-PXMC 98,0 %, 98,1 % (210 і 254 нм); час утримування 0,94 хв.; (M+H⁺) 466,5.

Приклад 174

N-(2-(4'-(3-Метоксипропокси)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)-1,4-діазабіцикло[3.2.2]нонан-4-карбоксамід

З використанням загальної процедури Н і уведення у взаємодію 2-(4'-(3-метоксипропокси)[1,1'-біфеніл]-4-іл)-2-метилпропанової кислоти (отриманої так, як описано в прикладі 172) і проміжної сполуки 6 одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. ¹Н ЯМР δ (400 МГц, DMSO-d₆) 7,56 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,49 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,36 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,00 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,11 (с, 1H), 4,22-4,16 (м, 1H), 4,05 (т, J=6,4 Гц, 2H), 3,52-3,44 (м, 6H), 3,26 (с, 3H), 2,96-2,73 (м, 6H), 2,01-1,81 (м, 4H), 1,65-1,48 (д, 8H) м. ч. ¹³С ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 157,9, 155,4, 148,1, 136,9, 132,6, 127,5, 125,5, 125,2, 114,8, 68,5, 64,6, 57,9, 57,5, 54,5, 46,6, 46,0, 41,5, 30,2, 29,0, 27,0 м. ч. Чистота по UP-PXMC 100 %, 100 % (210 і 254 нм); час утримування 0,88 хв.; (M+H⁺) 452,5.

Приклад 175

Хінуклідин-3-іл(2-(4'-(2-метоксіетокси)[1,1'-біфеніл]-3-іл)пропан-2-іл)карбамат
Замінюючи етил-2-(4-бромфеніл)-2-метилпропаноат на етил-1-(4-бромфеніл)циклопропанкарбоксилатат, використовують послідовність реакцій, описану в прикладі 18, і одержують 1-(4'-(3-метоксипропокси)[1,1'-біфеніл]-4-іл)циклопропанкарбонову кислоту. Отриману проміжну сполуку і хінуклідин-3-ол уводять у взаємодію відповідно до загальної процедури Н, і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді склоподібної безбарвної твердої речовини. ¹Н ЯМР (7:3 суміш ротомерів) (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,01 (шир. с, 0,7H), 7,77 (шир. с, 0,3H), 7,59-7,47 (м, 4H), 7,28-7,16 (м, 2H), 6,99 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,57-4,47 (м, 1H), 4,05 (т, J=6,4 Гц, 2H), 3,48 (т, J=6,4 Гц, 2H), 3,25 (с, 3H), 3,18-2,89 (м, 1H), 2,81-2,25 (м, 6H), 2,00-1,03 (м, 7H) м. ч. ¹³С ЯМР (основний ротомер) (100 МГц, DMSO-d₆) δ 158,0, 156,0, 142,4, 137,2, 132,3, 127,5, 125,8, 125,1, 114,8, 70,4, 68,5, 64,6, 57,9, 55,4, 46,9, 45,9, 34,3, 28,9, 25,3, 24,2, 19,2, 18,0 м. ч. Чистота по UP-PXMC 100 %, 100 % (210 і 254 нм); час утримування 0,91 хв.; (M+H⁺) 451,6.

Приклад 176

1-(1-(4'-(3-Метоксипропокси)[1,1'-біфеніл]-4-іл)циклопропіл)-3-(3-метилхінуклідин-3-іл)сечовина

З використанням загальної процедури Н і уведення у взаємодію 1-(4'-(3-метоксипропокси)[1,1'-біфеніл]-4-іл)циклопропанкарбонової кислоти (отриманої так, як описано в прикладі 175) і проміжної сполуки 1 одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді не зовсім білої твердої речовини. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,55 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,50 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,18 (д, J=8,4 Гц, 2H), 6,99 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,63 (шир. с, 1H), 5,62 (шир. с, 1H), 4,05 (т, J=6,3 Гц, 2H), 3,48 (т, J=6,3 Гц, 2H), 3,25 (с, 3H), 2,77-2,52 (м, 6H), 2,00-1,88 (м, 3H), 1,76-1,55 (м,

2H), 1,43-1,07 (м, 9H) м. ч. ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO- d_6) δ 158,0, 157,3, 143,5, 136,9, 132,3, 127,4, 125,7, 124,8, 114,8, 68,5, 64,6, 63,4, 57,9, 50,9, 46,2, 46,0, 33,8, 30,4, 29,0, 25,0, 22,9, 22,3, 18,8 м. ч. Чистота по UР-РХМС 97,6 %, 98,2 % (210 і 254 нм); час утримування 0,87 хв.; (M+H $^+$) 464,6.

5 Приклад 177

1-(1-(4'-(3-Метоксипропокси)[1,1'-біфеніл]-4-іл)циклопропіл)-3-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)сечовина

3 Використанням загальної процедури Н і введення у взаємодію 1-(4'-(3-метоксипропокси)[1,1'-біфеніл]-4-іл)циклопропанкарбонової кислоти (отриманої так, як описано в прикладі 175) і проміжної сполуки 5 одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді не зовсім білої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,55 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,50 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,20 (д, J=8,3 Гц, 2H), 6,99 (д, J=8,6 Гц, 2H), 6,69 (шир. с, 1H), 5,56 (шир. с, 1H), 4,05 (т, J=6,3 Гц, 2H), 3,48 (т, J=6,3 Гц, 2H), 3,25 (с, 3H), 2,87-2,52 (м, 6H), 2,16-2,09 (м, 1H), 2,0-1,91 (м, 2H), 1,80-1,60 (м, 3H), 1,55-1,88 (м, 10H) м. ч. ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO- d_6) δ 158,0, 157,2, 143,4, 136,9, 132,3, 127,5, 125,7, 124,8, 114,8, 68,5, 64,6, 57,9, 57,4, 52,8, 45,0, 36,3, 33,9, 29,0, 26,1, 24,4, 23,9, 18,9, 18,7 м. ч. Чистота по UР-РХМС 98,0 %, 98,3 % (210 і 254 нм); час утримування 0,87 хв.; (M+H $^+$) 478,6.

Приклад 178

20 1-Азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл(1-(4'-(3-метоксипропокси)[1,1'-біфеніл]-4-іл)циклопропіл)карбамат

3 Використанням загальної процедури Н і введення у взаємодію 1-(4'-(3-метоксипропокси)[1,1'-біфеніл]-4-іл)циклопропанкарбонової кислоти (отриманої так, як описано в прикладі 175) і проміжної сполуки 3 одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді склоподібної безбарвної твердої речовини. ^1H ЯМР (3:1 суміш ротомерів) (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,96 (шир. с, 0,75H), 7,71 (шир. с, 0,25H), 7,27-7,15 (м, 2H), 6,99 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,75-4,68 (м, 1H), 4,05 (т, J=6,3 Гц, 2H), 3,48 (т, J=6,3 Гц, 2H), 3,25 (с, 3H), 3,00-2,58 (м, 6H), 2,01-1,39 (м, 9H), 1,20-1,08 (м, 4H) м. ч. ^{13}C ЯМР (основний ротомер) (100 МГц, DMSO- d_6) δ 158,0, 155,6, 142,4, 137,2, 132,3, 127,5, 125,8, 125,2, 114,8, 77,4, 68,5, 64,6, 57,9, 51,4, 47,7, 44,5, 34,3, 33,5, 30,5, 24,6, 22,0, 18,0 м. ч. Чистота по UР-РХМС 100 %, 100 % (210 і 254 нм); час утримування 0,92 хв.; (M+H $^+$) 465,6.

Приклад 179

Хінуклідин-3-іл(2-(4'-(2-(1H-піразол-1-іл)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)карбамат

3 Використанням загальної процедури F і введення у взаємодію етил-2-метил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborолан-2-іл)феніл)пропаноату і 1-(2-(4-бромфеноксі)етил)піразолу одержують етил-2-(4'-(2-(1H-піразол-1-іл)етокси)[1,1'-біфеніл]-4-іл)-2-метилпропаноат у вигляді жовтого масла. До розчину отриманої сполуки (3,09 г, 8,16 ммоль) у суміші тетрагідрофуран/етанол/вода, 1:1:1 (об./об./об.; 40 мл) при перемішуванні додають моногідрат гідроксиду літію (1,37 г, 57,1 ммоль). Суміш залишають на 6 діб і потім концентрують. Залишок розчиняють у воді і промивають діетиловим ефіром. Потім водний шар обробляють 1 н соляною кислотою (57 мл) і екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні шари сушать (Na $_2$ SO $_4$) і концентрують. Отриману тверду речовину розтирають у діетиловому ефірі й одержують 2-(4'-(2-(1H-піразол-1-іл)етокси)[1,1'-біфеніл]-4-іл)-2-метилпропанову кислоту у вигляді жовтувато-коричневої твердої речовини (1,18 г, 41 %). Отриману проміжну сполуку і хінуклідин-3-ол уводять у взаємодію відповідно до загальної процедури Н, і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,79 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,62-7,27 (м, 8H), 6,98 (д, J=8,7 Гц, 2H), 6,25 (т, J=2,1 Гц, 1H), 4,51 (т, J=5,3 Гц, 2H), 4,46-4,31 (м, 3H), 3,10-2,20 (м, 6H), 2,14-1,11 (м, 11H) м. ч. ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO- d_6) δ 157,5, 154,5, 146,8, 138,8, 137,3, 132,8, 130,5, 127,6, 125,7, 125,2, 115,0, 105,1, 70,0, 66,6, 55,4, 54,2, 50,6, 46,9, 45,9, 29,4, 25,2, 24,2, 19,2 м. ч. Чистота по UР-РХМС 100 %, 99,5 % (210 і 254 нм); час утримування 1,00 хв.; (M+H $^+$) 475,4.

Приклад 180

1-(2-(4'-(2-(1H-піразол-1-іл)етокси)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)-3-(3-метилхінуклідин-3-іл)сечовина

3 Використанням загальної процедури Н і введення у взаємодію 2-(4'-(2-(1H-піразол-1-іл)етокси)[1,1'-біфеніл]-4-іл)-2-метилпропанової кислоти (отриманої так, як описано в прикладі 179) і проміжної сполуки 1 одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,79 (дд, J=2,2, 0,5 Гц, 1H), 7,55 (д, J=8,9 Гц, 2H), 7,50 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,38 (д, J=8,5 Гц, 2H), 6,98 (д, J=8,9 Гц, 2H), 6,25 (т, J=2,2 Гц, 1H), 6,15 (с, 1H), 5,76 (с, 1H), 4,51 (т, J=5,3 Гц, 2H), 4,37 (т, J=5,3 Гц, 2H), 2,71-2,46 (м, 6H), 1,91-1,84 (м, 1H), 1,84-1,72 (м, 1H), 1,65-1,45 (м, 7H), 1,43-1,19 (м, 5H) м. ч. ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO- d_6) δ 157,5, 156,9,

147,8, 138,8, 137,1, 132,8, 130,5, 127,5, 125,6, 125,3, 115,0, 105,1, 66,6, 63,5, 53,8, 50,7, 50,6, 46,2, 46,1, 30,4, 30,3, 29,9, 25,1, 23,0, 22,3 м. ч. Чистота по UP-PXMC 100 %, 99,9 % (210 і 254 нм); час утримування 0,99 хв.; (M+H⁺) 488,4.

Приклад 181

5 1-(2-(4'-(2-(1H-піразол-1-іл)етокси)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)-3-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]-4-ил)сечовина

З використанням загальної процедури Н і уведення у взаємодію 2-(4'-(2-(1H-піразол-1-іл)етокси)[1,1'-біфеніл]-4-іл)-2-метилпропанової кислоти (отриманої так, як описано в прикладі 179) і проміжної сполуки 5 одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,79 (дд, J=2,2, 0,5 Гц, 1H), 7,58-7,33 (м, 6H), 6,98 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,25 (т, J=2,2 Гц, 1H), 6,21 (с, 1H), 5,72 (шир. с, 1H), 4,51 (т, J=5,3 Гц, 2H), 4,37 (т, J=5,3 Гц, 2H), 2,91-2,58 (м, 6H), 2,11-2,01 (с, 1H), 1,83-1,14 (м, 15H) м. ч. ¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 157,5, 156,8, 147,9, 138,8, 137,1, 132,9, 130,5, 127,6, 125,6, 125,3, 115,0, 105,1, 66,6, 57,2, 53,7, 52,8, 50,6, 48,1, 45,0, 36,2, 30,4, 29,7, 26,2, 24,5, 24,0 м. ч. Чистота по UP-PXMC 100 %, 98,8 % (210 і 254 нм); час утримування 0,99 хв.; (M+H⁺) 502,4.

Приклад 182

Хінуклідин-3-іл(2-(4'-(2-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)етокси)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)карбамат

До розчину 2-(4-бромфеноксі)етанолу (10,60 г, 48,8 ммоль) і триетиламіну (10,2 мл, 73,2 ммоль) у метиленхлориді (100 мл) при перемішуванні й охолодженні (0 °C) додають по краплях метансульфонілхлорид (5,7 мл, 73,2 ммоль). Суміш нагрівають до кімнатної температури і потім перемішують протягом ночі. Реакційний розчин розбавляють метиленхлоридом і промивають водним розчином бікарбонату натрію. Органічний шар сушать (Na₂SO₄) і концентрують, і одержують сирий 2-(4-бромфеноксі)етилметансульфонат у вигляді жовтої твердої речовини. До розчину отриманого матеріалу в диметилсульфоксиді (50 мл) при перемішуванні додають азид натрію (3,81 г, 58,6 ммоль). Суміш залишають на 3 доби і потім розбавляють водою й екстрагують етилацетатом. Органічний шар промивають водою і розсолон, сушать (Na₂SO₄) і потім концентрують. Сирий матеріал очищають флеш-хроматографією на діоксиді кремнію з використанням елюенту суміші гексан/етилацетат, і одержують 1-(2-азидоетокси)-4-бензол у вигляді безбарвного масла (8,66 г, всього 73 %). Отриману проміжну сполуку (2,24 г, 9,25 ммоль) об'єднують з етинілтриметилсиланом (6,4 мл, 46 ммоль), пентагідратом сульфату міді(II) (0,232 г, 0,929 ммоль), аскорбатом натрію (0,735 г, 3,71 ммоль), N,N-диметилформамідом (30 мл) і водою (3 мл). Суміш нагрівають у мікрохвильовому реакторі (110 °C) при перемішуванні протягом 90 хвилин. Реакційну суміш фільтрують через шар целіту, який потім промивають етилацетатом. Об'єднаний фільтрат промивають водою, водним розчином бікарбонату натрію і розсолон і потім сушать (Na₂SO₄) і концентрують. Сиру речовину очищають флеш-хроматографією на діоксиді кремнію з використанням елюенту суміші гексан/етилацетат, і одержують суміш 1-(2-(4-бромфеноксі)етил)-1H-1,2,3-триазолу і 1-(2-(4-бромфеноксі)етил)-4-(триметилсиліл)-1H-1,2,3-триазолу (відношення ~70/30). Отриманий матеріал розчиняють у тетрагідрофурані (25 мл) і обробляють 1 М розчином фториду тетрабутиламонію в тетрагідрофурані (3,1 мл). Реакційну суміш перемішують протягом ночі, концентрують, залишок очищають флеш-хроматографією на діоксиді кремнію з використанням елюенту суміші гексан/етилацетат, і одержують чистий 1-(2-(4-бромфеноксі)етил)-1H-1,2,3-триазол у вигляді білої твердої речовини (1,81 г, всього 73 %). Отриманий продукт і етил-2-метил-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)пропаноат уводять у взаємодію відповідно до загальної процедури F, і одержують етил-2-(4'-(2-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)етокси)[1,1'-біфеніл]-4-іл)-2-метилпропаноат. До розчину отриманої сполуки (1,83 г, 4,83 ммоль) у суміші тетрагідрофуран/етанол/вода, 1:1:1 (об./об./об.; 20 мл) при перемішуванні додають гідроксид літію (0,809 г, 33,8 ммоль). Після кип'ятіння зі зворотним холодильником протягом ночі реакційну суміш розбавляють водою, промивають діетиловим ефіром і обробляють 1 н соляною кислотою (33 мл). Потім суміш екстрагують сумішшю хлороформ/ізопропанол, 5:1 (об./об.), і об'єднані органічні шари сушать (Na₂SO₄) і концентрують. Отриману тверду речовину розтирають у діетиловому ефірі й одержують 2-(4'-(2-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)етокси)[1,1'-біфеніл]-4-іл)-2-метилпропанову кислоту у вигляді не зовсім білої твердої речовини (1,16 г, 69 %). Отриману проміжну сполуку і хінуклідин-3-ол уводять у взаємодію відповідно до загальної процедури Н, і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,21 (д, J=0,9 Гц, 1H), 7,75 (д, J=0,8 Гц, 1H), 7,63-7,26 (м, 7H), 7,00 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,81 (т, J=5,1 Гц, 2H), 4,49-4,35 (м, 3H), 3,31 (с, 3H), 3,10-2,19 (м, 6H), 2,10-1,12 (м, 11H) м. ч. ¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 157,3, 154,5, 146,8, 137,3, 133,3, 133,0, 127,6, 125,8, 125,3, 125,2, 115,0, 69,9, 66,3, 55,4, 54,2, 48,8, 46,9, 45,9, 29,4, 25,3, 24,2, 19,2, м. ч. Чистота по UP-PXMC 100 %, 98,9 % (210 і 254 нм); час утримування 0,97 хв.; (M+H⁺)

476,4.

Приклад 183

1-(2-(4'-(2-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)етокси)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)-3-(3-метилхінуклідин-3-іл)сечовина

З використанням загальної процедури Н і введення у взаємодію 2-(4'-(2-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)етокси)[1,1'-біфеніл]-4-іл)-2-метилпропанової кислоти (отриманої так, як описано в прикладі 182) і проміжної сполуки 1 одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,21 (д, J=0,9 Гц, 1H), 7,75 (д, J=0,8 Гц, 1H), 7,56 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,50 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,38 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,00 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,16 (шир. с, 1H), 5,77 (шир. с, 1H), 4,80 (т, J=5,1 Гц, 2H), 4,45 (т, J=5,2 Гц, 2H), 2,72-2,47 (м, 6H), 1,91-1,73 (м, 2H), 1,66-1,44 (м, 7H), 1,43-1,20 (м, 5H) м. ч. ¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 157,3, 156,9, 147,9, 137,0, 133,3, 133,0, 127,6, 125,6, 125,3, 115,0, 66,3, 63,5, 53,8, 50,7, 48,8, 46,2, 46,0, 30,4, 30,3, 29,9, 25,1, 22,9, 22,2 м. ч. Чистота по UP-PXMC 100 %, 99,9 % (210 і 254 нм); час утримування 0,95 хв.; (M+H⁺) 489,4.

Приклад 184

1-(2-(4'-(2-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)етокси)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)-3-(3-етилхінуклідин-3-іл)сечовина

З використанням загальної процедури Н і введення у взаємодію 2-(4'-(2-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)етокси)[1,1'-біфеніл]-4-іл)-2-метилпропанової кислоти (отриманої так, як описано в прикладі 182) і проміжної сполуки 2 одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,21 (д, J=0,8 Гц, 1H), 7,75 (д, J=0,7 Гц, 1H), 7,56 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,50 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,39 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,00 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,19 (шир. с, 1H), 5,73 (шир. с, 1H), 4,81 (т, J=5,1 Гц, 2H), 4,45 (т, J=5,1 Гц, 2H), 2,83-2,42 (м, 6H), 1,91-1,41 (м, 11H), 1,41-1,20 (м, 2H), 0,74 (т, J=7,3 Гц, 3H) м. ч. ¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 157,3, 156,8, 147,9, 137,1, 133,3, 133,0, 127,6, 125,6, 125,3, 115,0, 66,3, 62,8, 53,7, 53,2, 48,8, 46,4, 46,3, 30,4, 29,8, 27,8, 27,7, 22,6, 22,3, 8,0 м. ч. Чистота по UP-PXMC 100 %, 99,9 % (210 і 254 нм); час утримування 0,99 хв.; (M+H⁺) 503,4.

Приклад 185

1-(2-(4'-(2-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)етокси)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)-3-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)сечовина

З використанням загальної процедури Н і введення у взаємодію 2-(4'-(2-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)етокси)[1,1'-біфеніл]-4-іл)-2-метилпропанової кислоти (отриманої так, як описано в прикладі 182) і проміжної сполуки 5 одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,21 (д, J=0,9 Гц, 1H), 7,75 (д, J=0,9 Гц, 1H), 7,56 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,49 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,39 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,00 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,23 (шир. с, 1H), 5,74 (шир. с, 1H), 4,80 (т, J=5,1 Гц, 2H), 4,45 (т, J=5,2 Гц, 2H), 2,90-2,61 (м, 6H), 2,11-2,03 (с, 1H), 1,83-1,35 (м, 11H), 1,33-1,16 (м, 4H) м. ч. ¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 157,3, 156,8, 147,9, 137,1, 133,3, 133,1, 127,6, 125,6, 125,4, 125,3, 115,0, 66,3, 57,2, 53,7, 52,8, 48,8, 48,1, 45,0, 36,2, 30,4, 29,8, 26,2, 24,5, 24,0 м. ч. Чистота по UP-PXMC 100 %, 99,9 % (210 і 254 нм); час утримування 0,96 хв.; (M+H⁺) 503,4.

Приклад 186

Хінуклідин-3-іл(2-(4'-(2-метоксіетокси)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)карбамат

Замінюючи 3-(4-бромфенокси)пропан-1-ол на 2-(4-бромфенокси)етанол, використовують послідовність реакцій, описану в прикладі 182, і одержують 2-(4'-(3-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)пропокси)[1,1'-біфеніл]-4-іл)-2-метилпропанову кислоту. Отриману проміжну сполуку і хінуклідин-3-ол уводять у взаємодію відповідно до загальної процедури Н, і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді склоподібної безбарвної твердої речовини. Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,17 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,64-7,24 (м, 7H), 6,99 (д, J=8,7 Гц, 2H), 4,57 (т, J=7,0 Гц, 2H), 4,48-4,32 (м, 1H), 4,01 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,12-2,19 (м, 8H), 2,08-1,13 (м, 11H) м. ч. ¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 157,8, 137,4, 133,2, 132,6, 127,6, 125,7, 125,2, 124,8, 114,9, 70,0, 64,5, 55,4, 54,2, 46,9, 46,3, 45,9, 29,5, 29,4, 25,2, 24,2, 19,2 м. ч. Чистота по UP-PXMC 96,5 %, 100 % (210 і 254 нм); час утримування 0,81 хв.; (M+H⁺) 490,5.

Приклад 187

1-Азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл(2-(4'-(3-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)пропокси)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)карбамат

З використанням загальної процедури Н і введення у взаємодію 2-(4'-(3-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)пропокси)[1,1'-біфеніл]-4-іл)-2-метилпропанової кислоти (отриманої так, як описано в прикладі 186) і проміжної сполуки 3 одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,17 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,64-7,26 (м, 7H), 6,99 (д, J=8,6 Гц, 2H), 4,67-4,50 (м, 3H), 4,01 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,03-2,18 (м, 8H), 2,00-1,28 (м, 13H) м.

ч. ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO-d_6) δ 157,8, 154,2, 146,8, 137,4, 133,2, 132,6, 127,6, 125,7, 125,2, 124,8, 114,9, 77,1, 64,5, 54,1, 51,5, 47,7, 46,3, 44,6, 33,5, 30,6, 29,6, 29,5, 24,7, 22,2 м. ч. Чистота по UP-PXMC 100 %, 100 % (210 і 254 нм); час утримування 0,82 хв.; $(\text{M}+\text{H}^+)$ 504,5.

Приклад 188

5 N-(2-(4'-(3-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)пропокси)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)-1,4-діазабіцикло[3.2.2]нонан-4-карбоксамід

З використанням загальної процедури Н і введення у взаємодію 2-(4'-(3-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)пропокси)[1,1'-біфеніл]-4-іл)-2-метилпропанової кислоти (отриманої так, як описано в прикладі 186) і проміжної сполуки 6 одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,17 (д, J=0,9 Гц, 1H), 7,73 (д, J=0,9 Гц, 1H), 7,56 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,49 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,36 (д, J=8,5 Гц, 2H), 6,99 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,11 (с, 1H), 4,57 (т, J=7,0 Гц, 2H), 4,22-4,16 (м, 1H), 4,01 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,48 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,02-2,71 (м, 6H), 2,30 (квин., J=6,5 Гц, 2H), 1,94-1,82 (м, 2H), 1,64-1,50 (м, 8H) м. ч. ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO-d_6) δ 157,7, 155,4, 148,1, 136,8, 133,2, 132,8, 127,5, 125,5, 125,2, 124,8, 114,9, 64,5, 57,5, 54,5, 46,6, 46,3, 46,0, 41,4, 30,2, 29,5, 27,0 м. ч. Чистота по UP-PXMC 97,4 %, 99,3 % (210 і 254 нм); час утримування 0,75 хв.; $(\text{M}+\text{H}^+)$ 489,5.

Приклад 189

Хінуклідин-3-іл(2-(4'-(3-ціанопропокси)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)карбамат

До розчину 4-бромфенолу (17,1 г, 98,8 ммоль) в ацетонітрилі (150 мл) при перемішуванні додають 1-бромбутилнітрil (12,3 мл, 124 ммоль) і карбонат калію (15,0 г, 109 ммоль). Суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом ночі, охолоджують і концентрують. Залишок розчиняють у воді й екстрагують етилацетатом. Об'єднані екстракти сушать (Na_2SO_4) і концентрують, сирий матеріал очищають флеш-хроматографією на діоксиді кремнію з використанням елюенту суміші гексан/етилацетат, і одержують 4-(4-бромфенокси)бутаннітрil у вигляді білої твердої речовини (20,8 г, 88 %). До розчину отриманого продукту в N,N-диметилформиді (100 мл) при перемішуванні додають біс(пінаколато)дибор (4,60 г, 18,1 ммоль), ацетат калію (7,41 г, 75,5 ммоль) і комплекс [1,1'-біс(трифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) з дихлорметаном (0,616 г, 1,04 ммоль). Суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом ночі і потім концентрують. Залишок розчиняють у етилацетаті і промивають водою і розсоллом. Органічний шар сушать (Na_2SO_4) і концентрують, сирий продукт очищають флеш-хроматографією на діоксиді кремнію з використанням елюенту суміші гексан/етилацетат, і одержують 4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенокси)бутаннітрil у вигляді білої твердої речовини (3,43 г, 79 %). Отриманий продукт і хінуклідин-3-іл(2-(4-бромфеніл)пропан-2-іл)карбамат (отриманий взаємодією хінуклідин-3-олу і 2-(4-бромфеніл)пропан-2-аміну з використанням загальної процедури Н) вводять у взаємодію відповідно до загальної процедури F, і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,67-7,26 (м, 7H), 7,02 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,50-4,33 (м, 1H), 4,08 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,14-2,18 (м, 8H), 2,04 (квин., J=6,7 Гц, 2H), 1,94-1,70 (м, 11H) м. ч. ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO-d_6) δ 157,7, 154,5, 146,8, 137,4, 132,7, 127,6, 125,7, 125,2, 120,2, 114,9, 70,0, 65,8, 55,4, 54,2, 46,9, 45,9, 29,4, 25,3, 24,7, 24,2, 19,2, 13,4 м. ч. Чистота по UP-PXMC 100 %, 98,9 % (210 і 254 нм); час утримування 0,88 хв.; $(\text{M}+\text{H}^+)$ 448,6.

Приклад 190

Хінуклідин-3-іл(2-(4'-(ціанометокси)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)карбамат

З використанням загальної процедури F і введення у взаємодію хінуклідин-3-іл(2-(4-бромфеніл)пропан-2-іл)карбамату (отриманого взаємодією хінуклідин-3-олу і 2-(4-бромфеніл)пропан-2-аміну з використанням загальної процедури Н) і 4-(ціанометокси)фенілборонової кислоти одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини блідо-бурштинового кольору. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,65 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,60-7,31 (м, 5H), 7,15 (д, J=8,9 Гц, 2H), 5,21 (с, 2H), 4,53-4,30 (м, 1H), 3,18-2,19 (м, 6H), 2,05-1,18 (м, 11H) м. ч. ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO-d_6) δ 155,8, 154,6, 147,2, 137,2, 134,4, 127,8, 126,0, 125,3, 116,7, 115,3, 70,0, 55,4, 54,2, 53,5, 46,9, 45,9, 29,4, 25,2, 24,2, 19,2 м. ч. Чистота по UP-PXMC 100 %, 100 % (210 і 254 нм); час утримування 0,85 хв.; $(\text{M}+\text{H}^+)$ 420,3.

Приклад 191

Хінуклідин-3-іл(2-(4'-(3-метилоксетан-3-іл)метокси)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)карбамат

До розчину 4-бромфенолу (3,61 г, 20,8 ммоль) у N,N-диметилформаміді (100 мл) при перемішуванні додають гідрид натрію (60 % дисперсія в мінеральному маслі; 0,917 г, 22,9 ммоль). Через 30 хвилин додають 3-(хлорметил)-3-метилоксетан. Реакційну суміш нагрівають при 80 °C протягом ночі і потім концентрують. Залишок розчиняють у етилацетаті і промивають водою і розсоллом. Органічний шар сушать (Na_2SO_4) і концентрують, сирий продукт очищають флеш-хроматографією на діоксиді кремнію з використанням елюенту суміші гексан/етилацетат,

і одержують 3-((4-бромфенокс)метил)-3-метилоксетан у вигляді безбарвного масла (4,64 г, 87 %). Отриманий продукт і етил-2-метил-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)пропаноат уводять у взаємодію відповідно до загальної процедури F, і одержують етил-2-метил-2-(4'-((3-метилоксетан-3-іл)метокси)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропаноат. До розчину отриманої сполуки (1,37 г, 3,72 ммоль) у суміші тетрагідрофуран/етанол/вода, 1:1:1 (об./об./об.; 20 мл) при перемішуванні додають моногідрат гідроксиду літію (0,780 г, 18,6 ммоль). Після кип'ятіння зі зворотним холодильником протягом ночі реакційну суміш розбавляють водою, промивають діетиловим ефіром і обробляють 1 н соляною кислотою (20 мл). Потім суміш екстрагують етилацетатом, об'єднані органічні шари сушать (Na_2SO_4) і концентрують, і одержують 2-метил-2-(4'-((3-метилоксетан-3-іл)метокси)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропанову кислоту у вигляді не зовсім білої твердої речовини (1,20 г, 95 %). Отриману проміжну сполуку і хінуклідин-3-ол уводять у взаємодію відповідно до загальної процедури H, і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,64-7,29 (м, 7H), 7,06 (д, J=8,9 Гц, 2H), 4,51 (д, J=5,7 Гц, 2H), 4,46-4,35 (м, 1H), 4,32 (д, J=5,8 Гц, 2H), 4,09 (с, 2H), 3,15-2,35 (м, 6H), 2,06-1,21 (с, 14H) м. ч. ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO-d_6) δ 158,3, 154,6, 146,6, 137,4, 132,6, 127,5, 125,7, 125,2, 115,0, 78,6, 72,6, 70,0, 55,4, 54,2, 46,9, 45,9, 39,0, 29,4, 25,3, 24,2, 21,0, 19,2 м. ч. Чистота по UP-PXMC 100 %, 100 % (210 і 254 нм); час утримування 0,93 хв.; ($\text{M}+\text{H}^+$) 465,4.

Приклад 192

1-Азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл(2-(4'-((3-метилоксетан-3-іл)метокси)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)карбамат

З використанням загальної процедури H і введення у взаємодію 2-метил-2-(4'-((3-метилоксетан-3-іл)метокси)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропанової кислоти (отриманої так, як описано в прикладі 191) і проміжної сполуки 3 одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини блідо-бурштинового кольору. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,58 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,53 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,47 (шир. с, 1H), 7,37 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,06 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,66-4,54 (м, 1H), 4,51 (д, J=5,7 Гц, 2H), 4,32 (д, J=5,8 Гц, 2H), 4,09 (с, 2H), 3,09-2,55 (м, 6H), 1,98-1,28 (м, 16H) м. ч. ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO-d_6) δ 158,3, 154,1, 146,8, 137,3, 132,7, 127,5, 125,7, 125,2, 115,0, 78,6, 77,1, 72,6, 54,1, 51,4, 47,7, 44,6, 39,0, 33,5, 30,6, 29,6, 24,7, 22,2, 21,0 м. ч. Чистота по UP-PXMC 100 %, 100 % (210 і 254 нм); час утримування 0,94 хв.; ($\text{M}+\text{H}^+$) 479,4.

Приклад 193

N-(2-(4'-((3-метилоксетан-3-іл)метокси)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)-1,4-діазабіцикло[3.2.2]нонан-4-карбоксамід

З використанням загальної процедури H і введення у взаємодію 2-метил-2-(4'-((3-метилоксетан-3-іл)метокси)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропанової кислоти (отриманої так, як описано в прикладі 191) і проміжної сполуки 6 одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини блідо-бурштинового кольору. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,58 (д, J=8,7 Гц, 2H), 7,50 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,36 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,05 (д, J=8,7 Гц, 2H), 6,12 (с, 1H), 4,51 (д, J=5,7 Гц, 2H), 4,32 (д, J=5,8 Гц, 2H), 4,23-4,15 (м, 1H), 4,08 (с, 2H), 3,49 (т, J=5,5 Гц, 2H), 3,01-2,60 (м, 6H), 1,94-1,80 (м, 2H), 1,66-1,47 (м, 8H), 1,38 (с, 3H) м. ч. ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO-d_6) δ 158,2, 155,4, 148,1, 136,8, 132,8, 127,5, 125,5, 125,2, 115,0, 78,6, 72,6, 57,5, 54,5, 46,6, 46,0, 41,5, 39,0, 30,2, 27,0, 21,0 м. ч. Чистота по UP-PXMC 100 %, 100 % (210 і 254 нм); час утримування 0,88 хв.; ($\text{M}+\text{H}^+$) 464,4.

Приклад 194

Хінуклідин-3-іл(2-(4'-(2-(оксетан-3-іл)етокси)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)карбамат

До розчину 2-(оксетан-3-іл)етанолу (4,07 г, 39,9 ммоль) у метиленхлориді (200 мл) при перемішуванні додають триетиламін (5,8 мл, 41,6 ммоль) і п-толуолсульфонілхлорид (8,36 г, 43,8 ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом ночі і потім промивають 0,2 н соляною кислотою і водним розчином бікарбонату натрію. Органічний шар сушать (Na_2SO_4) і концентрують, отриманий сирий продукт очищають флеш-хроматографією на діоксиді кремнію з використанням елюенту суміші гексан/етилацетат, і одержують 2-(оксетан-3-іл)етил-4-метилбензолсульфонат у вигляді безбарвного масла (6,65 г, всего 65 %). До розчину отриманого продукту (3,00 г, 11,7 ммоль) в ацетоні (45 мл) при перемішуванні додають 4-бромфенол (1,69 г, 9,77 ммоль) і карбонат калію (1,69 г, 12,2 ммоль). Реакційну суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом ночі, охолоджують і фільтрують. Фільтрат концентрують на діоксиді кремнію і піддають флеш-хроматографії на діоксиді кремнію з використанням елюенту суміші гексан/етилацетат, і одержують 3-(2-(4-бромфенокс)етил)оксетан у вигляді білої твердої речовини (2,43 г, 97 %). Отриманий продукт і етил-2-метил-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)пропаноат уводять у взаємодію відповідно до загальної процедури F, і одержують етил-2-метил-2-(4'-(2-(оксетан-3-іл)етокси)[1,1'-біфеніл]-4-

іл)пропаноат. До розчину отриманої сполуки (1,32 г, 3,58 ммоль) у суміші тетрагідрофуран/етанол/вода, 1:1:1 (об./об./об.; 25 мл) при перемішуванні додають моногідрат гідроксиду літію (0,752 г, 17,9 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі реакційну суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 4 годин. У цей час суміш концентрують, і залишок розчиняють у воді. Розчин промивають діетиловим ефіром і потім обробляють 1 н соляною кислотою (20 мл). Суміш екстрагують етилацетатом, об'єднані органічні шари сушать (Na_2SO_4) і концентрують, і одержують 2-метил-2-(4'-(2-(оксетан-3-іл)етокси)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропанову кислоту у вигляді не зовсім білої твердої речовини (1,18 г, 97 %). Отриману проміжну сполуку і хінуклідин-3-ол уводять у взаємодію відповідно до загальної процедури Н, і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини блідо-бурштинового кольору. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,63-7,28 (м, 7H), 6,97 (д, J=8,9 Гц, 2H), 4,67 (дд, J=7,9, 5,9 Гц, 2H), 4,47-4,32 (м, 3H), 3,97 (т, J=6,3 Гц, 2H), 3,21-3,07 (м, 1H), 3,07-2,18 (м, 6H), 2,15-1,12 (м, 13H) м. ч. ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO-d_6) δ 157,9, 154,5, 146,7, 137,4, 132,4, 127,5, 125,7, 125,2, 114,8, 76,2, 70,0, 65,9, 55,4, 54,2, 46,9, 45,9, 32,6, 32,4, 29,4, 25,3, 24,2, 19,2 м. ч. Чистота по UP-PXMC 100 %, 99,6 % (210 і 254 нм); час утримування 0,93 хв.; ($\text{M}+\text{H}^+$) 465.

Приклад 195

1-Азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл(2-(4'-(2-(оксетан-3-іл)етокси)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)карбамат

З використанням загальної процедури Н і введення у взаємодію 2-метил-2-(4'-(2-(оксетан-3-іл)етокси)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропанової кислоти (отриманої так, як описано в прикладі 194) і проміжної сполуки 3 одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини блідо-бурштинового кольору. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,61-7,26 (м, 7H), 6,97 (д, J=8,7 Гц, 2H), 4,67 (дд, J=7,9, 5,9 Гц, 2H), 4,64-4,56 (м, 1H), 4,37 (т, J=6,1 Гц, 2H), 3,98 (т, J=6,2 Гц, 2H), 3,21-3,07 (м, 1H), 3,03-2,33 (м, 6H), 2,13-2,03 (м, 2H), 2,00-1,31 (м, 13H) м. ч. ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO-d_6) δ 157,9, 154,2, 146,8, 137,4, 132,4, 127,5, 125,7, 125,2, 114,8, 77,1, 76,2, 65,9, 54,1, 51,5, 47,7, 44,6, 33,5, 32,5, 32,4, 30,6, 29,6, 24,7, 22,2 м. ч. Чистота по UP-PXMC 100 %, 100 % (210 і 254 нм); час утримування 0,94 хв.; ($\text{M}+\text{H}^+$) 479.

Приклад 196

N-(2-(4'-(2-(Оксетан-3-іл)етокси)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)-1,4-діазабіцикло[3.2.2]нонан-4-карбоксамід

З використанням загальної процедури Н і введення у взаємодію 2-метил-2-(4'-(2-(оксетан-3-іл)етокси)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропанової кислоти (отриманої так, як описано в прикладі 194) і проміжної сполуки 6 одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтувато-коричневої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,55 (д, J=8,7 Гц, 2H), 7,48 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,36 (д, J=8,2 Гц, 2H), 6,97 (д, J=8,7 Гц, 2H), 6,12 (с, 1H), 4,67 (дд, J=7,8, 5,9 Гц, 2H), 4,36 (т, J=6,1 Гц, 2H), 4,24-4,14 (м, 1H), 3,97 (т, J=6,1 Гц, 2H), 3,56-3,40 (м, 2H), 3,21-3,06 (м, 1H), 2,98-2,71 (м, 6H), 2,14-2,02 (м, 2H), 1,95-1,81 (м, 2H), 1,66-1,50 (м, 8H) м. ч. ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO-d_6) δ 157,8, 155,4, 148,1, 136,9, 132,6, 127,5, 125,5, 125,2, 114,8, 76,2, 65,8, 57,5, 54,5, 46,6, 46,0, 41,4, 32,6, 32,4, 30,2, 27,0 м. ч. Чистота по UP-PXMC 100 %, 100 % (210 і 254 нм); час утримування 0,87 хв.; ($\text{M}+\text{H}^+$) 464.

Приклад 197

Хінуклідин-3-іл(2-(4'-((2-метоксіетокси)метил)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)карбамат

До розчину 2-метоксіетанолу (2,60 г, 32,9 ммоль) у тетрагідрофурані (160 мл) при перемішуванні додають гідрид натрію (60 % дисперсія в мінеральному маслі; 1,50 г, 36,2 ммоль). Суміш перемішують протягом 30 хвилин і потім додають 4-бромбензилбромід (8,64 г, 34,6 ммоль). Після перемішування протягом ночі реакційну суміш концентрують. Залишок розчиняють у етилацетаті, промивають водним розчином бікарбонату натрію і розсоллом, сушать (Na_2SO_4) і концентрують. Отримане жовте масло очищають флеш-хроматографією на діоксиді кремнію з використанням елюенту суміші гексан/етилацетат, і одержують 1-бром-4-((2-метоксіетокси)метил)бензол у вигляді безбарвного масла (6,43 г, 80 %). Отриманий продукт і етил-2-метил-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)пропаноат уводять у взаємодію відповідно до загальної процедури F, і одержують етил-2-(4'-((2-метоксіетокси)метил)[1,1'-біфеніл]-4-іл)-2-метилпропаноат. До розчину отриманої сполуки (0,759 г, 2,13 ммоль) у суміші тетрагідрофуран/етанол/вода, 1:1:1 (об./об./об.; 25 мл) при перемішуванні додають гідроксид літію (0,255 г, 10,6 ммоль). Після кип'ятіння зі зворотним холодильником протягом ночі реакційну суміш концентрують, і залишок розчиняють у воді. Розчин промивають діетиловим ефіром і потім обробляють 1 н соляною кислотою (20 мл). Суміш екстрагують етилацетатом, об'єднані органічні шари сушать (Na_2SO_4) і концентрують, і одержують 2-(4'-((2-метоксіетокси)метил)[1,1'-біфеніл]-4-іл)-2-метилпропанову кислоту у вигляді

не зовсім білої твердої речовини (0,657 г, 93 %). Отриману проміжну сполуку і хінуклідин-3-ол уводять у взаємодію відповідно до загальної процедури Н, і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді м'якої бежевої густої речовини. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,68-7,52 (м, 5Н), 7,48-7,34 (м, 4Н), 4,52 (с, 1Н), 4,46-4,37 (м, 1Н), 3,63-3,53 (м, 2Н), 3,53-3,48 (м, 2Н), 3,27 (с, 3Н), 3,08-2,29 (м, 6Н), 2,03-1,20 (м, 11Н) м. ч. ¹³С ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 154,4, 147,4, 139,1, 137,5, 132,4, 128,1, 126,3, 126,2, 125,3, 71,7, 71,3, 69,0, 58,1, 54,9, 54,2, 46,7, 45,7, 29,4, 25,0, 23,3, 18,7 м. ч. Чистота по UР-РХМС 100 %, 99,6 % (210 і 254 нм); час утримування 0,91 хв.; (M+H⁺) 453,5.

Приклад 198

1-(2-(4'-((2-Метоксіетокси)метил)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)-3-(3-метилхінуклідин-3-іл)сечовина

З використанням загальної процедури Н і уведення у взаємодію 2-(4'-((2-метоксіетокси)метил)[1,1'-біфеніл]-4-іл)-2-метилпропанової кислоти (отриманої так, як описано в прикладі 197) і проміжної сполуки 1 одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,63 (д, J=8,2 Гц, 2Н), 7,57 (д, J=8,5 Гц, 2Н), 7,40 (дд, J=10,3, 8,4 Гц, 4Н), 6,17 (с, 1Н), 5,77 (с, 1Н), 4,52 (с, 2Н), 3,61-3,55 (м, 2Н), 3,53-2,48 (м, 2Н), 3,27 (с, 3Н), 2,71-2,48 (м, 6Н), 1,91-1,85 (м, 1Н), 1,84-1,73 (м, 1Н), 1,66-1,46 (м, 7Н), 1,43-1,20 (м, 5Н) м. ч. ¹³С ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 156,9, 148,5, 139,2, 137,4, 137,2, 128,0, 126,3, 126,0, 125,4, 71,7, 71,3, 69,0, 63,5, 58,1, 53,8, 50,7, 46,2, 46,1, 30,4, 29,9, 25,1, 23,0, 22,3 м. ч. Чистота по UР-РХМС 100 %, 99,5 % (210 і 254 нм); час утримування 0,89 хв.; (M+H⁺) 466,6.

Приклад 199

1-(3-етилхінуклідин-3-іл)-3-(2-(4'-((2-метоксіетокси)метил)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)сечовина

З використанням загальної процедури Н і уведення у взаємодію 2-(4'-((2-метоксіетокси)метил)[1,1'-біфеніл]-4-іл)-2-метилпропанової кислоти (отриманої так, як описано в прикладі 197) і проміжної сполуки 2 одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,62 (д, J=8,2 Гц, 2Н), 7,56 (д, J=8,5 Гц, 2Н), 7,42 (д, J=8,5 Гц, 2Н), 7,39 (д, J=8,2 Гц, 2Н), 6,20 (с, 1Н), 5,73 (с, 1Н), 4,52 (с, 2Н), 3,64-3,55 (м, 2Н), 3,55-3,45 (м, 2Н), 3,27 (с, 3Н), 2,78-2,52 (м, 6Н), 1,90-1,71 (м, 3Н), 1,71-1,45 (м, 8Н), 1,39-1,21 (м, 2Н), 0,75 (т, J=7,3 Гц, 3Н) м. ч. ¹³С ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 156,7, 148,5, 139,2, 137,4, 137,3, 128,0, 126,3, 126,0, 125,4, 71,7, 71,3, 69,0, 62,9, 58,1, 53,8, 53,2, 46,5, 46,3, 30,4, 29,8, 27,8, 27,7, 22,6, 22,3, 8,0 м. ч. Чистота по UР-РХМС 100 %, 100 % (210 і 254 нм); час утримування 0,88 хв.; (M+H⁺) 480,6.

Приклад 200

1-Азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл(2-(4'-((2-метоксіетокси)метил)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)карбамат

З використанням загальної процедури Н і уведення у взаємодію 2-(4'-((2-метоксіетокси)метил)[1,1'-біфеніл]-4-іл)-2-метилпропанової кислоти (отриманої так, як описано в прикладі 197) і проміжної сполуки 3 одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді м'якої густої речовини бурштинового кольору. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,62 (д, J=8,0 Гц, 2Н), 7,57 (д, J=8,4 Гц, 2Н), 7,49 (шир. с, 1Н), 7,45-7,35 (м, 4Н), 4,65-4,56 (м, 1Н), 4,52 (с, 2Н), 3,61-3,55 (м, 2Н), 3,53-3,47 (м, 2Н), 3,27 (с, 3Н), 2,99-2,45 (м, 6Н), 1,96-1,34 (м, 13Н) м. ч. ¹³С ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 154,2, 139,1, 137,5, 137,4, 128,0, 126,3, 126,1, 125,3, 77,1, 71,7, 71,3, 69,0, 58,1, 54,1, 51,4, 47,6, 44,6, 33,5, 30,6, 29,6, 24,7, 22,2 м. ч. Чистота по UР-РХМС 100 %, 100 % (210 і 254 нм); час утримування 0,87 хв.; (M+H⁺) 467,6.

Приклад 201

1-(2-(4'-((2-Метоксіетокси)метил)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)-3-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)сечовина

З використанням загальної процедури Н і уведення у взаємодію 2-(4'-((2-метоксіетокси)метил)[1,1'-біфеніл]-4-іл)-2-метилпропанової кислоти (отриманої так, як описано в прикладі 197) і проміжної сполуки 5 одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді склоподібної безбарвної твердої речовини. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,62 (д, J=8,2 Гц, 2Н), 7,56 (д, J=8,4 Гц, 2Н), 7,43 (д, J=8,6 Гц, 2Н), 7,39 (д, J=8,0 Гц, 2Н), 6,24 (шир. с, 1Н), 5,74 (шир. с, 1Н), 4,52 (с, 2Н), 3,65-3,55 (м, 2Н), 3,55-3,47 (м, 2Н), 3,27 (с, 3Н), 2,93-2,62 (м, 6Н), 2,12-2,04 (м, 1Н), 1,84-1,35 (м, 11Н), 1,35-1,17 (м, 4Н) м. ч. ¹³С ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 156,8, 148,6, 139,2, 137,4, 137,3, 128,0, 126,3, 126,0, 125,4, 71,7, 71,3, 69,0, 58,1, 57,2, 53,7, 52,8, 48,1, 45,0, 36,2, 30,4, 29,8, 26,2, 24,4, 23,9 м. ч. Чистота по UР-РХМС 100 %, 100 % (210 і 254 нм); час утримування 0,86 хв.; (M+H⁺) 480,6.

Приклад 202

N-(2-(4'-((2-Метоксіетокси)метил)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)-1,4-діазабіцикло[3.2.2]нонан-

4-карбоксамід

З використанням загальної процедури Н і введення у взаємодію 2-(4'-((2-метоксіетокси)метил)[1,1'-біфеніл]-4-іл)-2-метилпропанової кислоти (отриманої так, як описано в прикладі 197) і проміжної сполуки 6 одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді не зовсім білої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,62 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,55 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,39 (д, J=8,3 Гц, 4H), 6,14 (с, 1H), 4,52 (с, 2H), 4,22-4,16 (м, 1H), 3,65-3,54 (м, 2H), 3,54-3,44 (м, 4H), 3,27 (с, 3H), 3,00-2,67 (м, 6H), 1,94-1,82 (м, 2H), 1,65-1,50 (м, 8H) м. ч. ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO- d_6) δ 155,4, 148,9, 139,3, 137,3, 136,9, 128,0, 126,3, 125,9, 125,3, 71,7, 71,3, 69,0, 58,1, 57,5, 54,5, 46,6, 46,0, 41,4, 30,2, 27,0 м. ч. Чистота по UP-PXMC 90,8 %, 91,5 % (210 і 254 нм); час утримування 0,80 хв.; (M+H $^+$) 452,5.

Приклад 203

Хінуклідин-3-іл(2-(4'-((2-метоксіетокси)метил)[1,1'-біфеніл]-3-іл)пропан-2-іл)карбамат

Замінюючи етил-2-метил-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)пропаноат на етил-1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)циклопропанкарбоксилат, використовують послідовність реакцій, описану в прикладі 197, і одержують 1-(4'-((2-метоксіетокси)метил)[1,1'-біфеніл]-4-іл)циклопропанкарбонову кислоту. Отриману проміжну сполуку і хінуклідин-3-ол уводять у взаємодію відповідно до загальної процедури Н, і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді склоподібної безбарвної твердої речовини. ^1H ЯМР (7:3 суміш ротомерів) (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,03 (шир. с, 0,7H), 7,79 (шир. с, 0,3H), 7,68-7,49 (м, 4H), 7,39 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,34-7,15 (м, 2H), 7,32-7,08 (м, 2H), 4,52 (шир. с, 3H), 3,62-3,54 (м, 2H), 3,54-3,45 (м, 2H), 3,26 (с, 3H), 3,14-2,87 (м, 1H), 2,83-2,24 (м, 6H), 1,95-1,00 (м, 9H) м. ч. ^{13}C ЯМР основний ротомер (100 МГц, DMSO- d_6) δ 157,9, 154,5, 146,8, 137,4, 132,5, 127,5, 125,7, 125,2, 114,8, 70,4, 69,9, 66,9, 58,1, 55,4, 54,2, 46,9, 45,9, 29,4, 25,3, 24,2, 19,2 м. ч. Чистота по UP-PXMC 100 %, 99,0 % (210 і 254 нм); час утримування 0,83 хв.; (M+H $^+$) 451,6.

Приклад 204

1-Азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл(1-(4'-((2-метоксіетокси)метил)[1,1'-біфеніл]-4-іл)циклопропіл)карбамат

З використанням загальної процедури Н і введення у взаємодію 1-(4'-((2-метоксіетокси)метил)[1,1'-біфеніл]-4-іл)циклопропанкарбонової кислоти (отриманої так, як описано в прикладі 203) і проміжної сполуки 3 одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді склоподібної безбарвної твердої речовини. ^1H ЯМР (7:3 суміш ротомерів) (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,97 (шир. с, 0,7H), 7,72 (шир. с, 0,3H), 7,62 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,57 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,39 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,30-7,18 (м, 2H), 4,75-4,67 (м, 1H), 4,52 (с, 2H), 3,64-3,54 (м, 2H), 3,54-3,43 (м, 2H), 3,26 (с, 3H), 3,02-2,55 (м, 6H), 1,99-1,37 (м, 7H), 1,25-1,09 (м, 4H) м. ч. ^{13}C ЯМР (основний ротомер) (100 МГц, DMSO- d_6) δ 155,7, 143,3, 139,0, 137,4, 137,2, 128,0, 126,3, 126,2, 125,2, 77,5, 71,7, 71,3, 69,0, 58,1, 51,4, 47,7, 44,5, 34,3, 33,5, 30,6, 24,7, 22,2, 18,1 м. ч. Чистота по UP-PXMC 100 %, 100 % (210 і 254 нм); час утримування 0,84 хв.; (M+H $^+$) 465,5.

Приклад 205

1-(1-(4'-((2-Метоксіетокси)метил)[1,1'-біфеніл]-4-іл)циклопропіл)-3-(3-метилхінуклідин-3-іл)сечовина

З використанням загальної процедури Н і введення у взаємодію 1-(4'-((2-метоксіетокси)метил)[1,1'-біфеніл]-4-іл)циклопропанкарбонової кислоти (отриманої так, як описано в прикладі 203) і проміжної сполуки 1 одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,62 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,56 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,38 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,21 (д, J=8,4 Гц, 2H), 6,64 (шир. с, 1H), 5,63 (шир. с, 1H), 4,51 (с, 2H), 3,66-3,54 (м, 2H), 3,54-3,45 (м, 2H), 3,26 (с, 3H), 2,80-2,53 (м, 6H), 1,95-1,89 (м, 1H), 1,76-1,56 (м, 2H), 1,44-1,08 (м, 9H) м. ч. ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO- d_6) δ 157,3, 144,3, 139,0, 137,4, 136,9, 128,0, 126,2, 126,1, 124,8, 71,7, 71,3, 68,9, 63,4, 58,1, 50,9, 46,2, 46,0, 33,9, 30,4, 25,0, 22,9, 22,3, 19,0 м. ч. Чистота по UP-PXMC 100 %, 100 % (210 і 254 нм); час утримування 0,80 хв.; (M+H $^+$) 464,6.

Приклад 206

1-(3-етилхінуклідин-3-іл)-3-(1-(4'-((2-метоксіетокси)метил)[1,1'-біфеніл]-4-іл)циклопропіл)сечовина

З використанням загальної процедури Н і введення у взаємодію 1-(4'-((2-метоксіетокси)метил)[1,1'-біфеніл]-4-іл)циклопропанкарбонової кислоти (отриманої так, як описано в прикладі 203) і проміжної сполуки 2 одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді не зовсім білої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,62 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,56 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,38 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,22 (д, J=8,4 Гц, 2H), 6,66 (шир. с, 1H), 5,58 (шир. с, 1H), 4,51 (с, 2H), 3,66-3,54 (м, 2H), 3,54-3,46 (м, 2H), 3,26 (с, 3H), 2,83-2,53 (м, 6H), 1,97-1,84 (м, 2H), 1,77-1,50 (м, 3H), 1,40-1,05 (м, 6H), 0,73 (т, J=7,2 Гц, 3H) м. ч. ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO- d_6) δ

157,1, 144,3, 139,0, 137,4, 136,9, 128,0, 126,2, 126,1, 124,8, 71,7, 71,3, 68,9, 62,8, 58,1, 53,5, 46,4, 46,2, 33,9, 27,8, 27,7, 22,6, 22,2, 19,0, 7,9 м. ч. Чистота по UР-РХМС 100 %, 99,6 % (210 і 254 нм); час утримування 0,83 хв.; (M+H⁺) 478,6.

Приклад 207

5 1-(1-(4'-((2-Метоксіетокси)метил)[1,1'-біфеніл]-4-іл)циклопропіл)-3-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)сечовина

3 використанням загальної процедури Н і введення у взаємодію 1-(4'-((2-метоксіетокси)метил)[1,1'-біфеніл]-4-іл)циклопропанкарбонової кислоти (отриманої так, як описано в прикладі 203) і проміжної сполуки 5 одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді склоподібної безбарвної твердої речовини. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,62 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,56 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,38 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,23 (д, J=8,3 Гц, 2H), 6,70 (шир. с, 1H), 5,57 (шир. с, 1H), 4,51 (с, 2H), 3,62-3,55 (м, 2H), 3,55-3,44 (м, 2H), 3,26 (с, 3H), 2,95-2,56 (м, 6H), 2,17-2,08 (м, 1H), 1,81-1,60 (м, 3H), 1,55-1,38 (м, 2H), 1,38-1,07 (м, 8H) м. ч. ¹³С ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 157,2, 144,5, 139,0, 137,4, 137,0, 128,0, 126,2, 126,1, 124,9, 71,7, 71,3, 68,9, 58,1, 57,4, 52,8, 47,9, 45,1, 39,2, 36,4, 33,9, 26,1, 24,4, 24,0, 19,0, 18,8 м. ч. Чистота по UР-РХМС 100 %, 100 % (210 і 254 нм); час утримування 0,79 хв.; (M+H⁺) 478,6.

Приклад 208

1-(3-етилхінуклідин-3-іл)-3-(1-(4'-((2-метоксіетокси)метил)[1,1'-біфеніл]-4-іл)циклопропіл)сечовина (окремий енантіомер А)

20 3 використанням загальної процедури Н і введення у взаємодію 1-(4'-((2-метоксіетокси)метил)[1,1'-біфеніл]-4-іл)циклопропанкарбонової кислоти (отриманої так, як описано в прикладі 203) і проміжної сполуки 13 одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді не зовсім білої твердої речовини. Дані ЯМР відповідають даним приклада 52. Чистота по UР-РХМС 100 %, 100 % (210 і 254 нм); час утримування 0,84 хв.; (M+H⁺) 478,4.

Приклад 209

25 1-(3-етилхінуклідин-3-іл)-3-(1-(4'-((2-метоксіетокси)метил)[1,1'-біфеніл]-4-іл)циклопропіл)сечовина (окремий енантіомер В)

30 3 використанням загальної процедури Н і введення у взаємодію 1-(4'-((2-метоксіетокси)метил)[1,1'-біфеніл]-4-іл)циклопропанкарбонової кислоти (отриманої так, як описано в прикладі 203) і проміжної сполуки 14 одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді не зовсім білої твердої речовини. Дані ЯМР відповідають даним приклада 52. Чистота по UР-РХМС 100 %, 99,7 % (210 і 254 нм); час утримування 0,84 хв.; (M+H⁺) 478,4.

Приклад 210

35 (S)-1-(1-(4'-((2-Метоксіетокси)метил)[1,1'-біфеніл]-4-іл)циклопропіл)-3-(3-метилхінуклідин-3-іл)сечовина

3 використанням загальної процедури Н і введення у взаємодію 1-(4'-((2-метоксіетокси)метил)[1,1'-біфеніл]-4-іл)циклопропанкарбонової кислоти (отриманої так, як описано в прикладі 203) і проміжної сполуки 11 одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді не зовсім білої твердої речовини. Дані ЯМР відповідають даним приклада 51. Чистота по UР-РХМС 100 %, 99,4 % (210 і 254 нм); час утримування 0,79 хв.; (M+H⁺) 464,4.

Приклад 211

(R)-1-(1-(4'-((2-Метоксіетокси)метил)[1,1'-біфеніл]-4-іл)циклопропіл)-3-(3-метилхінуклідин-3-іл)сечовина

45 3 використанням загальної процедури Н і введення у взаємодію 1-(4'-((2-метоксіетокси)метил)[1,1'-біфеніл]-4-іл)циклопропанкарбонової кислоти (отриманої так, як описано в прикладі 203) і проміжної сполуки 12 одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді не зовсім білої твердої речовини. Дані ЯМР відповідають даним приклада 51. Чистота по UР-РХМС 100 %, 100 % (210 і 254 нм); час утримування 0,79 хв.; (M+H⁺) 464,3.

Приклад 212

50 1-Азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)(1-(4'-(3-метоксипропіл)[1,1'-біфеніл]-4-іл)циклопропіл)карбамат

3 використанням загальної процедури F і введення у взаємодію етил-1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)циклопропанкарбоксилату і 1-бром-4-(3-метоксипропіл)бензолу одержують етил-1-(4'-(3-метоксипропіл)[1,1'-біфеніл]-4-іл)циклопропанкарбоксилат у вигляді жовтого масла. До розчину отриманої сполуки (1,99 г, 5,88 ммоль) у суміші тетрагідрофуран/етанол/вода, 1:1:1 (об./об./об.; 30 мл) при перемішуванні додають гідроксид літію (0,704 г, 29,4 ммоль). Суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом ночі і потім концентрують. Залишок розчиняють у воді і промивають діетиловим ефіром. Потім водний шар обробляють 1 н соляною кислотою (30 мл) і екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні шари сушать (Na₂SO₄) і концентрують, і одержують 1-(4'-(3-

метоксипропіл][1,1'-біфеніл]-4-іл)циклопропанкарбонову кислоту у вигляді білої твердої речовини (1,53 г, 84 %). Отриману проміжну сполуку і проміжну сполуку 3 уводять у взаємодію відповідно до загальної процедури Н, і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. ¹Н ЯМР (7:3 суміш ротомерів) (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,96 (шир. с, 0,75H), 7,72 (шир. с, 0,25H), 7,54 (д, J=8,2 Гц, 4H), 7,26 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,20 (д, J=8,2 Гц, 2H), 4,76-4,67 (м, 1H), 3,34 (т, J=6,4 Гц, 3H), 3,24 (с, 3H), 3,00-2,56 (м, 8H), 1,99-1,39 (м, 9H), 1,27-1,08 (м, 4H) м. ч. ¹³С ЯМР (основний ротомер) (100 МГц, DMSO-d₆) δ 155,6, 143,0, 140,8, 137,4, 128,8, 126,3, 126,1, 125,2, 77,5, 71,1, 57,8, 51,4, 47,7, 44,5, 34,3, 33,5, 31,3, 30,7, 30,5, 24,6, 22,1, 18,1 м. ч. Чистота по UP-PXMC 97,5 %, 98,0 % (210 і 254 нм); час утримування 0,95 хв.; (M+H⁺) 449,5.

Приклад 213

1-(1-(4'-(3-Метоксипропіл)[1,1'-біфеніл]-4-іл)циклопропіл)-3-(4-метил-1-азабікло[3.2.2]нонан-4-іл)сечовина

3 використанням загальної процедури Н і введення у взаємодію 1-(4'-(3-метоксипропіл)[1,1'-біфеніл]-4-іл)циклопропанкарбонової кислоти (отриманої так, як описано в прикладі 212) і проміжної сполуки 5 одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,54 (дд, J=8,2, 2,5 Гц, 4H), 7,26 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,22 (д, J=8,2 Гц, 2H), 6,71 (шир. с, 1H), 5,57 (шир. с, 1H), 3,33 (т, J=6,4 Гц, 3H), 3,24 (с, 3H), 2,89-2,48 (м, 8H), 2,18-2,08 (м, 1H), 1,88-1,58 (м, 5H), 1,56-1,04 (м, 10H) м. ч. ¹³С ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 157,2, 144,0, 140,7, 137,4, 137,2, 128,8, 126,3, 126,0, 124,8, 71,1, 57,8, 57,4, 52,8, 47,9, 45,0, 39,2, 36,4, 33,9, 31,3, 30,8, 26,1, 24,5, 24,1, 19,0, 18,8 м. ч. Чистота по UP-PXMC 100 %, 99,5 % (210 і 254 нм); час утримування 0,90 хв.; (M+H⁺) 462,6.

Приклад 214

1-(1-(4'-(3-Метоксипропіл)[1,1'-біфеніл]-4-іл)циклопропіл)-3-(3-метилхінуклідин-3-іл)сечовина

3 використанням загальної процедури Н і введення у взаємодію 1-(4'-(3-метоксипропіл)[1,1'-біфеніл]-4-іл)циклопропанкарбонової кислоти (отриманої так, як описано в прикладі 212) і проміжної сполуки 1 одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,54 (дд, J=8,4, 2,2 Гц, 4H), 7,26 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,20 (д, J=8,4 Гц, 2H), 6,64 (шир. с, 1H), 5,63 (шир. с, 1H), 3,34 (т, J=6,4 Гц, 3H), 3,24 (с, 3H), 2,77-2,52 (м, 8H), 1,95-1,89 (м, 1H), 1,86-1,76 (м, 2H), 1,76-1,56 (м, 2H), 1,44-1,08 (м, 9H) м. ч. ¹³С ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 157,3, 144,0, 140,7, 137,4, 137,1, 128,8, 126,3, 126,0, 124,8, 71,1, 63,4, 57,8, 50,9, 46,2, 46,0, 33,9, 31,3, 30,8, 30,4, 25,0, 22,9, 22,2, 18,9 м. ч. Чистота по UP-PXMC 100 %, 99,6 % (210 і 254 нм); час утримування 0,91 хв.; (M+H⁺) 448,6.

Приклад 215

1-(3-етилхінуклідин-3-іл)-3-(1-(4'-(3-метоксипропіл)[1,1'-біфеніл]-4-іл)циклопропіл)сечовина

3 використанням загальної процедури Н і введення у взаємодію 1-(4'-(3-метоксипропіл)[1,1'-біфеніл]-4-іл)циклопропанкарбонової кислоти (отриманої так, як описано в прикладі 212) і проміжної сполуки 2 одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,58-7,50 (м, 4H), 7,26 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,21 (д, J=8,4 Гц, 2H), 6,66 (шир. с, 1H), 5,58 (шир. с, 1H), 3,34 (т, J=6,4 Гц, 3H), 3,24 (с, 3H), 2,72-2,52 (м, 8H), 1,98-1,49 (м, 7H), 1,41-1,07 (м, 6H), 0,73 (т, J=7,2 Гц, 3H) м. ч. ¹³С ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 157,1, 144,0, 140,7, 137,4, 137,1, 128,8, 126,3, 126,0, 124,7, 71,1, 62,8, 57,8, 53,4, 46,4, 46,2, 33,8, 31,3, 30,8, 27,8, 27,7, 22,6, 22,2, 18,9, 7,9 м. ч. Чистота по UP-PXMC 100 %, 99,9 % (210 і 254 нм); час утримування 0,95 хв.; (M+H⁺) 462,6.

Приклад 216

Хінуклідин-3-іл(1-(4'-((піридин-3-ілметокси)метил)[1,1'-біфеніл]-4-іл)циклопропіл)карбамат

До розчину 3-піридинметанолу (2,00 г, 18,3 ммоль) у тетрагідрофурані (80 мл) при перемішуванні додають гідрід натрію (60 % дисперсія в мінеральному маслі; 0,806 г, 20,2 ммоль). Через 2 години додають 4-бромбензилбромід (4,80 г, 19,2 ммоль), і суміш перемішують протягом ночі. Потім реакційну суміш концентрують і обробляють водою і етилацетатом. Органічний шар об'єднують із другим етилацетатним екстрактом, сушать (Na₂SO₄) і концентрують. Сирий продукт очищають флеш-хроматографією на діоксиді кремнію з використанням елюенту суміші гексан/етилацетат, і одержують 3-(((4-бромбензил)окси)метил)піридин у вигляді масла бурштинового кольору (3,67 г, 72 %). Отриманий продукт і етил-1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)циклопропанкарбоксилат уводять у взаємодію відповідно до загальної процедури F, і одержують етил-1-(4'-((піридин-3-ілметокси)метил)[1,1'-біфеніл]-4-іл)циклопропанкарбоксилат. До розчину отриманої сполуки (1,81 г, 4,67 ммоль) у суміші тетрагідрофуран/етанол/вода, 1:1:1 (об./об./об.; 30 мл) при перемішуванні додають моногідрат гідроксиду літію (0,980 г, 23,4 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі реакційну суміш концентрують, і залишок розчиняють у воді. Розчин промивають діетиловим ефіром і потім обробляють 1 н

соляною кислотою (23,4 мл). Суміш екстрагують сумішшю хлороформ/ізопропанол, 4:1 (об./об.), об'єднані органічні шари сушать (Na_2SO_4) і концентрують, і одержують 1-(4'-((піридин-3-ілметокси)метил)[1,1'-біфеніл]-4-іл)циклопропанкарбонову кислоту у вигляді бежевої твердої речовини (1,68 г, 100 %). Отриману проміжну сполуку і хінуклідин-3-ол уводять у взаємодію відповідно до загальної процедури Н, і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді не зовсім білої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,59 (шир. с, 1H), 8,54-8,49 (м, 1H), 8,05 (шир. с, 1H), 7,84-7,74 (м, 1H), 7,68-7,52 (м, 4H), 7,48-7,35 (м, 3H), 7,34-7,17 (м, 2H), 4,64-4,47 (м, 5H), 3,14-2,89 (м, 1H), 2,82-2,24 (м, 5H), 1,94-1,67 (м, 2H), 1,65-1,04 (м, 7H) м. ч. ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO-d_6) δ 156,0, 148,9, 148,8, 143,3, 139,2, 137,2, 137,1, 135,4, 133,8, 128,2, 126,4, 126,3, 125,2, 123,5, 71,4, 70,4, 69,0, 55,5, 46,9, 46,0, 34,3, 25,3, 24,3, 19,3, 18,2 м. ч. Чистота по UP-PXMC 100 %, 100 % (210 і 254 нм); час утримування 0,65 хв.; ($\text{M}+\text{H}^+$) 484.

Приклад 217

1-(3-етилхінуклідин-3-іл)-3-(1-(4'-((піридин-3-ілметокси)метил)[1,1'-біфеніл]-4-іл)циклопропіл)сечовина

З використанням загальної процедури Н і уведення у взаємодію 1-(4'-((піридин-3-ілметокси)метил)[1,1'-біфеніл]-4-іл)циклопропанкарбонової кислоти (отриманої так, як описано в прикладі 216) і проміжної сполуки 2 одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини блідо-бурштинового кольору. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,62-8,56 (м, 1H), 8,54-8,49 (м, 1H), 7,82-7,75 (м, 1H), 7,64 (д, $J=8,1$ Гц, 2H), 7,57 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,43 (д, $J=8,1$ Гц, 2H), 7,39 (дд, $J=7,8$, 4,8 Гц, 1H), 7,23 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 4,59 (шир. с, 4H), 2,80-2,50 (м, 6H), 1,98-1,84 (м, 2H), 1,79-1,48 (м, 3H), 1,41-1,07 (м, 6H), 0,74 (т, $J=7,0$ Гц, 3H) м. ч. ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO-d_6) δ 157,1, 148,9, 148,8, 139,2, 137,0, 136,9, 135,4, 133,8, 128,2, 126,3, 126,1, 124,8, 123,5, 71,4, 69,0, 62,8, 53,5, 46,4, 46,3, 33,9, 27,8, 27,7, 22,3, 19,0, 8,0 м. ч. Чистота по UP-PXMC 100 %, 99,6 % (210 і 254 нм); час утримування 0,66 хв.; ($\text{M}+\text{H}^+$) 511.

Приклад 218

1-(3-пропілхінуклідин-3-іл)-3-(1-(4'-((піридин-3-ілметокси)метил)[1,1'-біфеніл]-4-іл)циклопропіл)сечовина

З використанням загальної процедури Н і уведення у взаємодію 1-(4'-((піридин-3-ілметокси)метил)[1,1'-біфеніл]-4-іл)циклопропанкарбонової кислоти (отриманої так, як описано в прикладі 216) і проміжної сполуки 17 одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини блідо-бурштинового кольору. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,59 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,52 (дд, $J=4,8$, 1,6 Гц, 1H), 7,81-7,76 (м, 1H), 7,63 (д, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,55 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,43 (д, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,41-7,37 (м, 1H), 7,22 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 6,67 (шир. с, 1H), 5,61 (шир. с, 1H), 4,59 (с, 4H), 2,81-2,70 (м, 1H), 2,70-2,51 (м, 5H), 1,95-1,78 (м, 2H), 1,77-1,49 (м, 3H), 1,41-1,06 (м, 8H), 0,87 (т, $J=7,2$ Гц, 3H) м. ч. ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO-d_6) δ 157,2, 148,8, 148,8, 139,2, 137,1, 136,9, 135,4, 133,8, 128,2, 126,1, 124,8, 123,5, 71,4, 69,0, 63,1, 53,4, 46,4, 46,3, 37,8, 33,9, 28,2, 22,7, 22,3, 19,0, 18,9, 16,7, 14,5 м. ч. Чистота по UP-PXMC 100 %, 100 % (210 і 254 нм); час утримування 0,70 хв.; ($\text{M}+\text{H}^+$) 525.

Приклад 219

Хінуклідин-3-іл(1-(4'-((піримідин-5-ілметокси)метил)[1,1'-біфеніл]-4-іл)циклопропіл)карбамат
Замінюючи 3-піридинметанол на 5-піримідинметанол, використовують послідовність реакцій, описану в прикладі 216, і одержують 1-(4'-((піримідин-5-ілметокси)метил)[1,1'-біфеніл]-4-іл)циклопропанкарбонову кислоту. Отриману проміжну сполуку і хінуклідин-3-ол уводять у взаємодію відповідно до загальної процедури Н, і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді не зовсім білої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,14 (с, 1H), 8,82 (с, 2H), 8,05 (шир. с, 1H), 7,64 (д, $J=8,1$ Гц, 2H), 7,58 (д, $J=7,9$ Гц, 2H), 7,45 (д, $J=8,1$ Гц, 2H), 7,33-7,17 (м, 2H), 4,63 (с, 2H), 4,62 (с, 2H), 4,58-4,48 (м, 1H), 3,15-2,89 (м, 1H), 2,81-2,25 (м, 5H), 1,95-1,02 (м, 9H) м. ч. ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO-d_6) δ 157,7, 156,2, 156,0, 143,3, 139,2, 137,1, 136,9, 131,8, 128,2, 126,4, 126,3, 125,2, 71,7, 70,4, 66,8, 55,5, 46,9, 46,0, 34,3, 25,3, 24,2, 19,2, 18,2 м. ч. Чистота по UP-PXMC 100 %, 99,3 % (210 і 254 нм); час утримування 0,78 хв.; ($\text{M}+\text{H}^+$) 485.

Приклад 220

1-(3-етилхінуклідин-3-іл)-3-(1-(4'-((піримідин-5-ілметокси)метил)[1,1'-біфеніл]-4-іл)циклопропіл)сечовина

З використанням загальної процедури Н і уведення у взаємодію 1-(4'-((піримідин-5-ілметокси)метил)[1,1'-біфеніл]-4-іл)циклопропанкарбонової кислоти (отриманої так, як описано в прикладі 219) і проміжної сполуки 2 одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді не зовсім білої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,14 (с, 1H), 8,82 (с, 2H), 7,64 (д, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,57 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,44 (д, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,23 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 6,68 (шир. с, 1H), 5,60 (шир. с, 1H), 6,63 (с, 2H), 4,62 (с, 2H), 2,79-2,51 (м, 6H), 1,97-1,84 (м, 2H), 1,78-1,50 (м, 3H), 1,41-1,07 (м, 6H), 0,74 (т, $J=7,0$ Гц, 3H) м. ч. ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO-d_6) δ 157,7, 157,1, 156,2, 144,3,

139,2, 136,9, 136,8, 131,8, 128,2, 126,4, 126,1, 124,8, 71,7, 66,8, 62,8, 53,5, 46,4, 46,2, 33,9, 27,8, 27,7, 22,6, 22,2, 19,0 м. ч. Чистота по UP-PXMC 100 %, 98,7 % (210 і 254 нм); час утримування 0,78 хв.; (M+H⁺) 512.

Приклад 221

5 1-Азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл(1-(4'-((піримідин-5-ілметокси)метил)[1,1'-біфеніл]-4-іл)циклопропіл)карбамат

З використанням загальної процедури Н і введення у взаємодію 1-(4'-((піримідин-3-илметокси)метил)[1,1'-біфеніл]-4-іл)циклопропанкарбонової кислоти (отриманої так, як описано в прикладі 219) і проміжної сполуки 3 одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді не зовсім білої твердої речовини. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,14 (с, 1Н), 8,82 (с, 2Н), 7,99 (шир. с, 1Н), 7,64 (д, J=8,2 Гц, 2Н), 7,58 (д, J=8,2 Гц, 2Н), 7,45 (д, J=8,2 Гц, 2Н), 7,31-7,17 (м, 2Н), 4,77-4,68 (м, 1Н), 4,63 (с, 2Н), 4,62 (с, 2Н), 3,00-2,55 (м, 6Н), 2,00-1,35 (м, 7Н), 1,17 (шир. с, 4Н) м. ч. ¹³С ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 157,7, 156,2, 155,7, 143,3, 139,2, 137,1, 136,9, 131,8, 128,2, 126,4, 126,2, 125,2, 77,5, 71,7, 66,8, 51,4, 47,7, 44,5, 34,4, 33,5, 30,6, 24,7, 22,2, 18,2 м. ч. Чистота по UP-PXMC 100 %, 99,2 % (210 і 254 нм); час утримування 0,79 хв.; (M+H⁺) 499.

Приклад 222

1-(2-(4'-(3-Метоксипропіл)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)-3-(3-метилхінуклідин-3-іл)сечовина
Замінюючи етил-1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborолан-2-іл)феніл)циклопропанкарбоксилат на етил-2-метил-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-

20 діоксaborолан-2-іл)феніл)пропаноат, використовують послідовність реакцій, описану в прикладі 212, і одержують 2-(4'-(3-метоксипропіл)[1,1'-біфеніл]-4-іл)-2-метилпропанову кислоту. Отриману сполуку і проміжну сполуку 1 уводять у взаємодію відповідно до загальної процедури Н, і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,63-7,47 (м, 4Н), 7,41 (д, J=8,5 Гц, 2Н), 7,27 (д, J=8,2 Гц, 2Н), 6,18 (шир. с, 1Н), 5,79 (шир. с, 1Н), 3,34 (т, J=6,4 Гц, 2Н), 3,24 (с, 3Н), 2,74-2,52 (м, 8Н), 1,91-1,74 (м, 4Н), 1,67-1,47 (м, 7Н), 1,44-1,20 (м, 5Н) м. ч. ¹³С ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 156,9, 148,2, 140,7, 137,6, 137,5, 128,8, 126,4, 125,9, 125,3, 71,2, 63,4, 57,8, 53,8, 50,7, 46,1, 46,0, 31,3, 30,8, 30,3, 29,9, 25,1, 22,9, 22,2 м. ч. Чистота по UP-PXMC 99,9 %, 98,1 % (210 і 254 нм); час утримування 0,97 хв.; (M+H⁺) 450,5.

Приклад 223

Хінуклідин-3-іл(2-(4'-(гідроксиметил)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)карбамат

З використанням загальної процедури F і введення у взаємодію 2-(4-бромфеніл)-2-метилпропаноату і 4-формілфенілборонової кислоти одержують етил-2-(4'-форміл[1,1'-біфеніл]-4-іл)-2-метилпропаноат у вигляді твердої речовини бурштинового кольору. Отриману проміжну сполуку і хінуклідин-3-ол уводять у взаємодію відповідно до загальної процедури Н, і одержують хінуклідин-3-іл(2-(4'-форміл[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)карбамат у вигляді твердої жовтої піни. До розчину отриманого матеріалу (0,755 г, 1,92 ммоль) у суміші тетрагідрофуран/етанол, 2:1 (об./об.; 15 мл) при перемішуванні додають борогідрид натрію (0,073 г, 1,93 ммоль). Через 45 хвилин реакційну суміш розбавляють водою й екстрагують хлороформом. Об'єднані екстракти сушать (Na₂SO₄) і концентрують на діоксиді кремнію. Флеш-хроматографія на діоксиді кремнію з використанням елюенту суміші хлороформ/метанол/аміак дає вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (0,323 г, 43 %). ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,66-7,29 (м, 9Н), 5,18 (т, J=5,7 Гц, 1Н), 4,53 (д, J=5,7 Гц, 2Н), 4,46-4,37 (м, 1Н), 3,11-2,19 (м, 6Н), 2,11-1,10 (м, 11Н) м. ч. ¹³С ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 154,7, 147,3, 141,5, 138,4, 137,7, 127,0, 126,2, 126,1, 125,3, 70,0, 62,6, 55,4, 54,2, 46,9, 45,9, 29,4, 25,3, 24,2, 19,2 м. ч. Чистота по UP-PXMC 97,5 %, 99,1 % (210 і 254 нм); час утримування 0,73 хв.; (M+H⁺) 395.

Приклад 224

1-(2-(4'-(2-Гідроксіетил)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)-3-(3-пропілхінуклідин-3-іл)сечовина

З використанням загальної процедури F і введення у взаємодію 1-(2-бензилокси)-4-бромбензолу і етил-2-метил-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborолан-2-іл)феніл)пропаноату одержують етил-2-(4'-(бензилокси)етил)[1,1'-біфеніл]-4-іл)-2-метилпропаноат у вигляді безбарвної смоли. До розчину отриманої сполуки (1,34 г, 3,33 ммоль) у суміші тетрагідрофуран/етанол/вода, 1:1:1 (об./об./об.; 18 мл) при перемішуванні додають моногідрат гідроксиду літію (0,698 г, 16,6 ммоль). Після кип'ятіння зі зворотним холодильником протягом ночі реакційну суміш концентрують і обробляють водою і діетиловим ефіром. Отриману емульсію повторно екстрагують 0,2 н водним розчином гідроксиду натрію (5×50 мл). Прозору частину водного шару щораз видаляють. Потім об'єднані водні шари обробляють 1,0 н соляною кислотою (80 мл), і отриману суспензію білої твердої речовини екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні шари сушать (Na₂SO₄) і концентрують, і одержують 2-(4'-(2-(бензилокси)етил)[1,1'-біфеніл]-4-іл)-2-метилпропанову кислоту у вигляді білої твердої речовини

(1,20 г, 96 %). Отриману сполуку і проміжну сполуку 17 уводять у взаємодію відповідно до загальної процедури Н, і одержують 1-(2-(4'-(2-бензилоксі)етил)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)-3-(3-пропілхінуклідин-3-іл)сечовину у вигляді твердої білої піни. До розчину отриманого матеріалу (0,435 г, 0,806 ммоль) у метанолі при перемішуванні додають 1,0 н соляну кислоту (1 мл) і 10 % паладій на вугіллі (50 % у воді; 0,87 г). Суміш циклічно вакуумують і продувають азотом кілька разів і після останнього вакуумування заповнюють воднем. Через 1,25 години реакційну суміш фільтрують через целіт і концентрують. Залишок розчиняють у водному розчині карбонату натрію й екстрагують сумішшю хлороформ/ізопропанол, 4:1 (об./об.). Об'єднані екстракти сушать (Na₂SO₄) і концентрують на діоксиді кремнію. Флеш-хроматографія на діоксиді кремнію з використанням градієнта сумішей хлороформ/метанол/аміак дає очищену вказану в заголовку сполуку у вигляді пінистої безбарвної твердої речовини (0,296 г, 82 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,56-7,47 (м, 4H), 7,44-7,37 (м, 2H), 7,33-7,26 (м, 2H), 6,19 (с, 1H), 5,74 (с, 1H), 4,65 (шир. с, 1H), 3,63 (т, J=7,0 Гц, 2H), 2,79-2,46 (м, 8H), 1,89-1,82 (м, 1H), 1,82-1,68 (м, 2H), 1,67-1,42 (м, 8H), 1,40-1,14 (м, 4H), 0,86 (т, J=7,2 Гц, 3H) м. ч. ¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 156,8, 148,3, 138,5, 137,8, 137,5, 129,4, 126,2, 125,9, 125,3, 63,1, 62,1, 53,7, 53,1, 46,4, 46,3, 38,6, 37,8, 30,6, 29,6, 28,2, 22,6, 22,2, 16,7, 14,5 м. ч. Чистота по UP-PXMC 100 %, 99,0 % (210 і 254 нм); час утримування 0,83 хв.; (M+H⁺) 450.

Приклад 225

1-(3-етилхінуклідин-3-іл)-3-(2-(4'-(2-гідроксіетил)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)сечовина

Замінюючи проміжну сполуку 17 на проміжну сполуку 2, використовують послідовність реакцій, описану в прикладі 224, і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді не зовсім білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,62-7,36 (м, 6H), 7,34-7,21 (м, 2H), 6,22 (шир. с, 1H), 5,78 (шир. с, 1H), 4,66 (шир. с, 1H), 3,63 (т, J=7,0 Гц, 2H), 2,83-2,43 (м, 8H), 1,93-1,18 (м, 13H), 0,75 (т, J=7,4 Гц, 3H) м. ч. ¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 156,8, 148,2, 138,5, 137,7, 137,5, 129,4, 126,2, 125,9, 125,3, 62,7, 62,1, 53,8, 53,2, 46,4, 46,2, 38,6, 30,4, 29,8, 27,7, 22,4, 22,1, 8,0 м. ч. Чистота по UP-PXMC 100 %, 98,0 % (210 і 254 нм); час утримування 0,79 хв.; (M+H⁺) 436.

Приклад 226

Хінуклідин-3-іл(2-(4'-(2-гідроксіетил)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)карбамат

Замінюючи проміжну сполуку 17 на хінуклідин-3-ол, використовують послідовність реакцій, описану в прикладі 224, і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,85-7,63 (м, 1H), 7,63-7,19 (м, 8H), 4,78-4,62 (м, 2H), 3,71-2,78 (м, 8H), 2,76 (т, J=6,8 Гц, 2H), 2,26-1,96 (м, 2H), 1,96-1,40 (м, 9H) м. ч. ¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 153,8, 146,8, 138,7, 137,9, 137,6, 129,4, 126,3, 126,1, 125,3, 66,2, 62,1, 54,4, 52,8, 45,4, 44,5, 38,6, 29,5, 29,2, 24,0, 19,9, 16,6 м. ч. Чистота по UP-PXMC 100 %, 100 % (210 і 254 нм); час утримування 0,75 хв.; (M+H⁺) 409.

Приклад 227

Хінуклідин-3-іл(2-(4'-(2-(1H-1,2,3-триазол-4-іл)етил)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)карбамат

До розчину 1-бром-4-(бут-3-ин-1-іл)бензолу (1,73 г, 8,27 ммоль) у суміші трет-бутанолу (76 мл) і води (24 мл) при перемішуванні додають бензилазид (1,14 г, 9,13 ммоль), L-аскорбат натрію (0,164 г, 0,828 ммоль) і пентагідрат сульфату міді(II) (0,103 г, 0,413 ммоль). Через 2 доби додають ще бензилазид (0,25 мл, 2,00 ммоль), і реакційну суміш перемішують ще протягом ночі. Потім реакційну суміш концентрують, і залишок розчиняють у водному розчині бікарбонату натрію й екстрагують етилацетом. Об'єднані екстракти сушать (Na₂SO₄) і концентрують на діоксиді кремнію. Флеш-хроматографія на діоксиді кремнію з використанням елюенту суміші гексан/етилацетат дає 1-бензил-4-(4-бромфенетил)-1H-1,2,3-триазол у вигляді білої твердої речовини (1,17 г, 41 %). Отриману сполуку і етил-2-метил-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)пропаноат уводять у взаємодію відповідно до загальної процедури F, і одержують етил-2-(4'-(2-(1-бензил-1H-1,2,3-триазол-4-іл)етил)[1,1'-біфеніл]-4-іл)-1-

метилпропаноат у вигляді білої твердої речовини. До розчину отриманої сполуки (1,22 г, 2,69 ммоль) у суміші вода/тетрагідрофуран/етанол, 2:3:3 (об./об./об.; 32 мл) при перемішуванні додають моногідрат гідроксиду літію (0,564 г, 13,4 ммоль). Після кип'ятіння зі зворотним холодильником протягом ночі реакційну суміш концентрують, і залишок розчиняють у воді. Розчин промивають діетиловим ефіром і потім обробляють 1 н соляною кислотою (13,4 мл). Отриману молокоподібну суспензію екстрагують етилацетатом, і об'єднані органічні шари сушать (Na₂SO₄) і концентрують, і одержують 2-(4'-(2-(1-бензил-1H-1,2,3-триазол-4-іл)етил)[1,1'-біфеніл]-4-іл)-2-метилпропанову кислоту у вигляді білої твердої речовини (1,16 г, 100 %). Отриману сполуку і хінуклідин-3-ол уводять у взаємодію відповідно до загальної процедури Н, і одержують хінуклідин-3-іл(2-(4'-(2-(1-бензил-1H-1,2,3-триазол-4-іл)етил)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)карбамат у вигляді твердої безбарвної піни. До розчину отриманої проміжної

сполуки (0,450 г, 0,819 ммоль) у метанолі (20 мл) при перемішуванні додають 1,0 н соляну кислоту (1 мл) і 10 % паладій на вугіллі (50 % у воді; 0,225 г). Суміш циклічно вакуумують і продувають азотом кілька разів і після останнього вакуумування заповнюють воднем. Через 7 годин реакційну суміш фільтрують через целіт і концентрують. Залишок очищають флеш-хроматографією на діоксиді кремнію з використанням градієнта сумішей хлороформ/метанол/аміак, і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді пінистої безбарвної твердої речовини (0,332 г, 88 %). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,63-7,25 (м, 10H), 4,48-4,35 (м, 1H), 3,09-2,19 (м, 10H), 2,10-1,02 (м, 11H) м. ч. ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO-d_6) δ 154,5, 147,2, 144,0, 140,1, 137,7, 137,6, 129,3, 128,9, 126,4, 126,1, 125,3, 70,0, 55,4, 54,2, 46,9, 45,9, 34,2, 29,4, 26,0, 25,3, 24,2, 19,2 м. ч. Чистота по UP-PXMC 100 %, 100 % (210 і 254 нм); час утримування 0,83 хв.; $(\text{M}+\text{H}^+)$ 460.

Приклад 228

1-Азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл(2-(4'-(2-(1H-1,2,3-триазол-4-іл)етил)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)карбамат

Замінюючи хінуклідин-3-ол на проміжну сполуку 3, використовують послідовність реакцій, описану в прикладі 227, і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 14,69 (шир. с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,55 (д, $J=8,4$ Гц, 4H), 7,48 (шир. с, 1H), 7,39 (д, $J=8,1$ Гц, 2H), 7,30 (д, $J=8,3$ Гц, 2H), 4,65-4,55 (м, 1H), 3,04-2,42 (м, 10H), 2,01-1,31 (м, 13H) м. ч. ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO-d_6) δ 154,2, 147,3, 144,1, 140,1, 137,8, 137,6, 129,3, 128,9, 126,4, 126,0, 125,3, 77,0, 54,1, 51,4, 47,7, 44,6, 34,2, 33,4, 30,5, 26,0, 24,5, 22,0 м. ч. Чистота по UP-PXMC 100 %, 100 % (210 і 254 нм); час утримування 0,83 хв.; $(\text{M}+\text{H}^+)$ 474.

Приклад 229

Хінуклідин-3-іл(2-(4'-(морфолінометил)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)карбамат

З використанням загальної процедури F і уведення у взаємодію етил-2-(4-бромфеніл)-2-метилпропаноату і 4-(4-морфолінометил)боронової кислоти, одержують етил-2-метил-2-(4'-(морфолінометил)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропаноат у вигляді масла бурштинового кольору. До розчину отриманої сполуки (2,86 г, 7,79 ммоль) у суміші тетрагідрофуран/етанол/вода, 1:1:1 (об./об./об.; 40 мл) при перемішуванні додають гідроксид літію (1,31 г, 54,5 ммоль). Після кип'ятіння зі зворотним холодильником протягом ночі реакційну суміш розбавляють водою і промивають діетиловим ефіром. Водний шар обробляють 1,0 н соляною кислотою (56 мл) і екстрагують сумішшю хлороформ/ізопропанол, 4:1 (об./об.). Об'єднані органічні екстракти сушать (Na_2SO_4) і концентрують. Залишок розтирають у діетиловому ефірі, і одержують 2-метил-2-(4'-(морфолінометил)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропанову кислоту у вигляді жовтувато-коричневої твердої речовини (2,50 г, 95 %). Отриману сполуку і хінуклідин-3-ол уводять у взаємодію відповідно до загальної процедури H, і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді не зовсім білої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,67-7,26 (м, 9H), 4,50-4,34 (м, 1H), 3,58 (т, $J=4,6$ Гц, 4H), 3,49 (с, 2H), 3,10-2,22 (м, 8H), 2,07-1,18 (м, 11H) м. ч. ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO-d_6) δ 154,6, 147,4, 138,7, 137,6, 136,8, 129,4, 126,3, 126,1, 125,3, 70,0, 66,2, 62,1, 55,4, 54,2, 53,2, 46,9, 46,0, 29,4, 25,2, 24,2, 19,2 м. ч. Чистота по UP-PXMC 96,5 %, 98,9 % (210 і 254 нм); час утримування 0,50 хв.; $((\text{M}+\text{H}^+)/2)$ 232,9.

Приклад 230

N-(2-(4'-(Морфолінометил)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)-1,4-діазабіцикло[3.2.2]нонан-4-карбоксамід

З використанням загальної процедури H і уведення у взаємодію 2-метил-2-(4'-(морфолінометил)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропанової кислоти (отриманої так, як описано в прикладі 229) і проміжної сполуки 6 одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,59 (д, $J=8,1$ Гц, 2H), 7,54 (д, $J=8,3$ Гц, 2H), 7,44-7,32 (м, 4H), 6,16 (шир. с, 1H), 4,24-4,16 (м, 1H), 3,62-3,54 (м, 2H), 3,54-3,43 (м, 4H), 3,00-2,72 (м, 6H), 2,44-2,29 (м, 4H), 1,95-1,82 (м, 2H), 1,66-1,49 (м, 8H) м. ч. ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO-d_6) δ 155,4, 148,7, 138,9, 137,0, 136,7, 129,4, 126,3, 125,9, 125,3, 66,2, 62,1, 57,4, 54,6, 53,2, 46,5, 45,9, 41,2, 30,2, 26,8 м. ч. Чистота по UP-PXMC 97,2 %, 99,9 % (210 і 254 нм); час утримування 0,44 хв.; $((\text{M}+\text{H}^+)/2)$ 232,4.

Приклад 231

Хінуклідин-3-іл(2-(4'-(морфоліно[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)карбамат

З використанням загальної процедури F і уведення у взаємодію етил-2-(4-бромфеніл)-2-метилпропаноату і 4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)морфоліну, одержують етил-2-метил-2-(4'-(морфоліно[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропаноат у вигляді білої твердої речовини. До розчину отриманої сполуки (3,32 г, 9,39 ммоль) у суміші тетрагідрофуран/етанол/вода, 1:1:1 (об./об./об.; 50 мл) при перемішуванні додають гідроксид

літію (1,57 г, 65,6 ммоль). Після кип'ятіння зі зворотним холодильником протягом 3 годин реакційну суміш розбавляють водою і промивають діетиловим ефіром. Водний шар підкислюють до pH~5 1,0 н соляною кислотою й екстрагують етилацетатом. Об'єднані екстракти фільтрують, вивільняючи від твердих речовин, і концентрують, і одержують 2-метил-2-(4'-морфоліно[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропанову кислоту (2,62 г, 86 %). Отриману сполуку і хінуклідин-3-ол уводять у взаємодію відповідно до загальної процедури Н, і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді не зовсім білої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,56-7,40 (м, 6H), 6,96 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 5,19 (шир. с, 1H), 4,70-4,54 (м, 1H), 3,92-3,83 (м, 4H), 3,27-2,41 (м, 10H), 2,09-1,28 (м, 11H) м. ч. ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO-d_6) 155,2, 151,0, 147,1, 138,3, 131,3, 127,6, 126,1, 125,9, 116,0, 70,6, 66,8, 56,0, 54,7, 48,9, 46,6, 30,1, 30,0, 25,9, 24,8, 19,8 м. ч. Чистота по UP-PXMC 100 %, 100 % (210 і 254 нм); час утримування 1,02 хв.; $(\text{M}+\text{H}^+)$ 450,4.

Приклад 232

1-(3-метилхінуклідин-3-іл)-3-(2-(4'-морфоліно[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)сечовина

З використанням загальної процедури Н і уведення у взаємодію 2-метил-2-(4'-морфоліно[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропанової кислоти (отриманої так, як описано в прикладі 231) і проміжної сполуки 1 одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,57-7,40 (м, 6H), 6,96 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 5,19 (шир. с, 1H), 4,71-4,53 (м, 1H), 3,93-3,82 (м, 4H), 3,27-2,11 (м, 10H), 2,09-1,25 (м, 11H) м. ч. ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO-d_6) δ 156,9, 150,2, 147,4, 137,4, 130,7, 126,9, 125,3, 115,3, 66,1, 63,6, 53,8, 50,7, 48,3, 46,2, 46,1, 30,4, 30,3, 29,9, 25,1, 23,0, 22,3 м. ч. Чистота по UP-PXMC 100 %, 99,9 % (210 і 254 нм); час утримування 0,82 хв.; $(\text{M}+\text{H}^+)$ 463,1.

Приклад 233

1-(4-Метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)-3-(2-(4'-морфоліно[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)сечовина

З використанням загальної процедури Н і уведення у взаємодію 2-метил-2-(4'-морфоліно[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропанової кислоти (отриманої так, як описано в прикладі 231) і проміжної сполуки 5 одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,58-7,44 (м, 4H), 7,38 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,01 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 6,21 (шир. с, 1H), 5,72 (шир. с, 1H), 3,85-3,63 (м, 4H), 3,23-3,02 (м, 4H), 2,94-2,63 (м, 6H), 2,12-2,03 (м, 1H), 1,84-1,35 (м, 11H), 1,35-1,17 (м, 4H) м. ч. ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO-d_6) δ 156,8, 150,2, 147,5, 137,4, 130,7, 126,9, 125,3, 125,3, 115,3, 66,1, 57,2, 53,7, 52,8, 48,3, 48,1, 45,0, 36,2, 30,4, 29,8, 26,2, 24,5, 24,0 м. ч. Чистота по UP-PXMC 100 %, 98,8 % (210 і 254 нм); час утримування 0,83 хв.; $(\text{M}+\text{H}^+)$ 477,1.

Приклад 234

1-(3-етилхінуклідин-3-іл)-3-(2-(4'-морфоліно[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)сечовина

З використанням загальної процедури Н і уведення у взаємодію 2-метил-2-(4'-морфоліно[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропанової кислоти (отриманої так, як описано в прикладі 231) і проміжної сполуки 2 одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,52 (д, $J=8,9$ Гц, 2H), 7,49 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,38 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,01 (д, $J=8,9$ Гц, 2H), 6,17 (шир. с, 1H), 5,71 (шир. с, 1H), 3,80-3,69 (м, 4H), 3,20-3,08 (м, 4H), 2,84-2,53 (м, 6H), 1,92-1,41 (м, 11H), 1,41-1,19 (м, 2H), 0,74 (т, $J=7,3$ Гц, 3H) м. ч. ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO-d_6) δ 156,8, 150,2, 147,4, 137,4, 130,7, 126,9, 125,3, 115,3, 66,1, 62,9, 53,7, 53,2, 48,3, 46,5, 46,3, 30,4, 29,8, 27,8, 27,7, 22,6, 22,3, 8,0 м. ч. Чистота по UP-PXMC 100 %, 99,9 % (210 і 254 нм); час утримування 1,03 хв.; $(\text{M}+\text{H}^+)$ 477,4.

Приклад 235

Хінуклідин-3-іл(2-(4'-(метилсульфоніл)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)карбамат

З використанням загальної процедури F і уведення у взаємодію етил-2-метил-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)пропаноату і 4-бромфенілметилсульфону, одержують етил-2-метил-2-(4'-(метилсульфоніл)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропаноат у вигляді білої твердої речовини. До розчину отриманої сполуки (1,03 г, 2,97 ммоль) у суміші тетрагідрофуран/етанол/вода, 1:1:1 (об./об./об.; 18 мл) при перемішуванні додають моногідрат гідроксиду літію (0,624 г, 14,9 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі реакційну суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 3 годин, охолоджують і концентрують. Залишок розчиняють у воді і промивають діетиловим ефіром. Водний шар обробляють 1,0 н соляною кислотою (20 мл) і екстрагують сумішшю хлороформ/метанол, 4:1 (об./об.). Об'єднані екстракти сушать (Na_2SO_4) і концентрують, і одержують 2-метил-2-(4'-(метилсульфоніл)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропанову кислоту у вигляді не зовсім білої твердої речовини (0,954 г, 100 %). Отриману сполуку і хінуклідин-3-ол уводять у взаємодію відповідно до загальної процедури Н, і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді не зовсім білої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,02-7,96 (м, 2H), 7,96-7,87 (м, 2H), 7,73-7,42

(м, 5H), 4,56-4,46 (м, 1H), 3,30-3,10 (м, 1H), 3,25 (с, 3H), 3,00-2,52 (м, 5H), 2,03-1,80 (м, 2H), 1,76-1,33 (м, 9H) м. ч. ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO- d_6) δ 154,3, 148,7, 144,9, 139,4, 136,0, 127,6, 127,3, 126,8, 125,6, 68,8, 54,6, 54,3, 46,5, 45,5, 43,6, 29,3, 24,8, 22,8, 18,4 м. ч. Чистота по UP-PXMC 100 %, 100 % (210 і 254 нм); час утримування 0,74 хв.; (M+H $^+$) 443.

5 Приклад 236

1-(3-етилхінуклідин-3-іл)-3-(2-(4'-(метилсульфоніл)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)сечовина
З використанням загальної процедури Н і уведення у взаємодію 2-метил-2-(4'-(метилсульфоніл)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропанової кислоти (отриманої так, як описано в прикладі 235) і проміжної сполуки 2 одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,01-7,96 (м, 2H), 7,96-7,90 (м, 2H), 7,70-7,63 (м, 2H), 7,52-7,45 (м, 2H), 6,30 (шир. с, 1H), 5,86 (шир. с, 1H), 3,25 (с, 3H), 2,80-2,52 (м, 6H), 1,93-1,74 (м, 3H), 1,71-1,44 (м, 8H), 1,43-1,25 (м, 2H), 0,76 (т, J=7,3 Гц, 3H) м. ч. ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO- d_6) δ 156,8, 150,0, 145,0, 139,3, 135,7, 127,6, 127,3, 126,6, 125,6, 62,5, 53,8, 53,2, 46,3, 46,1, 43,6, 30,4, 29,8, 27,7, 27,7, 22,3, 22,0, 8,0 м. ч. Чистота по UP-PXMC 100 %, 100 % (210 і 254 нм); час утримування 0,76 хв.; (M+H $^+$) 470.

15 Приклад 237

1-(2-(4'-(Метилсульфоніл)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)-3-(3-пропілхінуклідин-3-іл)сечовина
З використанням загальної процедури Н і уведення у взаємодію 2-метил-2-(4'-(метилсульфоніл)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропанової кислоти (отриманої так, як описано в прикладі 235) і проміжної сполуки 17 одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,02-7,96 (м, 2H), 7,95-7,88 (м, 2H), 7,68-7,61 (м, 2H), 7,51-7,44 (м, 2H), 6,24 (шир. с, 1H), 5,76 (шир. с, 1H), 3,25 (с, 3H), 2,73-2,45 (м, 6H), 1,89-1,83 (м, 1H), 1,83-1,68 (м, 2H), 1,68-1,45 (м, 2H), 1,41-1,14 (м, 4H), 0,86 (т, J=7,2 Гц, 3H) м. ч. ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO- d_6) δ 156,8, 150,0, 145,0, 139,3, 135,7, 127,6, 127,3, 126,6, 125,6, 63,1, 53,8, 53,2, 46,5, 46,3, 43,6, 37,8, 30,6, 29,6, 28,2, 22,7, 22,3, 16,7, 14,6 м. ч. Чистота по UP-PXMC 100 %, 100 % (210 і 254 нм); час утримування 0,81 хв.; (M+H $^+$) 484.

25 Приклад 238

Хінуклідин-3-іл(2-(4'-((циклопропілметил)сульфоніл)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)карбамат
З використанням загальної процедури F і уведення у взаємодію етил-2-метил-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)пропаноату і 1-бром-4-((циклопропілметил)сульфоніл)бензолу одержують етил-2-(4'-((циклопропілметил)сульфоніл)[1,1'-біфеніл]-4-іл)-2-метилпропаноат у вигляді смоли бурштинового кольору. До розчину отриманої сполуки (1,93 г, 4,99 ммоль) у суміші тетрагідрофуран/етанол/вода, 1:1:1 (об./об./об.; 36 мл) при перемішуванні додають моногідрат гідроксиду літію (1,05 г, 25,0 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі реакційну суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 2 годин, охолоджують і концентрують. Залишок розчиняють у воді і промивають діетиловим ефіром. Водний шар обробляють 1,0 н соляною кислотою (27 мл) і екстрагують етилацетатом. Об'єднані екстракти сушать (Na $_2$ SO $_4$) і концентрують, і одержують 2-(4'-((циклопропілметил)сульфоніл)[1,1'-біфеніл]-4-іл)-2-метилпропанову кислоту у вигляді не зовсім білої твердої речовини (1,81 г, 100 %). Отриману сполуку і хінуклідин-3-ол вводять у взаємодію відповідно до загальної процедури Н, і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді не зовсім білої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,01-7,85 (м, 4H), 7,71 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,65-7,33 (м, 3H), 4,49-4,36 (м, 1H), 3,29 (д, J=7,1 Гц, 2H), 3,11-2,24 (м, 6H), 2,10-1,15 (м, 11H), 0,97-0,78 (м, 1H), 0,53-0,41 (м, 2H), 0,20-0,08 (м, 2H) м. ч. ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO- d_6) δ 154,5, 148,9, 144,9, 137,9, 135,9, 128,6, 127,1, 126,8, 125,5, 70,1, 59,4, 55,4, 54,2, 46,9, 45,9, 29,3, 25,2, 24,1, 19,2, 4,6, 3,8 м. ч. Чистота по UP-PXMC 100 %, 100 % (210 і 254 нм); час утримування 0,85 хв.; (M+H $^+$) 483.

45 Приклад 239

1-(2-(4'-((Циклопропілметил)сульфоніл)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)-3-(3-етилхінуклідин-3-іл)сечовина

З використанням загальної процедури Н і уведення у взаємодію 2-(4'-((циклопропілметил)сульфоніл)[1,1'-біфеніл]-4-іл)-2-метилпропанової кислоти (отриманої так, як описано в прикладі 238) і проміжної сполуки 2 одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,99-7,89 (м, 4H), 7,68 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,48 (д, J=8,4 Гц, 2H), 6,26 (с, 1H), 5,79 (с, 1H), 3,29 (д, J=7,1 Гц, 2H), 2,74-2,48 (м, 6H), 1,92-1,73 (м, 3H), 1,71-1,47 (м, 8H), 1,41-1,21 (м, 2H), 0,93-0,81 (м, 1H), 0,76 (т, J=7,3 Гц, 3H), 0,51-0,42 (м, 2H), 0,18-0,10 (м, 2H) м. ч. ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO- d_6) δ 156,7, 150,1, 144,9, 137,8, 135,6, 128,6, 127,1, 126,6, 125,6, 62,7, 59,4, 53,8, 53,2, 46,4, 46,2, 30,4, 27,8, 27,7, 22,5, 22,2, 8,0, 4,6, 3,8 м. ч. Чистота по UP-PXMC 100 %, 98,8 % (210 і 254 нм); час утримування 0,87 хв.; (M+H $^+$) 510.

60 Приклад 240

1-(2-(4'-((Циклопропілметил)сульфоніл)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)-3-(3-метилхінуклідин-3-іл)сечовина

З використанням загальної процедури Н і уведення у взаємодію 2-(4'-((циклопропілметил)сульфоніл)[1,1'-біфеніл]-4-іл)-2-метилпропанової кислоти (отриманої так, як описано в прикладі 238) і проміжної сполуки 1 одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,98-7,90 (м, 4Н), 7,69 (д, $J=8,5$ Гц, 2Н), 7,48 (д, $J=8,2$ Гц, 2Н), 6,24 (с, 1Н), 5,82 (с, 1Н), 3,29 (д, $J=7,1$ Гц, 2Н), 2,74-2,51 (м, 6Н), 1,92-1,74 (м, 2Н), 1,67-1,47 (м, 7Н), 1,44-1,20 (м, 5Н), 0,93-0,82 (м, 1Н), 0,51-0,42 (м, 2Н), 0,18-0,10 (м, 2Н) м. ч. ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO-d_6) δ 156,9, 150,0, 144,9, 137,8, 135,6, 128,6, 127,1, 126,6, 125,6, 63,4, 59,4, 53,9, 50,7, 46,1, 46,0, 30,4, 30,3, 29,9, 25,1, 22,9, 22,2, 4,6, 3,8 м. ч. Чистота по UP-PXMC 100 %, 98,7 % (210 і 254 нм); час утримування 0,84 хв.; ($\text{M}+\text{H}^+$) 496.

Приклад 241

1-Азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл(2-(4'-((циклопропілметил)сульфоніл)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)карбамат

З використанням загальної процедури Н і уведення у взаємодію 2-(4'-((циклопропілметил)сульфоніл)[1,1'-біфеніл]-4-іл)-2-метилпропанової кислоти (отриманої так, як описано в прикладі 238) і проміжної сполуки 3 одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді бежевої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,00-7,87 (м, 4Н), 7,70 (д, $J=8,1$ Гц, 2Н), 7,53 (шир. с, 1Н), 7,46 (д, $J=7,9$ Гц, 2Н), 4,65-4,56 (м, 1Н), 3,29 (д, $J=7,1$ Гц, 2Н), 3,01-2,41 (м, 6Н), 1,99-1,31 (м, 13Н), 0,94-0,80 (м, 1Н), 0,51-0,41 (м, 2Н), 0,17-0,10 (м, 2Н) м. ч. ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO-d_6) δ 154,2, 149,0, 144,9, 137,8, 135,9, 128,6, 127,1, 126,7, 125,6, 77,1, 59,3, 54,2, 47,7, 44,6, 40,1, 33,5, 30,6, 29,5, 24,7, 22,1, 4,6, 3,8 м. ч. Чистота по UP-PXMC 100 %, 100 % (210 і 254 нм); час утримування 0,86 хв.; ($\text{M}+\text{H}^+$) 497.

Приклад 242

Хінуклідин-3-іл(2-(4'-((3-метоксипропіл)сульфоніл)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)карбамат
З використанням загальної процедури F і уведення у взаємодію етил-2-метил-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)пропаноату і 1-бром-4-((3-метоксипропіл)сульфоніл)бензолу одержують етил-2-(4'-((3-метоксипропіл)сульфоніл)[1,1'-біфеніл]-4-іл)-2-метилпропаноат у вигляді жовтого масла. До розчину отриманої сполуки (1,43 г, 3,54 ммоль) у суміші тетрагідрофуран/етанол/вода, 1:1:1 (об./об./об.; 20 мл) при перемішуванні додають гідроксид літію (0,302 г, 12,6 ммоль). Після перемішування при 50 °С протягом ночі реакційну суміш охолоджують і концентрують. Залишок розчиняють у воді і промивають діетиловим ефіром. Водний шар обробляють 1,0 н соляною кислотою (20 мл) і екстрагують етилацетатом. Об'єднані екстракти сушать (Na_2SO_4) і концентрують, і одержують 2-(4'-((3-метоксипропіл)сульфоніл)[1,1'-біфеніл]-4-іл)-2-метилпропанову кислоту у вигляді білої твердої речовини (1,12 г, 84 %). Отриману сполуку і хінуклідин-3-ол уводять у взаємодію відповідно до загальної процедури Н, і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,01-7,85 (м, 4Н), 7,77 (м, 5Н), 4,50-4,36 (м, 1Н), 3,42-3,25 (м, 4Н), 3,17 (с, 3Н), 3,11-2,25 (м, 6Н), 2,11-1,70 (м, 4Н), 1,70-1,16 (м, 9Н) м. ч. ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO-d_6) δ 154,5, 148,9, 145,1, 137,4, 135,9, 128,3, 127,4, 126,8, 125,6, 69,9, 69,4, 57,8, 55,3, 54,2, 52,0, 46,9, 45,9, 29,3, 25,2, 24,1, 22,8, 19,1 м. ч. Чистота по UP-PXMC 99,9 %, 99,9 % (210 і 254 нм); час утримування 0,81 хв.; ($\text{M}+\text{H}^+$) 501,5.

Приклад 243

1-(3-етилхінуклідин-3-іл)-3-(2-(4'-((3-метоксипропіл)сульфоніл)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)сечовина

З використанням загальної процедури Н і уведення у взаємодію 2-метил-2-(4'-((3-метоксипропіл)сульфоніл)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропанової кислоти (отриманої так, як описано в прикладі 242) і проміжної сполуки 2 одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,07-7,81 (м, 4Н), 7,68 (д, $J=8,5$ Гц, 2Н), 7,49 (д, $J=8,5$ Гц, 2Н), 6,27 (с, 1Н), 5,81 (с, 1Н), 3,43-3,24 (м, 4Н), 3,17 (с, 3Н), 2,83-2,54 (м, 6Н), 1,92-1,74 (м, 5Н), 1,71-1,47 (м, 8Н), 1,42-1,24 (м, 2Н), 0,76 (т, $J=7,3$ Гц, 3Н) м. ч. ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO-d_6) δ 156,7, 150,1, 145,1, 137,3, 135,6, 128,3, 127,3, 126,6, 125,6, 69,4, 62,6, 57,8, 53,8, 53,2, 52,1, 46,4, 46,2, 30,4, 29,8, 27,7, 27,7, 22,8, 22,4, 22,1, 8,0 м. ч. Чистота по UP-PXMC 99,9 %, 99,9 % (210 і 254 нм); час утримування 0,83 хв.; ($\text{M}+\text{H}^+$) 528,6.

Приклад 244

1-(2-(4'-((3-Метоксипропіл)сульфоніл)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)-3-(3-пропілхінуклідин-3-іл)сечовина

З використанням загальної процедури Н і уведення у взаємодію 2-метил-2-(4'-((3-метоксипропіл)сульфоніл)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропанової кислоти (отриманої так, як описано в прикладі 242) і проміжної сполуки 17 одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої

твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,12-7,86 (м, 4H), 7,66 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,48 (д, J=8,3 Гц, 2H), 6,53 (шир. с, 1H), 6,33 (шир. с, 1H), 3,40-3,27 (м, 4H), 3,17 (с, 3H), 3,10-2,66 (м, 6H), 2,03-1,90 (м, 2H), 1,90-1,36 (м, 13H), 1,32-1,13 (м, 2H), 0,87 (т, J=7,2 Гц, 3H) м. ч. ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO- d_6) δ 156,9, 150,0, 145,2, 137,3, 135,6, 128,4, 127,3, 126,6, 125,6, 69,4, 60,6, 57,8, 53,9, 52,8, 52,0, 45,7, 45,4, 37,5, 30,8, 29,3, 27,4, 22,8, 20,6, 20,3, 16,5, 14,4 м. ч. Чистота по UP-PXMC 99,9 %, 99,9 % (210 і 254 нм); час утримування 0,87 хв.; (M+H $^+$) 542,6.

Приклад 245

Хінуклідин-3-іл(2-(4'-((3,3-диметилбутил)сульфоніл)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)карбамат

До розчину 4-бромтіофенолу (6,36 г, 33,6 ммоль) у N,N-диметилформаміді (70 мл) при перемішуванні додають гідрид натрію (60 % дисперсія в мінеральному маслі; 1,48 г, 37,0 ммоль). Через 40 хвилин додають 1-хлор-3,3-диметилбутан (5,6 мл, 40,3 ммоль), і суміш продовжують перемішувати протягом ночі. Потім реакційну суміш концентрують, і залишок розчиняють у етилацетаті. Розчин промивають водою, сушать (Na_2SO_4) і концентрують. Сирий продукт очищають флеш-хроматографією на діоксиді кремнію з використанням градієнта сумішей гексан/етилацетат, і одержують (4-бромфеніл)(3,3-диметилбутил)сульфан у вигляді безбарвного масла (8,71 г, 95 %). До розчину отриманої сполуки (8,69 г, 31,8 ммоль) у метиленхлориді (130 мл) при перемішуванні додають частинами протягом 20 хвилин 3-хлорпербензойну кислоту (77 %; 14,97 г, 66,80 ммоль). Отриману суспензію перемішують при кімнатній температурі протягом ночі і потім промивають водяним 0,5 н розчином гідроксиду натрію. Органічний шар сушать (Na_2SO_4) і концентрують, і одержують 1-бром-4-((3,3-диметилбутил)сульфоніл)бензол у вигляді білої твердої речовини (9,82 г, 100 %), яку використовують без очищення. Отриману сполуку і етил-2-метил-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)феніл)пропаноат уводять у взаємодію відповідно до загальної процедури F, і одержують етил-2-(4'-((3,3-диметилбутил)сульфоніл)[1,1'-біфеніл]-4-іл)-2-метилпропаноат. До розчину отриманої проміжної сполуки (2,17 г, 5,21 ммоль) у суміші тетрагідрофуран/етанол/вода, 1:1:1 (об./об./об.; 36 мл) при перемішуванні додають моногідрат гідроксиду літію (1,09 г, 26,0 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі реакційну суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 2,5 годин, охолоджують і концентрують. Залишок розчиняють у воді і промивають діетиловим ефіром. Водний шар обробляють 1,0 н соляною кислотою (30 мл) і екстрагують етилацетатом. Об'єднані екстракти сушать (Na_2SO_4) і концентрують, і одержують 2-(4'-((3,3-диметилбутил)сульфоніл)[1,1'-біфеніл]-4-іл)-2-метилпропанову кислоту у вигляді білої твердої речовини (1,94 г, 96 %). Отриману сполуку і хінуклідин-3-ол уводять у взаємодію відповідно до загальної процедури H, і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,00 (м, 4H), 7,71 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,63-7,39 (м, 3H), 4,46-4,39 (м, 1H), 3,33-3,24 (м, 2H), 3,10-2,31 (м, 6H), 2,05-1,72 (м, 2H), 1,67-1,24 (м, 11H), 0,84 (с, 9H) м. ч. ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO- d_6) δ 154,5, 149,0, 144,9, 137,6, 135,9, 128,3, 127,3, 126,8, 125,6, 70,0, 55,4, 54,2, 51,5, 46,9, 45,9, 35,3, 29,8, 29,3, 28,7, 25,3, 24,2, 19,2 м. ч. Чистота по UP-PXMC 100 %, 100 % (210 і 254 нм); час утримування 1,02 хв.; (M+H $^+$) 513.

Приклад 246

1-(2-(4'-((3,3-Диметилбутил)сульфоніл)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)-3-(3-метилхінуклідин-3-іл)сечовина

З використанням загальної процедури H і введення у взаємодію 2-(4'-((3,3-диметилбутил)сульфоніл)[1,1'-біфеніл]-4-іл)-2-метилпропанової кислоти (отриманої так, як описано в прикладі 245) і проміжної сполуки 1 одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,00-7,91 (м, 4H), 7,69 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,48 (д, J=8,4 Гц, 2H), 6,23 (с, 1H), 5,81 (с, 1H), 3,32-3,24 (м, 2H), 2,72-2,52 (м, 6H), 1,91-1,74 (м, 2H), 1,43-1,44 (м, 9H), 1,43-1,22 (м, 5H), 0,84 (с, 9H) м. ч. ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO- d_6) δ 156,9, 150,1, 145,0, 137,5, 135,6, 128,3, 127,2, 126,6, 125,6, 63,5, 53,9, 51,5, 50,7, 46,2, 46,0, 35,3, 30,4, 30,3, 29,9, 29,8, 28,7, 25,1, 22,9, 22,3 м. ч. Чистота по UP-PXMC 100 %, 100 % (210 і 254 нм); час утримування 1,00 хв.; (M+H $^+$) 526.

Приклад 247

1-(2-(4'-((3,3-Диметилбутил)сульфоніл)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)-3-(3-етилхінуклідин-3-іл)сечовина

З використанням загальної процедури H і введення у взаємодію 2-(4'-((3,3-диметилбутил)сульфоніл)[1,1'-біфеніл]-4-іл)-2-метилпропанової кислоти (отриманої так, як описано в прикладі 245) і проміжної сполуки 2 одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,00-7,90 (м, 4H), 7,68 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,48 (д, J=8,5 Гц, 2H), 6,25 (с, 1H), 5,78 (с, 1H), 3,33-3,24 (м, 2H), 2,75-2,50 (м, 6H), 1,92-1,73 (м, 3H), 1,71-1,42 (м, 10H), 1,42-1,20 (м, 2H), 0,84 (с, 9H), 0,76 (т, J=7,2 Гц, 3H) м. ч. ^{13}C ЯМР (100

МГц, DMSO-d₆) δ 156,7, 150,1, 145,0, 137,5, 135,6, 128,3, 127,2, 126,6, 125,6, 62,8, 53,8, 53,2, 51,5, 46,4, 46,2, 35,3, 30,4, 29,8, 29,8, 28,7, 27,8, 27,7, 22,5, 22,2, 8,0 м. ч. Чистота по UP-PXMC 100 %, 98,6 % (210 і 254 нм); час утримування 1,03 хв.; (M+H⁺) 540.

Приклад 248

- 5 1-(2-(4'-((3,3-Диметилбутил)сульфоніл)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)-3-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)сечовина

З використанням загальної процедури Н і уведення у взаємодію 2-(4'-((3,3-диметилбутил)сульфоніл)[1,1'-біфеніл]-4-іл)-2-метилпропанової кислоти (отриманої так, як описано в прикладі 245) і проміжної сполуки 5 одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,99-7,90 (м, 4H), 7,68 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,49 (д, J=8,4 Гц, 2H), 6,31 (с, 1H), 5,79 (с, 1H), 3,33-3,23 (м, 2H), 2,93-2,65 (м, 6H), 2,12-2,05 (м, 1H), 1,85-1,35 (м, 13H), 1,34-1,19 (м, 4H), 0,85 (с, 9H) м. ч. ¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 156,8, 150,1, 145,0, 137,5, 135,6, 128,3, 127,4, 126,6, 125,7, 57,2, 53,8, 52,7, 51,5, 48,0, 45,0, 39,1, 36,2, 35,3, 30,4, 29,8, 29,7, 28,7, 26,2, 24,3, 23,8 м. ч. Чистота по UP-PXMC 100 %, 100 % (210 і 254 нм); час утримування 1,01 хв.; (M+H⁺) 540.

Приклад 249

Хінуклідин-3-іл(2-(4'-(((1-(метоксиметил)циклопропіл)метил)сульфоніл)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)карбамат

До розчину (1-(метоксиметил)циклопропіл)метанолу (3,65 г, 31,4 ммоль) і триетиламіну (5,5 мл, 39,5 ммоль) у метиленхлориді (100 мл) при перемішуванні й охолодженні (0 °C) додають по краплях метансульфонілхлорид (2,7 мл, 34,7 ммоль). Через 2 години реакційний розчин промивають водним розчином бікарбонату натрію. Органічний шар об'єднують з метиленхлоридними екстрактами водного шару, сушать (Na₂SO₄) і концентрують. Одержують сирий (1-(метоксиметил)циклопропіл)метилметансульфонат у вигляді масла бурштинового кольору (6,15 г, 100 %), що використовують без очищення. До розчину 4-бромтіофенолу (4,98 г, 26,3 ммоль) у N,N-диметилформаміді (60 мл) при перемішуванні додають гідрид натрію (60 % дисперсія в мінеральному маслі; 1,21 г, 31,6 ммоль). Через 1 годину додають розчин проміжного мезилату в N,N-диметилформаміді (20 мл), і суміш перемішують протягом 3 годин при кімнатній температурі. Потім реакційну суміш концентрують, і залишок розчиняють у етилацетаті, промивають водою, сушать (Na₂SO₄) і концентрують. Отримане масло блідо-бурштинового кольору очищають флеш-хроматографією на діоксиді кремнію з використанням градієнта сумішей гексан/етилацетат, і одержують (4-бромфеніл)(1-(метоксиметил)циклопропіл)метилсульфан у вигляді безбарвного масла (6,98 г, 92 %). До розчину отриманого матеріалу (6,97 г, 24,3 ммоль) у метиленхлориді (100 мл) при перемішуванні додають частинами 3-хлорпербензойну кислоту (77 %; 11,42 г, 50,96 ммоль). Отриману суспензію перемішують при кімнатній температурі протягом ночі і потім промивають 0,5 н водним розчином гідроксиду натрію. Органічний шар сушать (Na₂SO₄) і концентрують, і одержують 1-бром-4-(((1-(метоксиметил)циклопропіл)метил)сульфоніл)бензол у вигляді білої твердої речовини (9,82 г, 100 %), яку використовують без очищення. Отриману сполуку і етил-2-метил-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)пропаноат уводять у взаємодію відповідно до загальної процедури F, і одержують етил-2-(4'-(((1-(метоксиметил)циклопропіл)метил)сульфоніл)[1,1'-біфеніл]-4-іл)-2-метилпропаноат. До розчину отриманої проміжної сполуки (3,54 г, 9,11 ммоль) у суміші тетрагідрофуран/етанол/вода, 1:1:1 (об./об./об.; 60 мл) при перемішуванні додають моногідрат гідроксиду літію (1,34 г, 31,9 ммоль). Після кип'ятіння зі зворотним холодильником протягом ночі реакційну суміш охолоджують і концентрують. Залишок розчиняють у воді і промивають діетиловим ефіром. Водний шар обробляють 1,0 н соляною кислотою (40 мл) і екстрагують етилацетатом. Об'єднані екстракти сушать (Na₂SO₄) і концентрують, і одержують 2-(4'-(((1-(метоксиметил)циклопропіл)метил)сульфоніл)[1,1'-біфеніл]-4-іл)-2-метилпропанову кислоту у вигляді білої твердої речовини (3,21 г, 88 %). Отриману сполуку і хінуклідин-3-ол уводять у взаємодію відповідно до загальної процедури Н, і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді не зовсім білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,02-7,85 (м, 4H), 7,71 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,65-7,38 (м, 3H), 4,50-4,36 (м, 1H), 3,40 (с, 2H), 3,18 (с, 2H), 3,13 (с, 3H), 3,13-2,24 (м, 6H), 2,09-1,20 (м, 11H), 0,53-0,37 (м, 4H) м. ч. ¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 154,5, 149,0, 145,0, 138,7, 135,8, 128,4, 127,2, 126,8, 125,6, 75,3, 69,9, 58,8, 57,8, 55,3, 54,2, 46,9, 45,9, 29,3, 25,2, 24,1, 19,1, 15,8, 9,5 м. ч. Чистота по UP-PXMC 100 %, 100 % (210 і 254 нм); час утримування 0,85 хв.; (M+H⁺) 527.

Приклад 250

- 60 1-(3-етилхінуклідин-3-іл)-3-(2-(4'-(((1-(метоксиметил)циклопропіл)метил)сульфоніл)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)сечовина

З використанням загальної процедури Н і введення у взаємодію 2-(4'-(((1-метоксиметил)циклопропіл)метил)сульфоніл[1,1'-біфеніл]-4-іл)-2-метилпропанової кислоти (отриманої так, як описано в прикладі 249) і проміжної сполуки 2 одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,98-7,90 (м, 4H), 7,68 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,48 (д, J=8,4 Гц, 2H), 6,25 (с, 1H), 5,77 (с, 1H), 3,39 (с, 2H), 3,18 (с, 2H), 3,13 (с, 3H), 2,73-2,47 (м, 6H), 1,92-1,72 (м, 3H), 1,71-1,46 (м, 8H), 1,41-1,20 (м, 2H), 0,76 (т, J=7,2 Гц, 3H), 0,51-0,39 (м, 4H) м. ч. ¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 156,7, 150,1, 145,0, 138,7, 135,5, 128,4, 127,2, 126,6, 125,6, 75,3, 62,8, 58,9, 57,8, 53,8, 53,3, 46,5, 46,3, 30,4, 29,8, 27,8, 27,7, 22,6, 22,3, 15,8, 9,5, 8,0 м. ч. Чистота по UP-PXMC 97,6 %, 100 % (210 і 254 нм); час утримування 0,86 хв.; (M+H⁺) 554.

Приклад 251

1-(2-(4'-(((1-Метоксиметил)циклопропіл)метил)сульфоніл[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)-3-(3-пропілхінуклідин-3-іл)сечовина

З використанням загальної процедури Н і введення у взаємодію 2-(4'-(((1-метоксиметил)циклопропіл)метил)сульфоніл[1,1'-біфеніл]-4-іл)-2-метилпропанової кислоти (отриманої так, як описано в прикладі 249) і проміжної сполуки 17 одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,98-7,89 (м, 4H), 7,66 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,48 (д, J=8,4 Гц, 2H), 6,24 (с, 1H), 5,76 (с, 1H), 3,39 (с, 2H), 3,17 (с, 2H), 3,13 (с, 3H), 2,74-2,46 (м, 6H), 1,90-1,83 (м, 1H), 1,83-1,68 (м, 2H), 1,68-1,43 (м, 8H), 1,40-1,13 (м, 4H), 0,85 (т, J=7,1 Гц, 3H), 0,52-0,38 (м, 4H) м. ч. ¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 156,8, 150,1, 145,1, 138,7, 135,6, 128,4, 127,2, 126,6, 125,6, 75,3, 63,1, 58,9, 57,8, 53,8, 53,2, 46,4, 46,3, 37,8, 30,6, 29,6, 28,2, 22,7, 22,3, 16,7, 15,8, 14,5, 9,5 м. ч. Чистота по UP-PXMC 100 %, 100 % (210 і 254 нм); час утримування 0,90 хв.; (M+H⁺) 568.

Приклад 252

Хінуклідин-3-іл(2-(4'-(метилкарбамоїл)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)карбамат

До розчину 4-бромбензойної кислоти (6,00 г, 29,8 ммоль) у метиленхлориді (80 мл) при перемішуванні додають гідрохлорид N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодііміду (6,30 г, 32,9 ммоль), 4-(диметиламіно)піридин (7,70 г, 63,0 ммоль) і гідрохлорид метиламіну (2,23 г, 33,0 ммоль). Суміш перемішують протягом ночі і потім промивають 1,0 н соляною кислотою, сушать (Na₂SO₄) і концентрують. Сирий матеріал очищають флеш-хроматографією на діоксиді кремнію з використанням елюенту суміші гексан/етилацетат, і одержують 4-бром-N-метилбензамід у вигляді білої твердої речовини (5,80 г, 90 %). До розчину отриманої сполуки (4,00 г, 18,9 ммоль) у 1,4-діоксані (10 мл) при перемішуванні додають біс(пінаколато)дибор (11,9 г, 46,8 ммоль), ацетат калію (5,50 г, 56,1 ммоль) і [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій(II) (0,410 г, 0,560 ммоль). Суміш нагрівають при 90 °C протягом ночі, фільтрують і концентрують. Залишок очищають флеш-хроматографією на діоксиді кремнію з використанням елюенту суміші гексан/етилацетат, і одержують N-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензамід у вигляді білої твердої речовини (4,50 г, 91 %). Отриману сполуку і етил-2-(4-бромфеніл)-2-метилпропаноат уводять у взаємодію відповідно до загальної процедури F, і одержують етил-2-метил-2-(4'-(метилкарбамоїл)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропаноат у вигляді не зовсім білої твердої речовини. До розчину отриманої проміжної сполуки (1,00 г, 3,07 ммоль) у суміші тетрагідрофурану (8 мл) і води (3 мл) при перемішуванні додають твердий гідроксид натрію (0,640 г, 16,0 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі реакційну суміш концентрують, і залишок розчиняють у воді. Розчин підкислюють (pH~6) 1 н соляною кислотою й екстрагують етилацетатом. Об'єднані екстракти промивають розсолон, сушать (Na₂SO₄) і концентрують, і одержують 2-метил-2-(4'-(метилкарбамоїл)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропанову кислоту у вигляді білої твердої речовини (0,950 г, 100 %). Отриману сполуку використовують без очищення і уводять у взаємодію з хінуклідин-3-олом відповідно до загальної процедури I, і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді не зовсім білої твердої речовини. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,47 (кв., J=4,5 Гц, 1H), 7,91 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,74 (д, J=6,5 Гц, 2H), 7,67-7,65 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,60 (с, 1H), 7,44 (д, J=6,5 Гц, 2H), 4,43 (м, 1H), 3,76 (м, 1H), 2,81-2,63 (м, 7H), 2,47-2,36 (м, 1H), 1,85 (м, 2H), 1,56-1,34 (м, 9H) м. ч. ¹³C ЯМР (125 МГц, CD₃OD) δ 170,4, 156,9, 149,1, 145,3, 139,2, 134,1, 128,8, 127,9, 126,7, 71,4, 56,1, 55,9, 48,0, 47,0, 30,0, 29,9, 27,0, 26,5, 24,6, 20,0 м. ч. Чистота по PXMC 100 % (214 і 254 нм); час утримування 1,72 хв.; (M+H⁺) 422,3.

Приклад 253

N-Метил-(4'-(2-(3-(3-метилхінуклідин-3-іл)уреїдо)пропан-2-іл)[1,1'-біфеніл]-4-карбоксамід

З використанням загальної процедури I і введення у взаємодію 2-метил-2-(4'-(метилкарбамоїл)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропанової кислоти (отриманої так, як описано в прикладі 252) і проміжної сполуки 1 одержують вказану в заголовку сполуку. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆)

δ 8,47 (кв., J=4,5 Гц, 1H), 7,90 (д, J=9,0 Гц, 2H), 7,74 (д, J=9,0 Гц, 2H), 7,64 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,44 (д, J=9,0 Гц, 2H), 6,20 (с, 1H), 5,79 (с, 1H), 2,80 (д, J=4,5 Гц, 3H), 2,67-2,52 (м, 6H), 1,88-1,78 (м, 2H), 1,61-1,25 (м, 12H) м. ч. ¹³C ЯМР (125 МГц, DMSO-d₆) δ 166,3, 156,9, 149,2, 142,4, 136,5, 133,0, 127,7, 126,3, 126,2, 125,4, 63,5, 53,8, 50,7, 46,2, 46,1, 30,4, 29,9, 26,3, 25,1, 223,0, 22,3 м. ч. Чистота по РХМС >95 % (214 і 254 нм); час утримування 1,32 хв.; (M+H⁺) 435,3.

Приклад 254

1-Азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл(2-(4'-(метилкарбамоїл)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)карбамат
З використанням загальної процедури I і введення у взаємодію 2-метил-2-(4'-(метилкарбамоїл)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропанової кислоти (отриманої так, як описано в прикладі 252) і проміжної сполуки 3 одержують вказану в заголовку сполуку. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,83-7,81 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,64-7,62 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,58-7,56 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,50-7,48 (д, J=8,0 Гц, 2H), 6,22 (с, 1H), 5,15 (с, 1H), 4,78-4,77 (м, 1H), 3,16-2,62 (м, 9H), 2,07-1,55 (м, 13H) м. ч. ¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 168,0, 154,2, 147,0, 143,7, 138,2, 133,2, 127,4, 127,1, 127,0, 125,4, 78,1, 55,0, 51,6, 48,0, 46,3, 33,6, 30,4, 29,6, 26,9, 26,4, 24,6, 22,0 м. ч. Чистота по РХМС >97 % (214 і 254 нм); час утримування 1,70 хв.; (M+H⁺) 436,3.

Приклад 255

N-метил-4'-(2-(3-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)уреїдо)пропан-2-іл)біфеніл-4-карбоксамід

З використанням загальної процедури I і введення у взаємодію 2-метил-2-(4'-(метилкарбамоїл)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропанової кислоти (отриманої так, як описано в прикладі 252) і проміжної сполуки 5 одержують вказану в заголовку сполуку. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,48-8,47 (кв., J=4,5 Гц, 1H), 7,91-7,90 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,75-7,73 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,64-7,62 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,46-7,44 (д, J=9,0 Гц, 2H), 6,26 (с, 1H), 5,75 (с, 1H), 2,87-2,69 (м, 9H), 2,07 (м, 1H), 1,79-1,25 (м, 15H) м. ч. ¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 168,0, 156,8, 146,3, 143,2, 139,2, 133,5, 127,7, 127,3, 127,1, 126,2, 58,7, 54,6, 52,6, 48,3, 45,2, 39,5, 36,5, 31,2, 29,6, 26,9, 26,1, 24,3, 23,8 м. ч. Чистота по UP-РХМС 96,8 %, 95,1 % (214 нм і 254 нм); час утримування 1,17 хв.; (M+H⁺) 449,3.

Приклад 256

N-(2-(4'-(Метилкарбамоїл)біфеніл-4-іл)пропан-2-іл)-1,4-діазабіцикло[3.2.2]нонан-4-карбоксамід

З використанням загальної процедури I і введення у взаємодію 2-метил-2-(4'-(метилкарбамоїл)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропанової кислоти (отриманої так, як описано в прикладі 252) і проміжної сполуки 6 одержують вказану в заголовку сполуку. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,81-7,80 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,63-7,62 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,58-7,55 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,48-7,46 (д, J=8,5 Гц, 2H), 6,28-6,27 (кв., J=5,0 Гц, 1H), 4,78 (с, 1H), 4,02 (м, 1H), 3,63 (т, J=5,5 Гц, 2H), 3,14-3,08 (м, 2H), 3,03-2,98 (м, 7H), 2,07-2,01 (м, 2H), 1,80-1,70 (м, 8H) м. ч. ¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 168,1, 155,6, 148,1, 143,9, 137,9, 133,1, 127,3, 127,1, 127,0, 125,3, 57,6, 55,3, 48,1, 46,2, 41,3, 30,2, 27,4, 26,9 м. ч. Чистота по РХМС >99 % (214 і 254 нм); час утримування 1,13 хв.; (M+H⁺) 421,1.

Приклад 257

Хінуклідин-3-іл-2-(4'-(диметилкарбамоїл)біфеніл-4-іл)пропан-2-ілкарбамат

Замінюючи гідрохлорид метиламіну на гідрохлорид диметиламіну, використовують послідовність реакцій, описану в прикладі 252, і одержують 2-(4'-(диметилкарбамоїл)[1,1'-біфеніл]-4-іл)-2-метилпропанову кислоту. Отриману проміжну сполуку і хінуклідин-3-ол уводять у взаємодію відповідно до загальної процедури I і одержують вказану в заголовку сполуку. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,70 (д, J=7,0 Гц, 2H), 7,63 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,59 (с, 1H), 7,48 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,44 (д, J=7,0 Гц, 2H), 4,42 (м, 1H), 3,00-2,96 (м, 7H), 2,72-2,55 (м, 3H), 2,46-1,98 (м, 2H), 1,84-1,75 (м, 2H), 1,56-1,24 (м, 9H) м. ч. ¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 171,5, 154,5, 146,6, 142,0, 138,6, 135,0, 127,7, 127,1, 126,9, 125,4, 71,0, 55,5, 55,1, 47,3, 46,4, 39,7, 35,4, 29,3, 25,3, 24,5, 19,4 м. ч. Чистота по РХМС >99 % (214 і 254 нм); час утримування 1,79 хв.; (M+H⁺) 436,3.

Приклад 258

N,N-диметил-4'-(2-(3-(3-метилхінуклідин-3-іл)уреїдо)пропан-2-іл)біфеніл-4-карбоксамід

З використанням загальної процедури I і введення у взаємодію 2-(4'-(диметилкарбамоїл)[1,1'-біфеніл]-4-іл)-2-метилпропанової кислоти (отриманої так, як описано в прикладі 257) і проміжної сполуки 1 одержують вказану в заголовку сполуку. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,60-7,59 (м, 6H), 7,50-7,49 (д, J=8,5 Гц, 2H), 4,88 (шир. с, 1H), 4,33 (шир. с, 1H), 3,14 (с, 3H), 3,04 (с, 3H), 2,73-2,66 (м, 5H), 2,17 (м, 1H), 1,92-1,64 (м, 8H), 1,45-1,22 (м, 6H) м. ч. ¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 171,6, 157,1, 146,7, 141,9, 138,9, 135,0, 127,6, 127,4, 127,0, 125,9, 63,5, 54,5, 52,0, 46,5, 46,2, 39,7, 35,5, 30,6, 30,3, 25,0, 23,0, 22,2 м. ч. Чистота по РХМС >98 % (214 і 254 нм); час утримування 1,38 хв.; (M+H⁺) 449,3.

Приклад 259

1-Азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл-2-(4'-(диметилкарбамоїл)біфеніл-4-іл)пропан-2-ілкарбамат

З використанням загальної процедури I і введення у взаємодію 2-(4'-(диметилкарбамоїл)[1,1'-біфеніл]-4-іл)-2-метилпропанової кислоти (отриманої так, як описано в прикладі 257) і проміжної сполуки 3 одержують вказану в заголовку сполуку. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,61-7,59 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,56-7,54 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,49-7,47 (м, 4H), 5,20 (с, 1H), 4,78-4,77 (м, 1H), 3,13-2,72 (м, 12H), 2,28 (м, 1H), 2,05-1,18 (м, 12H) м. ч. ¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 171,5, 154,3, 146,8, 142,1, 138,5, 135,0, 127,7, 127,1, 126,8, 125,4, 78,1, 55,0, 51,7, 48,3, 45,0, 39,6, 35,4, 33,7, 31,0, 30,7, 29,7, 24,9, 22,3 м. ч. Чистота по UP-PXMC 100 % (214 і 254 нм); час утримування 1,39 хв.; (M+H⁺) 450,3.

Приклад 260

N-(2-(4'-(Диметилкарбамоїл)біфеніл-4-іл)пропан-2-іл)-1,4-діазабіцикло[3.2.2]нонан-4-карбоксамід

З використанням загальної процедури I і введення у взаємодію 2-(4'-(диметилкарбамоїл)[1,1'-біфеніл]-4-іл)-2-метилпропанової кислоти (отриманої так, як описано в прикладі 257) і проміжної сполуки 6 одержують вказану в заголовку сполуку. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,61-7,60 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,56-7,55 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,48-7,46 (м, 4H), 4,78 (с, 1H), 4,04 (м, 1H), 3,64 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,15-2,99 (м, 12H), 2,08-2,03 (м, 2H), 1,81-1,73 (м, 8H) м. ч. ¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 171,6, 155,6, 147,9, 142,2, 138,1, 134,8, 127,6, 127,1, 126,9, 125,3, 57,6, 55,3, 48,0, 46,2, 41,3, 39,7, 35,4, 30,2, 27,4 м. ч. Чистота по UP-PXMC 100 % (214 і 254 нм); час утримування 1,35 хв.; (M+H⁺) 435,4.

Приклад 261

N,N-диметил-4'-(2-(3-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)уреїдо)пропан-2-іл)біфеніл-4-карбоксамід

З використанням загальної процедури I і введення у взаємодію 2-(4'-(диметилкарбамоїл)[1,1'-біфеніл]-4-іл)-2-метилпропанової кислоти (отриманої так, як описано в прикладі 257) і проміжної сполуки 5 одержують вказану в заголовку сполуку. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,62-7,58 (м, 6H), 7,51-7,49 (д, J=8,4 Гц, 2H), 4,74 (с, 1H), 4,07 (с, 1H), 3,14 (с, 3H), 3,05 (с, 3H), 2,91-2,70 (м, 4H), 2,51-2,28 (м, 2H), 2,17-2,17 (м, 1H), 1,84-1,50 (м, 10H), 1,47-1,15 (м, 5H) м. ч. ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃) δ 171,5, 157,0, 146,4, 141,8, 139,2, 135,2, 127,7, 127,5, 127,0, 126,1, 58,6, 54,5, 52,7, 48,2, 45,2, 39,7, 39,5, 36,5, 35,4, 31,1, 29,8, 26,1, 24,3, 23,8 м. ч. Чистота по PXMC >95 % (214 і 254 нм); час утримування 1,35 хв.; (M+H⁺) 463,3.

Приклад 262

Хінуклідин-3-іл-2-(4'-(піперидин-1-карбоніл)біфеніл-4-іл)пропан-2-іл-карбамат

Замінюючи гідрохлорид метиламіну на піперидин, використовують послідовність реакцій, описану в прикладі 252, і одержують 2-метил-2-(4'-(піперидин-1-карбоніл)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропанову кислоту. Отриману проміжну сполуку і хінуклідин-3-ол вводять у взаємодію відповідно до загальної процедури I, і одержують вказану в заголовку сполуку. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,52-7,51 (д, J=7,5 Гц, 2H), 7,48-7,47 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,42-7,37 (м, 4H), 5,26 (с, 1H), 4,55 (м, 1H), 3,65 (м, 2H), 3,33 (м, 2H), 3,09-2,33 (м, 6H), 2,19-1,77 (м, 2H), 1,63-1,32 (м, 15H) м. ч. ¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 170,2, 154,6, 146,6, 141,9, 138,6, 135,1, 127,4, 127,1, 126,9, 125,4, 71,0, 55,6, 55,0, 48,9, 47,4, 46,4, 43,2, 29,7, 26,6, 25,6, 25,4, 24,6, 19,5 м. ч. Чистота по PXMC >99 % (214 і 254 нм); час утримування 1,11 хв.; (M+H⁺) 476,3.

Приклад 263

1-Азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл-2-(4'-(піперидин-1-карбоніл)біфеніл-4-іл)пропан-2-ілкарбамат

З використанням загальної процедури I і введення у взаємодію 2-метил-2-(4'-(піперидин-1-карбоніл)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропанової кислоти (отриманої так, як описано в прикладі 262) і проміжної сполуки 3 одержують вказану в заголовку сполуку. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,60-7,58 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,56-7,54 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,49-7,45 (м, 4H), 5,20 (с, 1H), 4,78 (м, 1H), 3,73 (м, 2H), 3,41 (м, 2H), 3,10-2,49 (м, 7H), 2,05-1,36 (м, 18H) м. ч. ¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 170,2, 154,2, 146,7, 141,9, 138,6, 135,1, 127,4, 127,1, 127,0, 125,4, 78,2, 55,0, 51,6, 48,9, 48,2, 44,9, 43,2, 33,6, 30,6, 29,6, 26,6, 25,7, 24,6, 22,1 м. ч. Чистота по PXMC >99 % (214 і 254 нм); час утримування 1,34 хв.; (M+H⁺) 490,2.

Приклад 264

1-(3-етилхінуклідин-3-іл)-3-(2-(4'-(піперидин-1-карбоніл)біфеніл-4-іл)пропан-2-іл)сечовина

З використанням загальної процедури I і введення у взаємодію 2-метил-2-(4'-(піперидин-1-карбоніл)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропанової кислоти (отриманої так, як описано в прикладі 262) і проміжної сполуки 2 одержують вказану в заголовку сполуку. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,50-7,45 (м, 6H), 7,38-7,37 (д, J=7,5 Гц, 2H), 5,12 (с, 1H), 4,26 (с, 1H), 3,66-4,34 (м, 4H), 2,61-2,37 (м, 6H), 1,88-1,10 (м, 19H), 0,59 (т, J=7,5 Гц, 3H) м. ч. ¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 167,2, 155,7, 145,4, 140,7, 138,1, 134,2, 126,5, 126,4, 126,0, 125,0, 62,1, 53,8, 53,4, 45,6, 29,7, 29,2, 27,1, 27,0,

23,6, 21,8, 21,4, 7,0 м. ч. Чистота по РХМС >99 % (214 і 254 нм); час утримування 1,13 хв.; (M+H⁺) 503,4.

Приклад 265

Хінуклідин-3-іл-2-(4'-(морфолін-4-карбоніл)біфеніл-4-іл)пропан-2-ілкарбамат

5 Замінюючи гідрохлорид метиламіну на морфолін, використовують послідовність реакцій, описану в прикладі 252, і одержують 2-метил-2-(4'-(морфолін-4-карбоніл)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропанову кислоту. Отриману проміжну сполуку і хінуклідин-3-ол уводять у взаємодію відповідно до загальної процедури I, і одержують вказану в заголовку сполуку. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,62-7,60 (д, J=7,5 Гц, 2H), 7,56-7,54 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,50-7,46 (м, 4H), 5,29 (с, 1H), 4,63 (м, 1H), 3,73-3,54 (м, 8H), 3,17-2,53 (м, 6H), 2,28-2,17 (м, 2H), 1,98-1,40 (м, 9H) м. ч. ¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 170,3, 154,5, 146,7, 142,4, 138,4, 133,9, 127,7, 127,1, 125,4, 71,0, 66,9, 55,5, 55,0, 48,4, 47,3, 46,2, 42,7, 29,4, 25,3, 24,5, 19,5 м. ч. Чистота по РХМС >99 % (214 і 254 нм); час утримування 1,21 хв.; (M+H⁺) 478,3.

Приклад 266

15 1-Азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл-2-(4'-(морфолін-4-карбоніл)біфеніл-4-іл)пропан-2-ілкарбамат
З використанням загальної процедури I і введення у взаємодію 2-метил-2-(4'-(морфолін-4-карбоніл)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропанової кислоти (отриманої так, як описано в прикладі 265) і проміжної сполуки 3 одержують вказану в заголовку сполуку. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,62-7,61 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,55-7,54 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,49-7,47 (м, 4H), 5,20 (с, 1H), 4,78-4,77 (м, 1H), 3,76-3,54 (м, 8H), 3,09-2,72 (м, 6H), 2,27-1,53 (м, 13H) м. ч. ¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 170,3, 154,3, 146,9, 142,5, 138,4, 133,9, 127,7, 127,1, 126,9, 125,4, 78,3, 66,9, 55,0, 51,7, 48,2, 44,9, 42,5, 33,7, 30,6, 29,5, 28,7, 24,8, 22,2 м. ч. Чистота по РХМС >99 % (214 і 254 нм); час утримування 1,22 хв.; (M+H⁺) 492,3.

Приклад 267

25 1-(3-метилхінуклідин-3-іл)-3-(2-(4'-(морфолін-4-карбоніл)біфеніл-4-іл)пропан-2-іл)сечовина
З використанням загальної процедури I і введення у взаємодію 2-метил-2-(4'-(морфолін-4-карбоніл)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропанової кислоти (отриманої так, як описано в прикладі 265) і проміжної сполуки 1 одержують вказану в заголовку сполуку. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,61-7,53 (м, 6H), 7,48-7,47 (д, J=7,5 Гц, 2H), 5,14 (с, 1H), 4,42 (с, 1H), 3,77-3,53 (м, 8H), 2,73-2,43 (м, 6H), 1,86 (м, 1H), 1,64-1,63 (м, 7H), 1,38-1,18 (м, 6H) м. ч. ¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 171,5, 157,0, 146,4, 141,8, 139,2, 135,2, 127,7, 127,0, 126,1, 125,1, 58,6, 54,5, 52,7, 48,2, 45,2, 39,7, 39,5, 36,5, 35,4, 31,1, 29,8, 26,1, 24,3, 23,8 м. ч. Чистота по РХМС 100 % (214 і 254 нм); час утримування 1,32 хв.; (M+H⁺) 491,3.

Приклад 268

35 1-(4-Метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)-3-(2-(4'-(морфолін-4-карбоніл)біфеніл-4-іл)пропан-2-іл)сечовина
З використанням загальної процедури I і введення у взаємодію 2-метил-2-(4'-(морфолін-4-карбоніл)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропанової кислоти (отриманої так, як описано в прикладі 265) і проміжної сполуки 5 одержують вказану в заголовку сполуку. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,64-7,60 (м, 6H), 7,49-7,48 (д, J=8,5 Гц, 2H), 4,76 (с, 1H), 4,07 (с, 1H), 3,75-3,54 (м, 8H), 2,89-2,70 (м, 4H), 2,47-2,18 (м, 3H), 1,70-1,63 (м, 8H), 1,54-1,15 (м, 7H) м. ч. ¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 170,2, 156,9, 146,2, 142,0, 139,3, 134,2, 127,8, 127,6, 127,2, 126,2, 66,9, 58,7, 54,6, 52,5, 48,3, 45,0, 39,3, 36,4, 31,4, 29,5, 26,1, 24,0, 23,7 м. ч. Чистота по РХМС >99 % (214 і 254 нм); час утримування 1,34 хв.; (M+H⁺) 505,2.

Приклад 269

N-(2-(4'-(Морфолін-4-карбоніл)біфеніл-4-іл)пропан-2-іл)-1,4-діазабіцикло[3.2.2]нонан-4-карбоксамід

50 З використанням загальної процедури I і введення у взаємодію 2-метил-2-(4'-(морфолін-4-карбоніл)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропанової кислоти (отриманої так, як описано в прикладі 265) і проміжної сполуки 5 одержують вказану в заголовку сполуку. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,62-7,61 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,55-7,54 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,48-7,46 (м, 4H), 4,77 (с, 1H), 4,04 (м, 1H), 3,74-3,48 (м, 10H), 3,15-3,09 (м, 2H), 3,04-2,99 (м, 4H), 2,17-3,03 (м, 2H), 1,78-1,63 (м, 8H) м. ч. ¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 170,4, 155,5, 148,0, 142,7, 137,9, 133,7, 127,7, 127,1, 127,1, 125,3, 66,9, 57,6, 55,3, 48,0, 46,2, 41,3, 30,2, 27,4 м. ч. Чистота по РХМС >96 % (214 і 254 нм); час утримування 1,34 хв.; (M+H⁺) 477,3.

Приклад 270

Хінуклідин-3-іл-2-(4'-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)біфеніл-4-іл)пропан-2-іл-карбамат

60 Замінюючи гідрохлорид метиламіну на 4,4-дифторпіперидин, використовують послідовність реакцій, описану в прикладі 252, і одержують 2-(4'-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)[1,1'-біфеніл]-4-іл)-2-метилпропанову кислоту. Отриману проміжну сполуку і хінуклідин-3-ол уводять

у взаємодію відповідно до загальної процедури I, і одержують вказану в заголовку сполуку. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,63-7,61 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,57-7,55 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,51-7,47 (м, 4H), 5,21 (с, 1H), 4,63 (м, 1H), 3,86-3,65 (м, 4H), 3,17-2,67 (м, 5H), 2,17-2,00 (м, 6H), 1,84-1,36 (м, 10H) м. ч. ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 170,5, 154,5, 146,8, 142,7, 138,4, 133,8, 127,5, 127,2, 127,1, 125,4, 121,6 (т, $J=241$ Гц), 71,0, 55,6, 55,1, 47,4, 46,3, 34,4, 29,5, 25,4, 24,5, 19,5 м. ч. Чистота по РХМС >99 % (214 і 254 нм); час утримування 1,47 хв.; $(\text{M}+\text{H}^+)$ 512,2.

Приклад 271

1-Азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл-2-(4'-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)біфеніл-4-іл)пропан-2-ілкарбамат

З використанням загальної процедури I і введення у взаємодію 2-(4'-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)[1,1'-біфеніл]-4-іл)-2-метилпропанової кислоти (отриманої так, як описано в прикладі 270) і проміжної сполуки 3 одержують вказану в заголовку сполуку. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,63-7,61 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,56-7,54 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,50-7,47 (м, 4H), 5,19 (с, 1H), 4,79-4,77 (м, 1H), 3,84-3,66 (м, 4H), 3,09-2,72 (м, 6H), 2,41-2,32 (м, 1H), 2,17-1,54 (м, 16H) м. ч. ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 170, 154,2, 146,9, 142,7, 138,3, 133,8, 127,5, 127,2, 127,1, 125,4, 121,5 (т, $J=241$ Гц), 78,2, 55,0, 51,7, 48,2, 45,0, 39,4, 34,2, 33,7, 30,6, 29,6, 24,8, 22,2 м. ч. Чистота по РХМС >97 % (214 і 254 нм); час утримування 1,14 хв.; $(\text{M}+\text{H}^+)$ 526,3.

Приклад 272

1-(2-(4'-(4,4-Дифторпіперидин-1-карбоніл)біфеніл-4-іл)пропан-2-іл)-3-(3-етилхінуклідин-3-іл)сечовина

З використанням загальної процедури I і введення у взаємодію 2-(4'-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)[1,1'-біфеніл]-4-іл)-2-метилпропанової кислоти (отриманої так, як описано в прикладі 270) і проміжної сполуки 2 одержують вказану в заголовку сполуку. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,62-7,57 (м, 6H), 7,49 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 5,06 (с, 1H), 4,15 (с, 1H), 3,88-3,42 (м, 4H), 2,71-2,39 (м, 6H), 2,04-1,57 (м, 14H), 1,37-1,15 (м, 3H), 0,66 (т, $J=7,0$ Гц, 3H) м. ч. ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 170,5, 156,6, 146,3, 142,4, 139,1, 134,1, 127,6, 127,5, 127,2, 126,1, 121,5 (т, $J=241$ Гц), 63,1, 54,9, 54,5, 46,6, 30,8, 30,1, 28,0, 28,0, 22,7, 22,3, 7,9 м. ч. Чистота по РХМС >99 % (214 і 254 нм); час утримування 1,13 хв.; $(\text{M}+\text{H}^+)$ 539,3.

Приклад 273

Хінуклідин-3-іл-2-(4'-(3,3-дифторазетидин-1-карбоніл)біфеніл-4-іл)пропан-2-ілкарбамат

Замінюючи гідрохлорид метиламіну на 3,3-дифторазетидин, використовують послідовність реакцій, описану в прикладі 252, і одержують 2-(4'-(3,3-дифторазетидин-1-карбоніл)[1,1'-біфеніл]-4-іл)-2-метилпропанову кислоту. Отриману проміжну сполуку і хінуклідин-3-ол уводять у взаємодію відповідно до загальної процедури I, і одержують вказану в заголовку сполуку. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,72-7,71 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,66-7,64 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,59-7,51 (м, 4H), 5,21 (с, 1H), 4,64-4,56 (м, 5H), 3,19-2,27 (м, 6H), 2,12-1,99 (м, 3H), 1,86-1,41 (м, 8H) м. ч. ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 170,6 (т, $J=3,0$ Гц), 154,5, 147,9, 147,2, 144,2, 138,1, 130,6, 128,5, 127,2, 125,5, 115,4 (т, $J=272$ Гц), 71,0, 55,6, 55,0, 47,3, 46,4, 29,6, 29,5, 25,4, 24,5, 19,5 м. ч. Чистота по РХМС >98 % (214 і 254 нм); час утримування 1,29 хв.; $(\text{M}+\text{H}^+)$ 484,2.

Приклад 274

1-Азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл-2-(4'-(3,3-дифторазетидин-1-карбоніл)біфеніл-4-іл)пропан-2-ілкарбамат

З використанням загальної процедури I і введення у взаємодію 2-(4'-(3,3-дифторазетидин-1-карбоніл)[1,1'-біфеніл]-4-іл)-2-метилпропанової кислоти (отриманої так, як описано в прикладі 273) і проміжної сполуки 3 одержують вказану в заголовку сполуку. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,73-7,71 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,66-7,65 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,59-7,57 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,52-7,50 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 5,14 (с, 1H), 4,82-4,78 (м, 1H), 4,59 (т, $J=12,0$ Гц, 4H), 3,13-2,76 (м, 6H), 2,08-1,55 (м, 13H) м. ч. ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 170,6, 154,2, 147,2, 144,3, 138,0, 130,6, 128,5, 127,1, 125,5, 115,4 (т, $J=340$ Гц), 78,1, 55,0, 51,6, 48,1, 44,9, 33,6, 30,4, 29,6, 24,6, 22,0 м. ч. Чистота по РХМС >99 % (214 і 254 нм); час утримування 1,46 хв.; $(\text{M}+\text{H}^+)$ 498,3.

Приклад 275

1-(2-(4'-(3,3-Дифторазетидин-1-карбоніл)біфеніл-4-іл)пропан-2-іл)-3-(3-етилхінуклідин-3-іл)сечовина

З використанням загальної процедури I і введення у взаємодію 2-(4'-(3,3-дифторазетидин-1-карбоніл)[1,1'-біфеніл]-4-іл)-2-метилпропанової кислоти (отриманої так, як описано в прикладі 273) і проміжної сполуки 2 одержують вказану в заголовку сполуку. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,73-7,61 (м, 8H), 4,89 (с, 1H), 4,58 (т, $J=12,0$ Гц, 4H), 4,04 (с, 1H), 2,71-2,18 (м, 6H), 1,97-1,20 (м, 13H), 0,66 (т, $J=7,5$ Гц, 3H) м. ч. ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 170,6 (т, $J=3,0$ Гц), 156,4, 146,4, 143,9, 138,9, 130,9, 128,6, 127,7, 127,2, 126,2, 115,3 (т, $J=272$ Гц), 62,9, 55,0, 54,5, 50,6, 46,5, 30,7, 28,0, 28,0, 22,6, 22,6, 7,9 м. ч. Чистота по РХМС >99 % (214 і 254 нм); час утримування 1,46

хв.; (M+H⁺) 511,3.

Приклад 276

1-(4-Метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)-3-(2-(3-(3-(морфолін-4-карбоніл)фенокси)феніл)пропан-2-іл)сечовина

5 До розчину 3-гідроксибензойної кислоти (8,28 г, 59,9 ммоль) у N,N-диметилформаміді (150 мл) при перемішуванні додають гідрохлорид N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодііміду (6,30 г, 32,9 ммоль), N,N-діізопропілетиламін (17,0 г, 132 ммоль), гідрат 1-гідроксибензотриазолу (8,80 г, 66,0 ммоль) і морфолін (5,75 г, 66,0 ммоль). Суміш перемішують протягом ночі і потім розбавляють водою й екстрагують етилацетатом. Об'єднані екстракти промивають розсолем, сушать (Na₂SO₄) і концентрують. Сирий матеріал очищають флеш-хроматографією на діоксиді кремнію з використанням елюенту суміші гексан/етилацетат, і одержують (3-гідроксифеніл)(морфоліно)метанон у вигляді білої твердої речовини (5,80 г, 47 %). До розчину отриманої сполуки (5,00 г, 24,1 ммоль) у N,N-диметилформаміді (100 мл) при перемішуванні додають етил-2-(3-бромфеніл)-2-метилпропанат (8,00 г, 31,1 ммоль), карбонат цезію (15,7 г, 48,2 ммоль), йодид міді(I) (1,40 г, 7,35 ммоль) і гідрохлорид 2-(диметиламіно)оцтової кислоти (2,10 г, 14,5 ммоль). Суміш нагрівають при 120 °С протягом ночі. Після охолодження реакційну суміш розбавляють водою й екстрагують етилацетатом. Об'єднані екстракти промивають розсолем, сушать (Na₂SO₄) і концентрують. Сирий матеріал очищають флеш-хроматографією на діоксиді кремнію з використанням елюенту суміші гексан/етилацетат, і одержують етил-2-метил-2-(3-(3-(морфолін-4-карбоніл)фенокси)феніл)пропанат у вигляді в'язкого безбарвного масла (4,40 г, 46 %). До розчину отриманої проміжної сполуки (4,40 г, 11,5 ммоль) у суміші метанол/вода, 1:1 (об./об.; 40 мл) при перемішуванні додають твердий гідроксид натрію (2,30 г, 57,5 ммоль). Після перемішування протягом 6 годин реакційну суміш концентрують, і залишок розчиняють у воді. Розчин підкислюють (pH~6) 1 н соляною кислотою й екстрагують етилацетатом. Об'єднані екстракти промивають розсолем, сушать (Na₂SO₄) і концентрують, і одержують 2-метил-2-(3-(3-(морфолін-4-карбоніл)фенокси)феніл)пропанову кислоту у вигляді білої твердої речовини (3,60 г, 85 %). Отриману сполуку використовують без очищення і уводять у взаємодію з проміжною сполукою 5 відповідно до загальної процедури I, і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді не зовсім білої твердої речовини. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,39-7,34 (м, 2H), 7,29-7,23 (м, 2H), 7,13-7,12 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,06-7,022 (м, 2H), 6,92-6,90 (м, 1H), 4,78 (с, 1H), 4,17 (с, 1H), 3,76-3,47 (м, 8H), 2,94-2,44 (м, 6H), 2,18 (м, 1H), 1,71-1,48 (м, 10H), 1,36-1,21 (м, 5H) м. ч. ¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 169,5, 157,3, 157,0, 156,7, 149,4, 137,0, 130,3, 130,1, 121,7, 120,7, 119,8, 117,6, 117,3, 116,7, 66,8, 58,7, 54,7, 52,8, 48,2, 45,3, 42,6, 39,5, 36,5, 31,0, 29,7, 26,0, 24,4, 23,9 м. ч. Чистота по РХМС >97 % (214 і 254 нм); час утримування 1,78 хв.; (M+H⁺) 521,3.

Приклад 277

1-(3-метилхінуклідин-3-іл)-3-(2-(3-(3-(морфолін-4-карбоніл)фенокси)феніл)пропан-2-іл)сечовина

40 З використанням загальної процедури I і уведення у взаємодію 2-метил-2-(3-(3-(морфолін-4-карбоніл)фенокси)феніл)пропанової кислоти (отриманої так, як описано в прикладі 276) і проміжної сполуки 1 одержують вказану в заголовку сполуку. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,39-7,34 (м, 2H), 7,28-7,27 (м, 2H), 7,13-7,12 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,06-7,02 (м, 2H), 6,92-6,91 (м, 1H), 4,73 (с, 1H), 4,14 (с, 1H), 3,77-3,46 (м, 8H), 2,75-2,49 (м, 6H), 1,95-1,60 (м, 8H), 1,42-1,26 (м, 6H) м. ч. ¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 169,6, 157,4, 156,9, 156,7, 149,4, 137,0, 130,2, 130,2, 121,6, 120,7, 119,7, 117,7, 117,2, 116,7, 66,8, 63,6, 54,7, 52,2, 46,5, 46,3, 30,7, 30,5, 30,1, 24,9, 23,1, 22,4 м. ч. Чистота по РХМС >99 % (214 і 254 нм); час утримування 1,76 хв.; (M+H⁺) 507,3.

Приклад 278

1-Азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл-2-(3-(3-(морфолін-4-карбоніл)фенокси)феніл)пропан-2-ілкарбамат

50 З використанням загальної процедури I і уведення у взаємодію 2-метил-2-(3-(3-(морфолін-4-карбоніл)фенокси)феніл)пропанової кислоти (отриманої так, як описано в прикладі 276) і проміжної сполуки 3 одержують вказану в заголовку сполуку. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,35-7,28 (м, 2H), 7,19-7,04 (м, 5H), 6,87-6,87 (м, 1H), 5,10 (с, 1H), 4,77 (м, 1H), 3,76-3,45 (м, 8H), 3,09-2,46 (м, 6H), 2,18-1,31 (м, 13H) м. ч. ¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 169,6, 157,7, 156,3, 154,1, 149,7, 137,0, 130,0, 129,7, 121,4, 120,4, 119,5, 117,3, 117,0, 116,4, 78,0, 66,8, 55,0, 51,5, 48,0, 44,9, 42,5, 33,4, 30,3, 30,2, 29,3, 29,4, 24,6, 21,9 м. ч. Чистота по РХМС >99 % (214 і 254 нм); час утримування 1,40 хв.; (M+H⁺) 508,3.

Приклад 279

Хінуклідин-3-іл-2-(3-(3-(морфолін-4-карбоніл)фенокси)феніл)пропан-2-ілкарбамат

60 З використанням загальної процедури I і уведення у взаємодію 2-метил-2-(3-(3-(морфолін-4-

карбоніл)феноксифеніл)пропанової кислоти (отриманої так, як описано в прикладі 276) і хінуклідин-3-олу одержують вказану в заголовку сполуку. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,37-7,28 (м, 2H), 7,20-7,03 (м, 5H), 6,86-6,85 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,19 (с, 1H), 4,61 (м, 1H), 3,75-3,16 (м, 8H), 2,83-2,37 (м, 6H), 1,95-1,12 (м, 11H) м. ч. ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 169,6, 157,6, 156,3, 154,4, 149,7, 137,0, 130,1, 129,7, 121,431, 120,4, 119,5, 117,2, 117,0, 116,3, 70,9, 66,8, 55,5, 55,0, 48,1, 47,2, 46,4, 42,5, 30,5, 29,5, 29,3, 25,3, 24,5, 19,5 м. ч. Чистота по РХМС >97 % (214 і 254 нм); час утримування 1,39 хв.; ($\text{M}+\text{H}^+$) 494,2.

Приклад 280

1-(3-метилхінуклідин-3-іл)-3-(2-(4-(4-(морфолін-4-карбоніл)феноксифеніл)пропан-2-іл)сечовина

Замінюючи етил-2-(3-бромфеніл)-2-метилпропаноат на етил-2-(4-бромфеніл)-2-метилпропаноат і 3-гідроксибензойну кислоту на 4-гідроксибензойну кислоту, використовують послідовність реакцій, описану в прикладі 276, і одержують 2-метил-2-(4-(4-(морфолін-4-карбоніл)феноксифеніл)пропанову кислоту. Отриману проміжну сполуку і хінуклідин-3-ол уводять у взаємодію відповідно до загальної процедури I, і одержують вказану в заголовку сполуку. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,51-7,49 (д, $J=9,0$ Гц, 2H), 7,42-7,40 (д, $J=9,0$ Гц, 2H), 7,05-7,00 (м, 4H), 4,82 (с, 1H), 4,21 (с, 1H), 3,72-3,48 (м, 8H), 2,78-2,51 (м, 6H), 1,86-1,89 (м, 1H), 1,72-1,65 (м, 1H), 1,64-1,62 (д, $J=8,0$ Гц, 6H), 1,49-1,40 (м, 2H), 1,37 (с, 3H), 1,31-1,25 (м, 1H) м. ч. ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 170,0, 158,7, 156,9, 155,2, 142,4, 129,8, 129,2, 127,0, 119,5, 118,2, 66,8, 63,4, 54,4, 52,1, 46,5, 46,2, 30,7, 30,4, 24,9, 22,9, 22,2 м. ч. Чистота по РХМС >100 % (214 і 254 нм); час утримування 1,73 хв.; ($\text{M}+\text{H}^+$) 507,3.

Приклад 281

1-(4-Метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)-3-(2-(4-(4-(морфолін-4-карбоніл)феноксифеніл)пропан-2-іл)сечовина

З використанням загальної процедури I і введення у взаємодію 2-метил-2-(4-(4-(морфолін-4-карбоніл)феноксифеніл)пропанової кислоти (отриманої так, як описано в прикладі 280) і проміжної сполуки 5 одержують вказану в заголовку сполуку. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,52-7,51 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,42-7,41 (д, $J=7,5$ Гц, 2H), 7,04-7,01 (м, 4H), 4,90 (с, 1H), 4,29 (с, 1H), 3,72-3,57 (м, 8H), 2,97-2,56 (м, 6H), 2,23 (м, 1H), 1,75-1,55 (м, 10H), 1,42-1,24 (м, 5H) м. ч. ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 170,0, 158,7, 156,951, 155,2, 142,7, 129,8, 129,2, 127,0, 119,4, 118,3, 66,8, 58,4, 54,4, 52,8, 48,4, 45,2, 39,0, 36,3, 31,0, 30,0, 26,1, 24,0, 23,5 м. ч. Чистота по РХМС >98 % (214 і 254 нм); час утримування 1,72 хв.; ($\text{M}+\text{H}^+$) 521,3.

Приклад 282

1-Азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл-2-(4-(4-(морфолін-4-карбоніл)феноксифеніл)пропан-2-іл)карбамат

З використанням загальної процедури I і введення у взаємодію 2-метил-2-(4-(4-(морфолін-4-карбоніл)феноксифеніл)пропанової кислоти (отриманої так, як описано в прикладі 280) і проміжної сполуки 3 одержують вказану в заголовку сполуку. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,42-7,38 (м, 4H), 7,03-6,98 (м, 4H), 5,15 (с, 1H), 4,83 (м, 1H), 3,72-3,49 (м, 8H), 3,12-2,97 (м, 6H), 2,24-1,68 (м, 13H) м. ч. ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 170,3, 158,8, 154,9, 153,7, 142,5, 129,7, 129,2, 126,4, 119,1, 118,2, 66,9, 55,0, 51,0, 47,3, 45,3, 32,5, 30,6, 29,4, 28,7, 22,9, 20,0 м. ч. Чистота по РХМС >98 % (214 і 254 нм); час утримування 1,72 хв.; ($\text{M}+\text{H}^+$) 508,3.

Приклад 283

Хінуклідин-3-іл-2-(4-(4-(диметилкарбамоїл)феноксифеніл)пропан-2-іл)карбамат

Замінюючи етил-2-(3-бромфеніл)-2-метилпропаноат на етил-2-(4-бромфеніл)-2-метилпропаноат, 3-гідроксибензойну кислоту на 4-гідроксибензойну кислоту і морфолін на гідрохлорид диметиламіну використовують послідовність реакцій, описану в прикладі 276, і одержують 2-(4-(4-(диметилкарбамоїл)феноксифеніл)-2-метилпропанову кислоту. Отриману проміжну сполуку і хінуклідин-3-ол уводять у взаємодію відповідно до загальної процедури I, і одержують вказану в заголовку сполуку. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,42-7,37 (м, 4H), 6,99-6,96 (м, 4H), 5,24 (с, 1H), 4,65-4,62 (м, 1H), 3,17-3,02 (м, 7H), 2,88-2,61 (м, 5H), 1,99-1,39 (м, 11H) м. ч. ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 171,2, 158,5, 154,9, 154,5, 142,6, 130,8, 129,1, 126,3, 119,1, 117,9, 70,8, 55,5, 54,9, 47,3, 46,3, 39,7, 35,5, 29,6, 25,3, 24,4, 19,4 м. ч. Чистота по РХМС >97 % (214 і 254 нм); час утримування 1,89 хв.; ($\text{M}+\text{H}^+$) 452,3.

Приклад 284

N,N-диметил-4-(4-(2-(3-(3-метилхінуклідин-3-іл)уреїдо)пропан-2-іл)феноксифеніл)бензамід

З використанням загальної процедури I і введення у взаємодію 2-(4-(4-(диметилкарбамоїл)феноксифеніл)-2-метилпропанової кислоти (отриманої так, як описано в прикладі 283) і проміжної сполуки 1 одержують вказану в заголовку сполуку. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,48 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,42 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,02-6,99 (м, 4H), 5,00 (с, 1H), 4,48 (с, 1H),

3,11-3,04 (м, 6H), 2,78-2,62 (м, 6H), 1,72 (м, 1H), 1,72-1,68 (м, 1H), 1,62-1,60 (м, 6H), 1,49-1,46 (м, 2H), 1,38 (с, 3H), 1,32-1,25 (м, 1H) м. ч. ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 171,2, 158,4, 157,0, 155,3, 142,4, 130,9, 129,1, 127,0, 119,4, 118,1, 63,1, 54,4, 52,0, 46,5, 46,2, 39,8, 35,5, 30,6, 30,6, 30,4, 24,9, 22,8, 22,1 м. ч. Чистота по РХМС >98 % (214 і 254 нм); час утримування 1,22 хв.; ($\text{M}+\text{H}^+$) 465,2.

Приклад 285

N,N-диметил-4-(4-(2-(3-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)уреїдо)пропан-2-іл)фенокси)бензамід

З використанням загальної процедури I і введення у взаємодію 2-(4-(4-(диметилкарбамоїл)фенокси)феніл)-2-метилпропанової кислоти (отриманої так, як описано в прикладі 283) і проміжної сполуки 5 одержують вказану в заголовку сполуку. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,43-7,41 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,38-7,36 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 6,97-6,94 (м, 4H), 5,35 (с, 1H), 4,79 (с, 1H), 3,07-2,68 (м, 12H), 2,21 (м, 1H), 1,68-1,28 (м, 15H) м. ч. ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 171,2, 158,5, 157,1, 155,1, 143,0, 130,7, 129,03, 126,9, 119,243, 118,078, 58,253, 54,305, 52,771, 48,292, 45,203, 39,738, 38,770, 36,243, 35,5, 30,8, 30,2, 26,1, 23,9, 23,3 м. ч. Чистота по РХМС >96 % (214 і 254 нм); час утримування 1,23 хв.; ($\text{M}+\text{H}^+$) 479,3.

Приклад 286

1-Азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл-2-(4-(4-(диметилкарбамоїл)фенокси)феніл)пропан-2-ілкарбамат

З використанням загальної процедури I і введення у взаємодію 2-(4-(4-(диметилкарбамоїл)фенокси)феніл)-2-метилпропанової кислоти (отриманої так, як описано в прикладі 283) і проміжної сполуки 3 одержують вказану в заголовку сполуку. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,43-7,38 (м, 4H), 7,02-6,98 (м, 4H), 5,08 (с, 1H), 4,82-4,78 (м, 1H), 3,11-2,75 (м, 12H), 2,09-1,55 (м, 13H) м. ч. ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 171,2, 158,5, 154,9, 154,1, 142,7, 130,8, 129,1, 126,4, 119,0, 118,1, 77,9, 54,8, 51,6, 48,1, 45,0, 39,7, 35,5, 33,5, 30,3, 29,6, 24,5, 21,9 м. ч. Чистота по РХМС >98 % (214 і 254 нм); час утримування 1,73 хв.; ($\text{M}+\text{H}^+$) 466,3.

Приклад 287

Хінуклідин-3-іл-2-(4-(4-(диметилкарбамоїл)фенокси)феніл)пропан-2-ілкарбамат

Замінюючи морфолін на гідрохлорид диметиламіну, використовують послідовність реакцій, описану в прикладі 276, і одержують 2-(3-(3-(диметилкарбамоїл)фенокси)феніл)-2-метилпропанову кислоту. Отриману проміжну сполуку і хінуклідин-3-ол вводять у взаємодію відповідно до загальної процедури I, і одержують вказану в заголовку сполуку. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,34 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,21 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,18-7,17 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,13-7,10 (м, 2H), 7,04-7,00 (м, 2H), 6,86 (м, 1H), 5,20 (с, 1H), 4,62 (м, 1H), 3,16-2,33 (м, 12H), 1,96-1,36 (м, 11H) м. ч. ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 170,8, 157,4, 156,6, 154,4, 149,6, 138,0, 129,9, 130,0, 121,5, 120,2, 119,4, 117,2, 117,1, 116,2, 71,0, 55,5, 55,1, 47,3, 46,4, 39,5, 35,3, 29,5, 25,3, 24,5, 19,5 м. ч. Чистота по РХМС >99 % (214 і 254 нм); час утримування 1,82 хв.; ($\text{M}+\text{H}^+$) 452,3.

Приклад 288

1-Азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл-2-(3-(3-(диметилкарбамоїл)фенокси)феніл)пропан-2-ілкарбамат

З використанням загальної процедури I і введення у взаємодію 2-(3-(3-(диметилкарбамоїл)фенокси)феніл)-2-метилпропанової кислоти (отриманої так, як описано в прикладі 287) і проміжної сполуки 3 одержують вказану в заголовку сполуку. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,34-7,28 (м, 2H), 7,18-7,10 (м, 3H), 7,04-7,02 (м, 2H), 6,87-6,85 (м, 1H), 5,11 (с, 1H), 4,78-4,75 (м, 1H), 3,09-2,63 (м, 12H), 2,03-1,18 (м, 13H) м. ч. ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 170,8, 157,4, 156,5, 154,106, 149,7, 138,0, 129,8, 129,7, 124,8, 121,5, 120,2, 119,3, 117,2, 116,2, 78,1, 55,0, 51,6, 48,1, 45,0, 39,5, 35,3, 33,5, 30,4, 30,2, 29,5, 29,4, 24,6, 21,9 м. ч. Чистота по РХМС >99 % (214 і 254 нм); час утримування 1,39 хв.; ($\text{M}+\text{H}^+$) 466,3.

Приклад 289

N,N-диметил-3-(3-(2-(3-(3-метилхінуклідин-3-іл)уреїдо)пропан-2-іл)фенокси)бензамід

З використанням загальної процедури I і введення у взаємодію 2-(3-(3-(диметилкарбамоїл)фенокси)феніл)-2-метилпропанової кислоти (отриманої так, як описано в прикладі 287) і проміжної сполуки 1 одержують вказану в заголовку сполуку. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,38-7,33 (м, 2H), 7,28-7,21 (м, 2H), 7,15-7,13 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,04-7,03 (м, 2H), 6,93-6,91 (м, 1H), 4,82 (шир. с, 1H), 4,30 (шир. с, 1H), 3,10 (с, 3H), 2,99 (с, 3H), 2,72-2,47 (м, 6H), 1,83-1,60 (м, 8H), 1,46-1,23 (м, 6H) м. ч. ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 170,8, 157,2, 157,0, 156,8, 149,5, 138,0, 130,2, 130,0, 121,6, 120,6, 119,6, 117,6, 117,1, 116,5, 63,4, 54,7, 52,1, 46,5, 46,3, 39,5, 35,3, 30,7, 30,5, 30,0, 24,9, 23,0, 22,2 м. ч. Чистота по РХМС >97 % (214 і 254 нм); час утримування 1,83 хв.; ($\text{M}+\text{H}^+$) 465,4.

Приклад 290

N,N-диметил-4-(4-(2-(3-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)уреїдо)пропан-2-іл)фенокси)бензамід

З використанням загальної процедури I і введення у взаємодію 2-(3-(3-(диметилкарбамоїл)фенокси)феніл)-2-метилпропанової кислоти (отриманої так, як описано в прикладі 283) і проміжної сполуки 5 одержують вказану в заголовку сполуку. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,37-7,31 (м, 2H), 7,28-7,25 (м, 1H), 7,21 (т, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,14-7,12 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,04-7,01 (м, 2H), 6,91-6,89 (м, 1H), 4,91 (с, 1H), 4,32 (с, 1H), 3,08 (с, 3H), 2,98 (с, 3H), 2,90-2,74 (м, 4H), 2,59-2,44 (м, 2H), 2,18-2,17 (м, 1H), 1,69-1,21 (м, 15H) м. ч. ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 170,8, 157,1, 157,1, 156,8, 149,5, 138,0, 130,2, 130,0, 121,7, 120,6, 119,6, 117,5, 117,2, 116,5, 58,6, 54,7, 52,8, 48,1, 45,3, 39,5, 39,4, 36,4, 35,3, 30,8, 29,8, 26,0, 24,3, 23,8 м. ч. Чистота по РХМС >99 % (214 і 254 нм); час утримування 1,77 хв.; $(\text{M}+\text{H}^+)$ 479,4.

Приклад 291

Хінуклідин-3-іл-2-(4-(4-(метилкарбамоїл)фенокси)феніл)пропан-2-ілкарбамат

Замінюючи етил-2-(3-бромфеніл)-2-метилпропаноат на етил-2-(4-бромфеніл)-2-метилпропаноат, 3-гідроксибензойну кислоту на 4-гідроксибензойну кислоту і морфолін на гідрохлорид метиламіну, використовують послідовність реакцій, описану в прикладі 276, і одержують 2-метил-2-(4-(4-(метилкарбамоїл)фенокси)феніл)пропанову кислоту. Отриману проміжну сполуку і хінуклідин-3-ол вводять у взаємодію відповідно до загальної процедури I, і одержують вказану в заголовку сполуку. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,74 (д, $J=9,0$ Гц, 2H), 7,42 (д, $J=9,0$ Гц, 2H), 7,02-6,99 (м, 4H), 6,15 (с, 1H), 5,13 (с, 1H), 4,67-4,64 (м, 1H), 3,19-2,70 (м, 9H), 1,97-1,38 (м, 11H) м. ч. ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 167,6, 160,2, 154,6, 154,4, 142,8, 129,1, 128,8, 126,4, 119,3, 117,8, 71,0, 55,5, 54,9, 47,2, 46,3, 30,9, 29,6, 26,8, 25,3, 24,4, 19,5 м. ч. Чистота по РХМС >99 % (214 і 254 нм); час утримування 1,75 хв.; $(\text{M}+\text{H}^+)$ 438,3.

Приклад 292

1-Азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл-2-(4-(4-(метилкарбамоїл)фенокси)феніл)пропан-2-ілкарбамат

З використанням загальної процедури I і введення у взаємодію 2-метил-2-(4-(4-(метилкарбамоїл)фенокси)феніл)-2-метилпропанової кислоти (отриманої так, як описано в прикладі 291) і проміжної сполуки 3 одержують вказану в заголовку сполуку. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,75-7,73 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,41-7,40 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,00-6,98 (м, 4H), 6,17 (шир. с, 1H), 5,09 (с, 1H), 4,81-4,77 (м, 1H), 3,11-2,73 (м, 9H), 2,10-1,521 (м, 13H) м. ч. ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 167,6, 160,2, 154,5, 143,0, 129,1, 128,7, 126,4, 119,3, 117,8, 78,2, 54,8, 51,7, 48,2, 45,0, 33,6, 30,6, 29,7, 26,8, 24,8, 22,2 м. ч. Чистота по РХМС >99 % (214 і 254 нм); час утримування 1,19 хв.; $(\text{M}+\text{H}^+)$ 452,2.

Приклад 293

N-метил-4-(4-(2-(3-(3-метилхінуклідин-3-іл)уреїдо)пропан-2-іл)фенокси)бензамід

З використанням загальної процедури I і введення у взаємодію 2-метил-2-(4-(4-(диметилкарбамоїл)фенокси)феніл)пропанової кислоти (отриманої так, як описано в прикладі 291) і проміжної сполуки 1 одержують вказану в заголовку сполуку. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,77-7,75 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,53-7,51 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,06-7,00 (м, 4H), 6,15 (шир. с, 1H), 4,73 (шир. с, 1H), 4,12 (шир. с, 1H), 3,03-3,02 (д, $J=5,0$ Гц, 3H), 2,79-2,52 (м, 6H), 1,86-1,64 (м, 8H), 1,49-1,22 (м, 6H) м. ч. ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 167,5, 159,9, 156,8, 155,3, 142,1, 129,4, 128,8, 127,2, 119,7, 118,0, 63,6, 54,5, 52,2, 46,5, 46,3, 30,8, 30,7, 30,3, 26,9, 24,9, 23,0, 22,3 м. ч. Чистота по РХМС >99 % (214 і 254 нм); час утримування 1,18 хв.; $(\text{M}+\text{H}^+)$ 451,2.

Приклад 294

N-метил-4-(4-(2-(3-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)уреїдо)пропан-2-іл)фенокси)бензамід

З використанням загальної процедури I і введення у взаємодію 2-метил-2-(4-(4-(диметилкарбамоїл)фенокси)феніл)пропанової кислоти (отриманої так, як описано в прикладі 291) і проміжної сполуки 5 одержують вказану в заголовку сполуку. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,77-7,75 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,55-7,53 (д, $J=9,0$ Гц, 2H), 7,07-7,05 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,03-7,01 (д, $J=9,0$ Гц, 2H), 6,17 (м, 1H), 4,67 (с, 1H), 4,03 (с, 1H), 3,03-3,02 (д, $J=4,5$ Гц, 3H), 2,95-2,83 (м, 4H), 2,58-2,38 (м, 2H), 2,19 (м, 1H), 1,75-1,51 (м, 10H), 1,42-1,19 (м, 5H) м. ч. ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 167,5, 159,8, 156,8, 155,5, 142,0, 129,5, 128,8, 127,2, 119,7, 118,1, 58,7, 54,4, 52,8, 48,2, 45,4, 39,5, 36,5, 31,3, 29,8, 26,9, 26,0, 24,3, 23,8 м. ч. Чистота по РХМС >96 % (214 і 254 нм); час утримування 1,19 хв.; $(\text{M}+\text{H}^+)$ 465,2.

Приклад 295

(Хінуклідин-3-іл)-2-(3-(3-(метилкарбамоїл)фенокси)феніл)пропан-2-ілкарбамат

Замінюючи морфолін на гідрохлорид метиламіну, використовують послідовність реакцій, описану в прикладі 276, і одержують 2-метил-2-(3-(3-(метилкарбамоїл)фенокси)феніл)пропанову кислоту. Отриману проміжну сполуку і хінуклідин-3-

ол уводять у взаємодію відповідно до загальної процедури I, і одержують вказану в заголовку сполуку. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,47 (с, 1H), 7,60-7,59 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,47-7,44 (м, 2H), 7,33 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,15-7,09 (м, 2H), 6,98-6,83 (м, 2H), 4,40 (м, 1H), 2,98-2,37 (м, 9H), 1,76-1,24 (м, 11H) м. ч. ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 167,9, 157,8, 156,2, 154,6, 149,1, 136,6, 129,9, 121,8, 121,2, 120,6, 117,7, 116,4, 115,7, 115,5, 71,0, 55,3, 47,2, 46,4, 29,7, 26,8, 25,3, 24,4, 19,4 м. ч. Чистота по РХМС >99 % (214 і 254 нм); час утримування 1,20 хв.; $(\text{M}+\text{H}^+)$ 438,3.

Приклад 296

N-метил-3-(3-(2-(3-(3-метилхінуклідин-3-іл)уреїдо)пропан-2-іл)фенокси)бензамід

З використанням загальної процедури I і введення у взаємодію 2-метил-2-(3-(3-(метилкарбамоїл)фенокси)феніл)пропанової кислоти (отриманої так, як описано в прикладі 295) і проміжної сполуки 1 одержують вказану в заголовку сполуку. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,60-7,59 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,42 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,36 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,26-7,13 (м, 5H), 6,90-6,88 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 4,78 (шир. с, 1H), 4,23 (шир. с, 1H), 2,95-2,94 (д, $J=4,5$ Гц, 3H), 2,69-2,32 (м, 6H), 1,95 (м, 2H), 1,64 (с, 3H), 1,60 (с, 3H), 1,45-1,41 (м, 2H), 1,33 (с, 3H), 1,24-1,18 (м, 1H) м. ч. ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 167,8, 157,2, 156,9, 156,9, 149,4, 136,7, 130,2, 130,0, 122,4, 121,8, 120,9, 117,4, 116,6, 116,2, 63,7, 54,8, 52,0, 46,7, 46,1, 30,8, 30,3, 29,8, 26,9, 24,7, 22,9, 22,2 м. ч. Чистота по РХМС >99 % (214 і 254 нм); час утримування 1,79 хв.; $(\text{M}+\text{H}^+)$ 451,3.

Приклад 297

N-метил-3-(3-(2-(3-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)уреїдо)пропан-2-іл)фенокси)бензамід

З використанням загальної процедури I і введення у взаємодію 2-метил-2-(3-(3-(метилкарбамоїл)фенокси)феніл)пропанової кислоти (отриманої так, як описано в прикладі 295) і проміжної сполуки 5 одержують вказану в заголовку сполуку. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,69-7,67 (м, 2H), 7,44 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,37-7,33 (м, 2H), 7,24-7,21 (м, 3H), 6,90-6,88 (дд, $J=8,0$ & 2,0 Гц, 1H), 4,82 (с, 1H), 4,31 (с, 1H), 2,91-2,81 (м, 7H), 2,48-2,18 (м, 2H), 1,76-1,49 (м, 9H), 1,37-1,22 (м, 7H) м. ч. ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 167,7, 157,2, 156,9, 156,6, 149,3, 136,5, 130,3, 130,2, 122,9, 122,0, 120,5, 117,0, 117,0, 115,7, 58,4, 54,8, 52,8, 49,0, 44,7, 39,3, 36,4, 32,1, 28,7, 27,0, 26,4, 24,5, 23,8 м. ч. Чистота по РХМС >98 % (214 і 254 нм); час утримування 1,74 хв.; $(\text{M}+\text{H}^+)$ 465,4.

Приклад 298

1-Азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)-2-(3-(3-(метилкарбамоїл)фенокси)феніл)пропан-2-ілкарбамат

З використанням загальної процедури I і введення у взаємодію 2-метил-2-(3-(3-(метилкарбамоїл)фенокси)феніл)пропанової кислоти (отриманої так, як описано в прикладі 295) і проміжної сполуки 3 одержують вказану в заголовку сполуку. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,55-7,54 (м, 1H), 7,41-7,35 (м, 2H), 7,19-6,78 (м, 6H), 5,10 (с, 1H), 4,65 (м, 1H), 3,04-2,70 (м, 9H), 1,96-1,43 (м, 13H) м. ч. ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 167,7, 158,0, 156,0, 154,3, 149,1, 136,4, 129,9, 121,7, 121,1, 120,7, 117,8, 116,8, 115,2, 78,2, 55,2, 51,5, 47,9, 44,9, 33,4, 30,4, 29,8, 29,7, 26,8, 24,6, 21,9 м. ч. Чистота по РХМС >97 % (214 і 254 нм); час утримування 1,77 хв.; $(\text{M}+\text{H}^+)$ 452,3.

Приклад 299

1-Азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)-2-(4-(4-(піперидин-1-карбоніл)фенокси)феніл)пропан-2-ілкарбамат

Замінюючи етил-2-(3-бромфеніл)-2-метилпропаноат на етил-2-(4-бромфеніл)-2-метилпропаноат, 3-гідроксибензойну кислоту на 4-гідроксибензойну кислоту і морфолін на піперидин, використовують послідовність реакцій, описану в прикладі 276, і одержують 2-метил-2-(4-(4-(піперидин-1-карбоніл)фенокси)феніл)пропанову кислоту. Отриману проміжну сполуку і проміжну сполуку 3 уводять у взаємодію відповідно до загальної процедури I, і одержують вказану в заголовку сполуку. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,39-7,37 (м, 4H), 7,00-6,97 (м, 4H), 5,11 (с, 1H), 4,80-4,76 (м, 1H), 3,70-3,41 (м, 4H), 3,09-2,72 (м, 6H), 2,16 (м, 1H), 2,04-1,55 (м, 18H) м. ч. ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 169,9, 158,4, 154,9, 154,2, 142,7, 131,0, 128,8, 126,4, 119,0, 118,1, 78,4, 54,8, 51,7, 49,0, 48,1, 45,0, 43,3, 33,6, 30,6, 29,6, 26,3, 25,9, 24,8, 24,6, 22,1 м. ч. Чистота по РХМС >96 % (214 і 254 нм); час утримування 1,49 хв.; $(\text{M}+\text{H}^+)$ 506,3.

Приклад 300

1-(4-Метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)-3-(2-(4-(4-(піперидин-1-карбоніл)фенокси)феніл)пропан-2-іл)сечовина

З використанням загальної процедури I і введення у взаємодію 2-метил-2-(4-(4-(піперидин-1-карбоніл)фенокси)феніл)пропанової кислоти (отриманої так, як описано в прикладі 299) і проміжної сполуки 5 одержують вказану в заголовку сполуку. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,48-7,47 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,39-7,37 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,02-6,99 (м, 4H), 4,94 (с, 1H), 4,29 (с, 1H), 3,69-3,39 (м, 4H), 2,93-2,43 (м, 6H), 2,17 (м, 1H), 1,70-1,35 (м, 21H) м. ч. ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 169,9, 158,2, 156,9, 155,6, 142,2, 131,2, 128,8, 127,0, 119,3, 118,3, 58,6, 54,4, 52,8, 48,9, 48,2,

45,4, 43,0, 39,4, 36,5, 31,0, 30,0, 26,2, 26,0, 24,5, 24,3, 23,8 м. ч. Чистота по РХМС >97 % (214 і 254 нм); час утримування 1,34 хв.; (M+H⁺) 519,3.

Приклад 301

1-Азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)-2-(4-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)фенокси)феніл)пропан-2-ілкарбамат

Замінюючи етил-2-(3-бромфеніл)-2-метилпропаноат на етил-2-(4-бромфеніл)-2-метилпропаноат, 3-гідроксибензойну кислоту на 4-гідроксибензойну кислоту і морфолін на 4,4-дифторпіперидин, використовують послідовність реакцій, описану в прикладі 276, і одержують 2-(4-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)фенокси)феніл)-2-метилпропанову кислоту. Отриману сполуку і проміжну сполуку 3 уводять у взаємодію відповідно до загальної процедури I, і одержують вказану в заголовку сполуку. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,40-7,38 (м, 4H), 7,02-6,91 (м, 4H), 5,19 (с, 1H), 4,80-4,78 (м, 1H), 3,84-3,73 (м, 4H), 3,22-2,75 (м, 6H), 2,17-1,47 (м, 17H) м. ч. ¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 170,2, 159,1, 154,6, 153,9, 142,8, 129,5, 129,0, 126,4, 121,5 (т, J=241 Гц), 119,2, 118,1, 78,0, 54,9, 51,2, 47,7, 45,1, 34,4, 33,0, 29,5, 23,7, 20,9 м. ч. Чистота по РХМС >98 % (214 і 254 нм); час утримування 1,92 хв.; (M+H⁺) 542,4.

Приклад 302

1-(2-(4-(4-(4,4-Дифторпіперидин-1-карбоніл)фенокси)феніл)пропан-2-іл)-3-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)сечовина

З використанням загальної процедури I і уведення у взаємодію 2-(4-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)фенокси)феніл)-2-метилпропанової кислоти (отриманої так, як описано в прикладі 301) і проміжної сполуки 5 одержують вказану в заголовку сполуку. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,49-7,47 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,40-7,38 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,01-6,99 (м, 4H), 5,09 (с, 1H), 4,44 (с, 1H), 3,82-3,71 (м, 4H), 2,95-2,52 (м, 6H), 2,20-1,97 (м, 5H), 1,74-1,23 (м, 15H) м. ч. ¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 170,2, 158,9, 156,9, 155,2, 142,6, 129,7, 129,0, 127,1, 121,4 (т, J=241 Гц), 119,5, 118,3, 58,5, 54,4, 52,8, 48,3, 45,2, 39,1, 36,4, 34,2, 31,0, 30,0, 26,1, 24,1, 23,6 м. ч. Чистота по РХМС >99 % (214 і 254 нм); час утримування 1,84 хв.; (M+H⁺) 555,4.

Приклад 303

1-(2-(4-(4-(3,3-Дифторазетидин-1-карбоніл)фенокси)феніл)пропан-2-іл)-3-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)сечовина

Замінюючи етил-2-(3-бромфеніл)-2-метилпропаноат на етил-2-(4-бромфеніл)-2-метилпропаноат, 3-гідроксибензойну кислоту на 4-гідроксибензойну кислоту і морфолін на гідрохлорид 3,3-дифторазетидину, використовують послідовність реакцій, описану в прикладі 276, і одержують 2-(4-(4-(3,3-дифторазетидин-1-карбоніл)фенокси)феніл)-2-метилпропанову кислоту. Отриману сполуку і проміжну сполуку 5 уводять у взаємодію відповідно до загальної процедури I, і одержують вказану в заголовку сполуку. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,66-7,63 (м, 2H), 7,55-7,53 (д, J=9,0 Гц, 2H), 7,06-7,01 (м, 4H), 4,56 (т, J=12,0 Гц, 4H), 3,08-2,76 (м, 5H), 2,31 (м, 1H), 1,79-1,61 (м, 11H), 1,44-1,27 (м, 6H) м. ч. ¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 187,9, 170,2, 160,4, 156,7, 154,9, 130,1, 127,2, 126,6, 119,9, 117,9, 115,3, 71,6, 58,4, 54,4, 52,9, 48,6, 45,0, 36,2, 31,1, 30,0, 26,1, 23,0 м. ч. Чистота по РХМС >98 % (214 і 254 нм); час утримування 1,30 хв.; (M+H⁺) 527,3.

Приклад 304

Хінуклідин-3-іл-2-(4-(4-фенілпіперазин-1-карбоніл)феніл)пропан-2-ілкарбамат

До розчину 2-(4-бромфеніл)пропан-2-аміну (1,00 г, 4,67 ммоль) у метиленхлориді (10 мл) при перемішуванні додають ди-трет-бутилдикарбонат (6,10 г, 27,9 ммоль) і триетиламін (1,3 мл, 9,3 ммоль). Суміш перемішують протягом ночі і потім концентрують. Залишок очищають флеш-хроматографією на діоксиді кремнію з використанням градієнта сумішей гексан/етилацетат, і одержують трет-бутил(2-(4-бромфеніл)пропан-2-іл)карбамат у вигляді світло-жовтої твердої речовини (1,25 г, 85 %). До розчину отриманої сполуки (1,80 г, 5,75 ммоль) у тетрагідрофурані (320 мл) при перемішуванні й охолодженні (-78 °C) додають 1,6 М розчин н-бутиллітію в гексані (5,4 мл, 8,6 ммоль). Після перемішування при -78 °C протягом 1 години через реакційну суміш повільно барботують газ діоксид вуглецю протягом 1,5 годин. Потім суміш нагрівають до -10 °C, гасять, додаючи воду, і обробляють етилацетатом і водою. Водну фазу підкислюють, додаючи 1 н соляну кислоту, і екстрагують етилацетатом. об'єднані екстракти сушать (Na₂SO₄) і концентрують, і одержують 4-(2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)пропан-2-іл)бензойну кислоту у вигляді білої твердої речовини (1,20 г, 75 %). До розчину отриманої проміжної сполуки (1,20 г, 4,30 ммоль) у тетрагідрофурані (20 мл) при перемішуванні додають карбонілдіімідазол (1,05 г, 6,44 ммоль) і, 1 годиною пізніше, 1-фенілпіперазин (1,05 г, 6,44 ммоль). Реакційну суміш перемішують ще протягом 2 годин, потім розбавляють етилацетатом і промивають, у зазначеному порядку, водним розчином лимонної кислоти, водою і водним розчином карбонату натрію. Органічний шар сушать (Na₂SO₄) і концентрують. Сирий матеріал очищають флеш-

хроматографією на діоксиді кремнію з використанням градієнта сумішей гексан/етилацетат, і одержують трет-бутил(2-(4-(4-фенілпіперазин-1-карбоніл)феніл)пропан-2-іл)карбамат у вигляді білої твердої речовини (1,23 г, 68 %). До розчину отриманої сполуки (1,20 г, 2,84 ммоль) у метиленхлориді (8 мл) при перемішуванні додають трифтороцтову кислоту (5 мл). Через 5 годин реакційну суміш концентрують і обробляють 4 н водним розчином гідроксиду натрію і етилацетатом. Органічний шар об'єднують з іншими етилацетатними екстрактами, промивають розсолон, сушать (Na_2SO_4) і концентрують, і одержують (4-(2-амінопропан-2-іл)феніл)(4-фенілпіперазин-1-іл)метанон у вигляді білої твердої речовини (0,850 г, 93 %). До суспензії отриманої проміжної сполуки (0,200 г, 0,618 ммоль) у воді (3 мл) і концентрованій соляній кислоті (0,3 мл) при перемішуванні додають толуол (3 мл). Суміш охолоджують (0 °C) і обробляють, одночасно протягом 1 години, розчином трифосгену (0,275 г, 0,928 ммоль) у толуолі (3 мл) і насиченим водним розчином бікарбонату натрію (5 мл). По закінченні додавання реакційну суміш перемішують ще протягом 30 хвилин, і потім верхній толуольний шар видаляють і сушать (Na_2SO_4). У той же час розчин хінуклідин-3-олу (0,200 г, 0,573 ммоль) у тетрагідрофурані (2 мл) при перемішуванні обробляють гідридом натрію (60 % дисперсія в мінеральному маслі; 0,046 г, 1,15 ммоль). Отриману суміш перемішують протягом 1 години і потім додають до розчину сирого ізоціанату в толуолі. Реакційну суміш перемішують протягом ночі, реакцію гасять, додаючи водний розчин хлориду амонію (10 мл), і суміш екстрагують сумішшю хлороформ/ізопропанол, 4:1 (об./об.). Об'єднані екстракти сушать (Na_2SO_4) і концентрують. Залишок очищають флеш-хроматографією з оберненою фазою на діоксиді кремнію, і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (0,110 г, 37 %). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,48-7,42 (м, 4H), 7,32-7,28 (м, 2H), 6,96-6,91 (м, 3H), 5,18 (с, 1H), 4,65-4,63 (м, 1H), 3,94-3,64 (м, 4H), 3,20-2,71 (м, 9H), 2,32-1,86 (м, 3H), 1,68-1,42 (м, 9H) м. ч. ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 170,3, 154,5, 150,9, 148,9, 133,8, 129,2, 127,3, 125,0, 120,6, 116,7, 71,1, 55,6, 55,2, 49,7, 47,3, 46,4, 42,2, 29,6, 25,4, 24,5, 19,5 м. ч. Чистота по РХМС >99 % (214 і 254 нм); час утримування 1,25 хв.; ($\text{M}+\text{H}^+$) 477,2.

Приклад 305

N-(2-(4-(4-(Метилкарбамоїл)феноксифеніл)пропан-2-іл)-1,4-діазабіцикло[3.2.2]нонан-4-карбоксамід

Замінюючи хінуклідин-3-ол на проміжну сполуку 3, використовують послідовність реакцій, описану в прикладі 304, і одержують вказану в заголовку сполуку. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,47-7,46 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,43-7,41 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,32-7,29 (м, 2H), 6,96-6,91 (м, 3H), 5,11 (с, 1H), 4,80-4,77 (м, 1H), 3,94-3,65 (м, 4H), 3,25-2,76 (м, 10H), 2,07-1,55 (м, 13H) м. ч. ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 170,4, 154,1, 150,9, 149,0, 133,7, 129,3, 127,3, 125,0, 120,6, 116,7, 78,4, 55,1, 51,7, 50,0, 48,2, 45,0, 42,2, 33,6, 30,6, 29,7, 29,5, 24,8, 22,1 м. ч. Чистота по РХМС >98 % (214 і 254 нм); час утримування 1,25 хв.; ($\text{M}+\text{H}^+$) 491,2.

Приклад 306

1-(3-етилхінуклідин-3-іл)-3-(2-(4-(4-фенілпіперазин-1-карбоніл)феніл)пропан-2-іл)сечовина

Замінюючи хінуклідин-3-ол на проміжну сполуку 2, використовують послідовність реакцій, описану в прикладі 304, і одержують вказану в заголовку сполуку. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,52-7,50 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,43-7,42 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,32-7,29 (м, 2H), 6,96-6,92 (м, 3H), 5,11 (с, 1H), 4,54 (шир. с, 1H), 3,94-3,63 (м, 4H), 3,27-3,13 (м, 4H), 2,77-2,69 (м, 6H), 2,03-1,80 (м, 3H), 1,69-1,30 (м, 10H), 0,73 (т, $J=7,0$ Гц, 3H) м. ч. ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 170,2, 156,6, 150,8, 149,4, 133,9, 129,3, 127,4, 125,6, 120,7, 116,8, 62,9, 54,7, 49,7, 47,7, 46,7, 46,6, 42,2, 30,5, 28,1, 22,6, 22,3, 8,0 м. ч. Чистота по РХМС >99 % (214 і 254 нм); час утримування 1,16 хв.; ($\text{M}+\text{H}^+$) 504,3.

Приклад 307

Хінуклідин-3-іл-2-(4-(6-(2-метоксіетокси)піридин-3-іл)феніл)пропан-2-ілкарбамат

До розчину 5-бромпіридин-2-олу (3,00 г, 17,2 ммоль) у N,N-диметилформаміді (30 мл) при перемішуванні додають 1-хлор-2-метоксіетан (2,45 г, 26,0 ммоль) і карбонат калію (4,80 г, 34,7 ммоль). Реакційну суміш нагрівають уночі при 90 °C протягом 8 годин, охолоджують до кімнатної температури і розбавляють водою. Суміш екстрагують етилацетатом, і об'єднані екстракти сушать (Na_2SO_4) і концентрують. Залишок очищають флеш-хроматографією на діоксиді кремнію з використанням градієнта сумішей гексан/етилацетат, і одержують 5-бром-2-(2-метоксіетокси)піридин у вигляді світло-жовтої твердої речовини (1,70 г, 43 %). Отриману сполуку і етил-2-метил-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)пропаноат уводять у взаємодію відповідно до загальної процедури F, і одержують етил-2-(4-(6-(2-метоксіетокси)піридин-3-іл)феніл)-2-метилпропаноат. До розчину отриманої проміжної сполуки (0,800 г, 2,43 ммоль) у суміші вода/метанол, 1:1 (об./об.; 10 мл) при перемішуванні додають твердий гідроксид натрію (0,300 г, 7,50 ммоль). Після нагрівання при 88 °C протягом 2 годин

реакційну суміш концентрують і розчиняють у воді. Розчин підкислюють (pH~6) 1 н соляною кислотою й екстрагують етилацетатом. Об'єднані екстракти промивають розсолем, сушать (Na₂SO₄) і концентрують, і одержують 2-(4-(6-(2-метоксіетокси)піридин-3-іл)феніл)-2-метилпропанову кислоту у вигляді жовтої твердої речовини (0,600 г, 78 %). Отриману сполуку використовують без очищення і уводять у взаємодію з хінуклідин-3-олом відповідно до загальної процедури I, і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтої твердої речовини. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,63-7,61 (дд, J=9,0 Гц & 2,0 Гц, 1H), 7,57-7,57 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,47-7,45 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,39-7,37 (д, J=8,0 Гц, 2H), 6,66-6,64 (д, J=9,0 Гц, 1H), 5,20 (с, 1H), 4,64-4,63 (м, 1H), 4,19 (т, J=5,0 Гц, 1H), 3,71 (т, J=5,0 Гц, 1H), 3,34 (с, 1H), 3,17-2,62 (м, 6H), 2,18-1,40 (м, 1H) м. ч. ¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 161,9, 154,4, 146,0, 139,4, 136,3, 134,9, 125,8, 125,5, 120,5, 119,2, 71,0, 70,4, 59,0, 55,6, 55,0, 50,0, 47,4, 46,4, 30,9, 29,6, 25,4, 24,6, 19,5 м. ч. Чистота по РХМС >96 % (214 і 254 нм); час утримування 1,66 хв.; (M+H⁺) 440,3.

Приклад 308

Хінуклідин-3-іл-2-(4-(5-(2-метоксіетокси)піридин-2-іл)феніл)пропан-2-ілкарбамат

До розчину 6-хлорпіридин-3-олу (3,00 г, 23,0 ммоль) у N,N-диметилформаміді (30 мл) при перемішуванні додають 1-хлор-2-метоксіетан (3,30 г, 34,5 ммоль), карбонат калію (6,40 г, 46,0 ммоль) і йодид калію (0,200 г, 1,20 ммоль). Реакційну суміш нагрівають протягом ночі при 100 °С, охолоджують до кімнатної температури і розбавляють водою. Суміш екстрагують етилацетатом, і об'єднані екстракти промивають розсолем, сушать (Na₂SO₄) і концентрують. Залишок очищають флеш-хроматографією на діоксиді кремнію з використанням градієнта сумішей гексан/етилацетат, і одержують 2-хлор-5-(2-метоксіетокси)піридин у вигляді жовтого масла (3,80 г, 88 %). Отримана сполука (0,570 г, 3,00 ммоль), етил-2-метил-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)пропаноат (1,10 г, 3,60 ммоль), карбонат калію (1,20 г, 8,68 ммоль), [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій(II) (0,110 г, 0,150 ммоль) і суміш 1,4-діоксан/вода, 5:1 (об./об.; 3 мл) завантажують у мікрохвильовий реактор. Реакційну суміш перемішують і нагрівають (130 °С) при опроміненні мікрохвилями протягом 2 годин. Після охолодження реакційну суміш розбавляють водою й екстрагують етилацетатом. Об'єднані екстракти промивають розсолем, сушать (Na₂SO₄) і концентрують. Залишок очищають флеш-хроматографією на діоксиді кремнію з використанням елюенту суміші гексан/етилацетат, і одержують етил-2-(4-(5-(2-метоксіетокси)піридин-2-іл)феніл)-2-метилпропаноат у вигляді жовтої твердої речовини (0,520 г, 52 %). До розчину отриманої проміжної сполуки (0,520 г, 1,58 ммоль) у суміші води (3 мл), метанолу (4 мл) і тетрагідрофурану (4 мл) при перемішуванні додають твердий гідроксид натрію (0,253 г, 6,32 ммоль). Після перемішування протягом ночі реакційну суміш концентрують і розчиняють у воді. Розчин підкислюють (pH~6) 1 н соляною кислотою й екстрагують етилацетатом. Об'єднані екстракти промивають розсолем, сушать (Na₂SO₄) і концентрують, і одержують 2-(4-(5-(2-метоксіетокси)піридин-2-іл)феніл)-2-метилпропанову кислоту у вигляді білої твердої речовини (0,500 г, 100 %). Отриману сполуку використовують без очищення і уводять у взаємодію з хінуклідин-3-олом відповідно до загальної процедури I, і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтої твердої речовини. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,33-8,32 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,82-7,80 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,57-7,55 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,41-7,40 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,22-7,20 (м, 1H), 5,24 (с, 1H), 4,55 (м, 1H), 4,13 (т, J=4,5 Гц, 2H), 3,71 (т, J=4,5 Гц, 2H), 3,39 (с, 3H), 3,09-1,97 (м, 7H), 1,90-0,99 (м, 10H) м. ч. ¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 154,5, 154,0, 150,0, 147,1, 137,5, 137,4, 126,4, 125,1, 122,1, 120,6, 70,9, 67,8, 59,3, 55,6, 55,1, 47,4, 46,4, 29,7, 29,5, 29,2, 25,4, 19,5 м. ч. Чистота по РХМС >96 % (214 і 254 нм); час утримування 1,09 хв.; (M+H⁺) 440,2.

Приклад 309

Хінуклідин-3-іл-2-(3-(5-(2-метоксіетокси)піридин-2-іл)феніл)пропан-2-ілкарбамат

Замінюючи етил-2-метил-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)пропаноат на етил-2-метил-2-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)пропаноат, використовують послідовність реакцій, описану в прикладі 304, і одержують 2-(3-(5-(2-метоксіетокси)піридин-2-іл)феніл)-2-метилпропанову кислоту. Отриману сполуку уводять у взаємодію з хінуклідин-3-олом відповідно до загальної процедури I, і одержують вказану в заголовку сполуку. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,41-8,41 (д, J=3,0 Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,75-7,74 (д, J=11,5 Гц, 1H), 7,65-7,63 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,43-7,39 (м, 2H), 7,31 7,29 (дд, J=9,0 Гц & 3,0 Гц, 1H), 5,20 (с, 1H), 4,62 (с, 1H), 4,21 (т, J=4,5 Гц, 2H), 3,79 (т, J=4,5 Гц, 2H), 3,48 (с, 3H), 3,17-2,45 (м, 6H), 2,03-0,99 (м, 11H) м. ч. ¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 154,1, 150,4, 148,3, 147,5, 139,2, 137,5, 128,7, 124,8, 123,0, 122,2, 121,0, 70,9, 67,8, 59,3, 55,6, 55,4, 47,4, 46,4, 46,3, 29,5, 29,3, 25,4, 24,6, 19,5 м. ч. Чистота по РХМС >99 % (214 і 254 нм); час утримування 1,89 хв.; (M+H⁺) 440,3.

Приклад 310

1-Азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл-2-(4-(5-(2-метоксіетокси)піридин-2-іл)феніл)пропан-2-ілкарбамат

З використанням загальної процедури І і введення у взаємодію 2-(4-(5-(2-метоксіетокси)піридин-2-іл)феніл)-2-метилпропанової кислоти (отриманої так, як описано в прикладі 308) і проміжну сполуку 3 одержують вказану в заголовку сполуку. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,40-8,40 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,89-7,87 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,64-7,62 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,48-7,46 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,30-7,27 (м, 1H), 5,20 (с, 1H), 4,79-4,76 (м, 1H), 4,20 (т, $J=4,4$ Гц, 2H), 3,78 (т, $J=4,4$ Гц, 2H), 3,46 (с, 3H), 3,07-2,71 (м, 6H), 2,37 (м, 1H), 2,03-1,52 (м, 12H) м. ч. ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 154,3, 154,0, 150,1, 147,2, 137,5, 137,4, 126,3, 125,2, 122,2, 120,6, 78,2, 70,9, 67,8, 59,3, 55,0, 51,7, 48,2, 45,1, 30,6, 29,4, 24,8, 22,2 м. ч. Чистота по РХМС >99 % (214 і 254 нм); час утримування 1,10 хв.; $(\text{M}+\text{H}^+)$ 454,2.

Приклад 311

1-Азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл-2-(3-(5-(2-метоксіетокси)піридин-2-іл)феніл)пропан-2-ілкарбамат

З використанням загальної процедури І і введення у взаємодію 2-(3-(5-(2-метоксіетокси)піридин-2-іл)феніл)-2-метилпропанової кислоти (отриманої так, як описано в прикладі 309) і проміжну сполуку 3 одержують вказану в заголовку сполуку. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,41-8,41 (д, $J=3,0$ Гц, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,75-7,74 (м, 1H), 7,65-7,63 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,41-7,40 (м, 2H), 7,31-7,29 (м, 1H), 5,16 (с, 1H), 4,77 (м, 1H), 4,22 (т, $J=4,5$ Гц, 2H), 3,80 (т, $J=4,5$ Гц, 2H), 3,48 (с, 3H), 3,10-2,62 (м, 6H), 2,16-1,53 (м, 13H) м. ч. ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 154,3, 154,1, 150,4, 147,6, 146,5, 139,1, 137,5, 128,7, 124,774, 123,056, 122,156, 120,914, 77,938, 70,896, 67,819, 59,309, 55,355, 51,605, 48,1, 45,1, 33,5, 30,4, 29,4, 24,6, 22,0 м. ч. Чистота по РХМС >96 % (214 і 254 нм); час утримування 0,94 хв.; $(\text{M}+\text{H}^+)$ 454,3.

Приклад 312

Хінуклідин-3-іл(2-(3-(6-(3-метоксипропокси)піридазин-3-іл)феніл)пропан-2-іл)карбамат

До розчину 3-метокси-1-пропанолу (5,00 мл, 52 ммоль) у N,N-диметилформаміді (300 мл) при перемішуванні додають гідрид натрію (60 % дисперсія в мінеральному маслі; 3,14 г, 78,4 ммоль). Через 2 години додають 3,6-дихлорпіридазин (7,79 г, 52,3 ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі, концентрують і обробляють хлороформом і водою. Органічний шар промивають водним розчином бікарбонату натрію, сушать (Na_2SO_4) і концентрують. Залишок очищають флеш-хроматографією на діоксиді кремнію з використанням градієнта сумішей гексан/етилацетат, і одержують 3-хлор-6-(3-метоксипропокси)піридазин у вигляді блідо-жовтого масла (8,05 г, 76 %). Суспензію отриманої сполуки (1,77 г, 5,88 ммоль), етил-2-метил-2-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)пропаноату (1,77 г, 5,58 ммоль) і карбонату калію (4,90 г, 35,5 ммоль) у суміші N,N-диметилформамід/вода, 4:1 (об./об.; 75 мл) дезоксигенують, барботуючи азот через суміш протягом декількох хвилин. Додають дихлорид біс(трифенілфосфін)паладію(II) (0,089 г, 0,127 ммоль), і Реакційну суміш нагрівають при 100 °C протягом 6 годин. Після цього реакційну суміш концентрують і обробляють водою і етилацетатом. Органічний шар промивають водним розчином бікарбонату натрію і розсоллом, сушать (Na_2SO_4) і концентрують. Сирий матеріал очищають флеш-хроматографією на діоксиді кремнію з використанням градієнта сумішей гексан/етилацетат, і одержують етил-2-(3-(6-(3-метоксипропокси)піридазин-3-іл)феніл)-2-метилпропаноат у вигляді безбарвного масла (1,58 г, 87 %). До розчину отриманої сполуки (1,58 г, 4,41 ммоль) у суміші тетрагідрофуран/етанол/вода, 1:1:1 (об./об./об.; 30 мл) при перемішуванні додають моногідрат гідроксиду літію (0,925 г, 22,0 ммоль). Після кип'ятіння зі зворотним холодильником протягом ночі реакційну суміш охолоджують і концентрують. Залишок розчиняють у воді і промивають діетиловим ефіром. Водний шар обробляють 1,0 н соляною кислотою (22 мл) і екстрагують етилацетатом. Об'єднані екстракти сушать (Na_2SO_4) і концентрують, і одержують 2-(3-(6-(3-метоксипропокси)піридазин-3-іл)феніл)-2-метилпропанову кислоту у вигляді безбарвної твердої речовини (1,41 г, 97 %). Отриману сполуку вводять у взаємодію з хінуклідин-3-олом відповідно до загальної процедури Н, і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтувато-коричневої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,20-7,99 (м, 2H), 7,91-7,76 (м, 1H), 7,67-7,34 (м, 3H), 7,30 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 4,53 (т, $J=6,4$ Гц, 2H), 4,47-4,34 (м, 1H), 3,51 (т, $J=6,2$ Гц, 2H), 3,27 (с, 3H), 3,11-2,15 (м, 6H), 2,13-1,10 (м, 13H) м. ч. ^{13}C ЯМР (100 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 163,9, 154,8, 154,6, 149,0, 135,6, 128,6, 127,8, 125,8, 124,0, 122,8, 117,6, 70,0, 68,5, 64,1, 57,9, 55,3, 54,5, 46,9, 45,9, 29,4, 28,6, 25,2, 24,2, 19,2 м. ч. Чистота по UP-РХМС 97,8 %, 98,7 % (210 і 254 нм); час утримування 0,76 хв.; $(\text{M}+\text{H}^+)$ 455,3.

Приклад 313

1-Азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл(2-(3-(6-(3-метоксипропокси)піридазин-3-іл)феніл)пропан-2-іл)карбамат

З використанням загальної процедури Н і уведення у взаємодію 2-(3-(6-(3-метоксипропокси)піридазин-3-іл)феніл)-2-метилпропанової кислоти (отриманої так, як описано в прикладі 312) і проміжної сполуки 3 одержують вказану в заголовку сполуку. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,10 (д, J=9,3 Гц, 1H), 8,06 (шир. с, 1H), 7,98-7,74 (м, 1H), 7,53 (шир. с, 1H), 7,46-7,35 (м, 2H), 7,30 (д, J=9,3 Гц, 1H), 4,64-4,48 (м, 3H), 3,51 (т, J=6,3 Гц, 2H), 3,27 (с, 3H), 3,01-2,36 (м, 6H), 2,04 (квин., J=6,4 Гц, 2H), 1,97-1,28 (м, 13H) м. ч. ¹³С ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 163,9, 154,8, 154,3, 149,0, 135,6, 128,5, 127,7, 125,8, 124,0, 122,8, 117,6, 77,1, 68,5, 64,1, 57,9, 54,4, 51,4, 47,7, 44,6, 33,4, 30,6, 29,6, 28,6, 24,7, 22,2 м. ч. Чистота по UP-PXMC >99,9 %, 99,5 % (210 і 254 нм); час утримування 0,76 хв.; (M+H⁺) 469,4.

Приклад 314

N-(2-(3-(6-(3-Метоксипропокси)піридазин-3-іл)феніл)пропан-2-іл)-1,4-діазабіцикло[3.2.2]нонан-4-карбоксамід

З використанням загальної процедури Н і уведення у взаємодію 2-(3-(6-(3-метоксипропокси)піридазин-3-іл)феніл)-2-метилпропанової кислоти (отриманої так, як описано в прикладі 312) і проміжної сполуки 6 одержують вказану в заголовку сполуку. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,09 (д, J=9,3 Гц, 1H), 8,07-8,03 (м, 1H), 7,82-7,71 (м, 1H), 7,48-7,34 (м, 2H), 7,29 (д, J=9,3 Гц, 1H), 6,21 (шир. с, 1H), 4,53 (т, J=6,5 Гц, 2H), 4,22-4,14 (м, 1H), 3,61-3,44 (м, 4H), 3,27 (с, 3H), 2,96-2,67 (м, 6H), 2,04 (квин., J=6,4 Гц, 2H), 1,95-1,81 (м, 2H), 1,66-1,49 (м, 8H) м. ч. ¹³С ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 163,9, 155,4, 155,0, 150,4, 135,3, 128,3, 127,7, 125,9, 123,5, 122,8, 117,6, 68,5, 64,1, 57,9, 57,5, 54,8, 46,6, 45,9, 41,5, 30,2, 28,6, 27,0 м. ч. Чистота по UP-PXMC >99,9 %, 99,1 % (210 і 254 нм); час утримування 0,70 хв.; (M+H⁺) 454,4.

Приклад 315

Хінуклідин-3-іл(2-(3-(5-(3-метоксипропокси)піразин-2-іл)феніл)пропан-2-іл)карбамат

До розчину 3-метокси-1-пропанолу (3,2 мл, 34 ммоль) у N,N-диметилформаміді (200 мл) при перемішуванні додають гідрід натрію (60 % дисперсія в мінеральному маслі; 2,02 г, 50,6 ммоль). Через 30 хвилин додають 2,5-дихлорпіразин (5,03 г, 33,7 ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі, концентрують і обробляють етилацетатом і водою. Органічний шар промивають водним розчином бікарбонату натрію і розсоллом, сушать (Na₂SO₄) і концентрують. Залишок очищають флеш-хроматографією на діоксиді кремнію з використанням градієнта сумішей гексан/етилацетат, і одержують 2-хлор-5-(3-метоксипропокси)піразин у вигляді безбарвного масла (4,47 г, 65 %). Суспензію отриманої сполуки (1,00 г, 4,94 ммоль), етил-2-метил-2-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)пропаноату (1,73 г, 5,43 ммоль) і карбонату калію (4,78 г, 34,6 ммоль) у суміші N,N-диметилформамід/вода, 4:1 (об./об.; 75 мл) дезоксигенують, барботуючи азот через суміш протягом декількох хвилин. Додають дихлорид біс(трифенілфосфін)паладію(II) (0,087 г, 0,124 ммоль), і Реакційну суміш нагрівають при 100 °С протягом 6 годин. Після цього реакційну суміш концентрують і обробляють етилацетатом і водою. Органічний шар промивають водним розчином бікарбонату натрію і розсоллом, сушать (Na₂SO₄) і концентрують. Сирий матеріал очищають флеш-хроматографією на діоксиді кремнію з використанням градієнта сумішей гексан/етилацетат, і одержують етил-2-(3-(5-(3-метоксипропокси)піразин-2-іл)феніл)-2-метилпропаноат у вигляді безбарвного масла (1,37 г, 77 %). До розчину отриманої сполуки (1,37 г, 3,81 ммоль) у суміші тетрагідрофуран/етанол/вода, 1:1:1 (об./об./об.; 25 мл) при перемішуванні додають моногідрат гідроксиду літію (0,800 г, 19,1 ммоль). Після кип'ятіння зі зворотним холодильником протягом ночі реакційну суміш охолоджують і концентрують. Залишок розчиняють у воді і промивають діетиловим ефіром. Водний шар обробляють 1,0 н соляною кислотою (19 мл) і екстрагують етилацетатом. Об'єднані екстракти сушать (Na₂SO₄) і концентрують, і одержують 2-(3-(5-(3-метоксипропокси)піразин-2-іл)феніл)-2-метилпропанову кислоту у вигляді безбарвної твердої речовини (1,20 г, 95 %). Отриману сполуку і хінуклідин-3-ол уводять у взаємодію відповідно до загальної процедури Н, і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини блідо-бурштинового кольору. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,74 (д, J=1,3 Гц, 1H), 8,36 (шир. с, 1H), 8,03 (шир. с, 1H), 7,86-7,77 (м, 1H), 7,57 (шир. с, 1H), 7,49-7,32 (м, 2H), 4,44-4,35 (м, 3H), 3,49 (т, J=6,3 Гц, 2H), 3,26 (с, 3H), 3,06-2,23 (м, 6H), 2,00 (квин., J=6,4 Гц, 2H), 1,95-1,19 (м, 10H) м. ч. ¹³С ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 158,9, 154,6, 149,1, 144,4, 137,5, 135,5, 134,2, 128,5, 125,2, 123,3, 122,3, 70,1, 68,5, 63,5, 57,9, 55,4, 54,5, 46,9, 45,9, 29,5, 28,6, 25,2, 24,2, 19,2 м. ч. Чистота по UP-PXMC >99,9 %, 98,7 % (210 і 254 нм); час утримування 0,84 хв.; (M+H⁺) 455,4.

Приклад 316

1-Азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл(2-(3-(5-(3-метоксипропокси)піразин-2-іл)феніл)пропан-2-іл)карбамат

З використанням загальної процедури Н і уведення у взаємодію 2-(3-(5-(3-

метоксипропокси)піразин-2-іл)феніл)-2-метилпропанової кислоти (отриманої так, як описано в прикладі 315) і проміжної сполуки 3 одержують вказану в заголовку сполуку. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,73 (д, J=1,3 Гц, 1H), 8,40-8,33 (м, 1H), 8,00 (шир. с, 1H), 7,85-7,76 (м, 1H), 7,52 (шир. с, 1H), 7,46-7,33 (м, 2H), 4,64-4,53 (с, 1H), 4,40 (т, J=6,5 Гц, 2H), 3,49 (т, J=6,3 Гц, 2H), 3,26 (с, 3H), 3,00-2,33 (м, 6H), 2,00 (квин., J=6,5 Гц, 2H), 1,95-1,26 (м, 13H) м. ч. ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO- d_6) δ 158,8, 154,2, 149,0, 144,5, 137,5, 135,5, 134,2, 128,5, 125,2, 123,3, 122,4, 77,1, 68,5, 63,5, 57,9, 54,4, 51,4, 47,9, 44,7, 33,5, 30,6, 29,7, 29,5, 28,6, 24,7, 22,2 м. ч. Чистота по UP-PXMC >99,9 %, >99,9 % (210 і 254 нм); час утримування 0,85 хв.; (M+H $^+$) 469,4.

Приклад 317

N-(2-(3-(5-(3-Метоксипропокси)піразин-2-іл)феніл)пропан-2-іл)-1,4-діазабіцикло[3.2.2]нонан-4-карбоксамід

З використанням загальної процедури Н і уведення у взаємодію 2-(3-(5-(3-метоксипропокси)піразин-2-іл)феніл)-2-метилпропанової кислоти (отриманої так, як описано в прикладі 315) і проміжної сполуки 6 одержують вказану в заголовку сполуку. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,72 (д, J=1,4 Гц, 1H), 8,35 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,80-7,74 (м, 1H), 7,37 (д, J=4,8 Гц, 2H), 6,19 (шир. с, 1H), 4,39 (т, J=6,5 Гц, 2H), 4,18 (с, 1H), 3,49 (т, J=6,2 Гц, 4H), 3,26 (с, 3H), 3,04-2,66 (м, 6H), 2,00 (квин., J=6,4 Гц, 2H), 1,95-1,82 (м, 2H), 1,66-1,49 (м, 8H) м. ч. ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO- d_6) δ 158,8, 155,4, 150,4, 144,7, 137,4, 135,3, 134,1, 128,3, 125,2, 122,9, 122,4, 68,5, 63,5, 57,9, 57,6, 54,8, 46,7, 45,9, 41,5, 30,2, 28,6, 27,0 м. ч. Чистота по UP-PXMC 95,4 %, 97,7 % (210 і 254 нм); час утримування 0,78 хв.; (M+H $^+$) 454,4.

Приклад 318

Хінуклідин-3-іл(2-(3-(6-етоксипіридазин-3-іл)феніл)пропан-2-іл)карбамат

Замінюючи 3-метокси-1-пропанол на етанол, використовують послідовність реакцій, описану в прикладі 312, і одержують вказану в заголовку сполуку. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,17-8,02 (м, 2H), 7,87-7,80 (м, 1H), 7,65-7,34 (м, 3H), 7,28 (д, J=9,3 Гц, 1H), 4,54 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 4,45-4,33 (м, 1H), 3,12-2,18 (м, 6H), 2,05-1,10 (м, 14H) м. ч. ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO- d_6) δ 163,9, 154,7, 154,6, 149,0, 135,6, 128,6, 127,7, 125,8, 124,0, 122,7, 117,6, 70,1, 62,7, 55,3, 54,5, 46,9, 45,9, 29,4, 25,2, 24,2, 19,2, 14,4 м. ч. Чистота по UP-PXMC >99,9 %, 99,5 % (210 і 254 нм); час утримування 0,78 хв.; (M+H $^+$) 411,3.

Приклад 319

1-Азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл(2-(3-(6-етоксипіридазин-3-іл)феніл)пропан-2-іл)карбамат

Замінюючи 3-метокси-1-пропанол на етанол і хінуклідин-3-ол на проміжну сполуку 3, використовують послідовність реакцій, описану в прикладі 312, і одержують вказану в заголовку сполуку. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,10 (д, J=9,3 Гц, 1H), 8,07 (шир. с, 1H), 7,86-7,79 (м, 1H), 7,60-7,37 (м, 3H), 7,28 (д, J=9,3 Гц, 1H), 4,64-4,55 (м, 1H), 4,54 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 3,01-2,34 (м, 6H), 1,98-1,21 (м, 3H) м. ч. ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO- d_6) δ 163,9, 154,7, 154,2, 149,1, 135,6, 128,5, 127,7, 125,8, 123,9, 122,8, 117,5, 77,1, 62,7, 54,4, 51,4, 47,6, 44,7, 33,4, 30,6, 29,6, 24,7, 22,1, 14,4 м. ч. Чистота по UP-PXMC >99,9 %, 99,4 % (210 і 254 нм); час утримування 0,79 хв.; (M+H $^+$) 425,3.

Приклад 320

Хінуклідин-3-іл(2-(4-(5-(3-метоксипропокси)піразин-2-іл)феніл)пропан-2-іл)карбамат

Замінюючи етил-2-метил-2-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)пропаноат на етил-2-метил-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)пропаноат, використовують послідовність реакцій, описану в прикладі 315, і одержують вказану в заголовку сполуку. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,74 (д, J=1,2 Гц, 1H), 8,35 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,93 (д, J=7,9 Гц, 2H), 7,56 (шир. с, 1H), 7,45 (д, J=7,5 Гц, 2H), 4,55-4,30 (м, 3H), 3,49 (т, J=6,3 Гц, 2H), 3,26 (с, 3H), 3,08-2,24 (м, 6H), 2,00 (квин., J=6,4 Гц, 2H), 1,92-1,19 (м, 11H) м. ч. ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO- d_6) δ 158,8, 154,5, 148,9, 144,2, 137,3, 134,2, 133,7, 125,5, 125,2, 70,0, 68,5, 63,4, 57,9, 55,4, 54,3, 46,9, 45,9, 29,3, 28,6, 25,2, 24,2, 19,2 м. ч. Чистота по UP-PXMC >99,9 %, >99,9 % (210 і 254 нм); час утримування 0,86 хв.; (M+H $^+$) 455,4.

Приклад 321

1-Азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл(2-(4-(5-(3-метоксипропокси)піразин-2-іл)феніл)пропан-2-іл)карбамат

Замінюючи етил-2-метил-2-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)пропаноат на етил-2-метил-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)пропаноат і хінуклідин-3-ол на проміжну сполуку 3, використовують послідовність реакцій, описану в прикладі 315, і одержують вказану в заголовку сполуку. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,74 (д, J=1,2 Гц, 1H), 8,35 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,92 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,51 (шир. с, 1H), 7,43 (д, J=8,2 Гц, 2H), 4,65-4,55 (м, 1H), 4,39 (т, J=6,5 Гц, 2H), 3,49 (т, J=6,3 Гц, 2H), 3,26 (с, 3H), 3,01-2,41 (м, 6H), 2,00 (квин., J=6,4 Гц, 2H), 1,95-1,30 (м, 13H) м. ч. ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO- d_6) δ 158,8, 154,2, 148,9, 144,2, 137,3,

134,2, 133,6, 125,4, 125,3, 77,1, 68,5, 63,4, 57,9, 54,2, 51,4, 47,7, 44,6, 33,4, 30,6, 29,5, 28,6, 24,7, 22,2 м. ч. Чистота по UР-РХМС 98,8 %, >99,9 % (210 і 254 нм); час утримування 0,87 хв.; (M+H⁺) 469,4.

Приклад 322

5 N-(2-(4-(5-(3-Метоксипропокси)піразин-2-іл)феніл)пропан-2-іл)-1,4-діазабіцикло[3.2.2]нонан-4-карбоксамід

Замінюючи етил-2-метил-2-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)пропаноат на етил-2-метил-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)пропаноат і хінуклідин-3-ол на проміжну сполуку 6, використовують послідовність реакцій, описану в прикладі 315, і одержують вказану в заголовку сполуку. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,73 (д, J=1,4 Гц, 1H), 8,35 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,89 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,42 (д, J=8,5 Гц, 2H), 6,17 (с, 1H), 4,39 (т, J=6,5 Гц, 2H), 4,22-4,16 (м, 1H), 3,49 (т, J=6,2 Гц, 4H), 3,26 (с, 3H), 3,09-2,70 (м, 6H), 2,00 (квин., J=6,4 Гц, 2H), 1,94-1,82 (м, 2H), 1,65-1,49 (м, 8H) м. ч. ¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 158,7, 155,4, 150,3, 137,2, 134,2, 133,1, 125,3, 125,2, 68,5, 63,4, 57,9, 57,5, 54,6, 46,6, 46,0, 41,5, 30,1, 28,6, 27,0 м. ч. Чистота по UР-РХМС >99,9 %, >99,9 % (210 і 254 нм); час утримування 0,80 хв.; (M+H⁺) 454,4.

Приклад 323

Хінуклідин-3-іл(2-(3-(5-(3-метоксипропокси)піримідин-2-іл)феніл)пропан-2-іл)карбамат

До розчину 2-хлорпіримідин-5-олу (5,04 г, 38,6 ммоль) у N,N-диметилформаміді (25 мл) при перемішуванні додають 1-бром-3-метоксипропан (10,8 мл, 96,5 ммоль) і карбонат калію (12,26 г, 88,74 ммоль). Суміш нагрівають при 60 °С протягом ночі, концентрують і обробляють етилацетатом і водним розчином бікарбонату натрію. Органічний шар промивають розсоллом, сушать (Na₂SO₄) і концентрують. Залишок очищають флеш-хроматографією на діоксиді кремнію з використанням градієнта сумішей гексан/етилацетат, і одержують 2-хлор-5-(3-метоксипропокси)піримідин у вигляді білої твердої речовини (4,90 г, 63 %). Отриману сполуку і етил-2-метил-2-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)пропаноат уводять у взаємодію відповідно до загальної процедури F, і одержують етил-2-(3-(5-(3-метоксипропокси)піримідин-2-іл)феніл)-2-метилпропаноат. До розчину отриманої проміжної сполуки (1,93 г, 5,38 ммоль) у суміші тетрагідрофуран/етанол/вода, 1:1:1 (об./об./об.; 36 мл) при перемішуванні додають моногідрат гідроксиду літію (1,13 г, 16,9 ммоль). Після кип'ятіння зі зворотним холодильником протягом ночі реакційну суміш охолоджують і концентрують. Залишок розчиняють у воді і промивають діетиловим ефіром. Водний шар обробляють 1,0 н соляною кислотою (27 мл) і екстрагують етилацетатом. Об'єднані екстракти сушать (Na₂SO₄) і концентрують, і одержують 2-(3-(5-(3-метоксипропокси)піримідин-2-іл)феніл)-2-метилпропанову кислоту у вигляді безбарвної твердої речовини (1,49 г, 84 %). Отриману сполуку і хінуклідин-3-ол уводять у взаємодію відповідно до загальної процедури H, і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді не зовсім білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,63 (шир. с, 2H), 8,36 (шир. с, 1H), 8,15-8,09 (м, 1H), 7,61 (шир. с, 1H), 7,50-7,37 (м, 2H), 4,44-4,35 (м, 1H), 4,24 (т, J=6,4 Гц, 2H), 3,50 (т, J=6,3 Гц, 2H), 3,26 (с, 3H), 3,07-2,23 (м, 6H), 2,00 (квин., J=6,4 Гц, 2H), 1,93-1,21 (м, 11H) м. ч. ¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 156,4, 154,6, 151,4, 148,7, 144,0, 136,7, 128,3, 126,3, 124,7, 70,0, 68,2, 65,8, 58,0, 55,4, 54,4, 47,0, 45,9, 29,5, 28,8, 25,2, 24,2, 19,2 м. ч. Чистота по UР-РХМС 96,8 %, 97,9 % (210 і 254 нм); час утримування 0,79 хв.; (M+H⁺) 455,4.

Приклад 324

1-Азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл(2-(3-(5-(3-метоксипропокси)піримідин-2-іл)феніл)пропан-2-іл)карбамат

З використанням загальної процедури H і уведення у взаємодію 2-(3-(5-(3-метоксипропокси)піримідин-2-іл)феніл)-2-метилпропанової кислоти (отриманої так, як описано в прикладі 323) і проміжної сполуки 3 одержують вказану в заголовку сполуку. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,63 (с, 2H), 8,34 (шир. с, 1H), 8,15-8,09 (м, 1H), 7,50 (шир. с, 1H), 7,46-7,36 (м, 2H), 4,63-4,53 (м, 1H), 4,24 (т, J=6,4 Гц, 2H), 3,50 (т, J=6,3 Гц, 2H), 3,26 (с, 3H), 2,99-2,32 (м, 6H), 2,01 (квин., J=6,6 Гц, 2H), 1,96-1,29 (м, 11H) м. ч. ¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 156,5, 154,2, 151,4, 148,7, 144,0, 136,7, 128,2, 126,3, 124,6, 123,6, 77,1, 68,2, 65,8, 58,0, 54,3, 51,5, 47,7, 44,6, 33,4, 30,6, 29,7, 29,4, 28,8, 24,7, 22,2 м. ч. Чистота по UР-РХМС 96,8 %, 98,2 % (210 і 254 нм); час утримування 0,80 хв.; (M+H⁺) 469,4.

Приклад 325

55 1-(3-етилхінуклідин-3-іл)-3-(4-(4-(2-метоксіетил)феніл)-2-метилбут-3-ин-2-іл)сечовина
До розчину 1-бром-4-(2-метоксіетил)бензолу (2,09 г, 9,73 ммоль) у діізопропіламіні (10 мл) при перемішуванні додають йодид міді(I) (0,185 г, 0,973 ммоль) і трет-бутил(2-метилбут-3-ин-2-іл)карбамат (2,14 г, 11,7 ммоль). Через суміш барботують азот протягом декількох хвилин, і потім додають дихлорид біс(трифенілфосфін)паладію(II) (0,342 г, 0,487 ммоль). Реакційну суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом ночі, розбавляють етилацетатом і водою і

фільтрують через шар целіту. Органічний шар фільтрату промивають водним розчином бікарбонату натрію і розсоллом, сушать (Na_2SO_4) і концентрують. Залишок очищають флеш-хроматографією на діоксиді кремнію з використанням градієнта сумішей гексан/етилацетат, і одержують трет-бутил(4-(4-(2-метоксіетил)феніл)-2-метилбут-3-ин-2-іл)карбамат у вигляді жовтого гарячого масла (2,22 г, 72 %). До розчину отриманої сполуки (2,22 г, 6,99 ммоль) у 1,4-діоксані (20 мл) при перемішуванні додають 4 М розчин хлороводню в 1,4-діоксані (20 мл). Після перемішування протягом ночі реакційну суміш концентрують і обробляють 1 н соляною кислотою і діетиловим ефіром. Водний шар підлугують ($\text{pH} \sim 10$), додаючи концентрований гідроксид амонію, і екстрагують етилацетатом. Об'єднані екстракти сушать (Na_2SO_4) і концентрують, і одержують 4-(4-(2-метоксіетил)феніл)-2-метилбут-3-ин-2-амін у вигляді жовтого масла (1,07 г, 70 %). Отриману сполуку і проміжну сполуку 2 вводять у взаємодію відповідно до загальної процедури J, і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,28-7,16 (м, 4H), 5,99 (шир. с, 1H), 5,75 (br s, 1H), 3,52 (т, $J=6,7$ Гц, 2H), 3,23 (с, 3H), 2,80 (т, $J=6,7$ Гц, 2H), 2,77-2,50 (м, 6H), 2,00-1,86 (м, 2H), 1,86-1,66 (м, 2H), 1,66-1,47 (м, 7H), 1,44-1,20 (м, 2H), 0,73 (т, $J=7,3$ Гц, 3H) м. ч. ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO-d_6) δ 156,8, 139,3, 131,0, 129,0, 120,5, 94,8, 79,3, 72,4, 62,7, 57,8, 53,4, 46,6, 46,4, 46,3, 35,1, 29,8, 29,8, 27,8, 27,7, 22,5, 22,2, 8,0 м. ч. Чистота по UP-PXMC >99,9 %, >99,9 % (210 і 254 нм); час утримування 0,86 хв.; ($\text{M}+\text{H}^+$) 398,5.

Приклад 326

1-(4-(4-(2-Метоксіетил)феніл)-2-метилбут-3-ин-2-іл)-3-(3-пропілхінуклідин-3-іл)сечовина

З використанням загальної процедури J і введення у взаємодію 4-(4-(2-метоксіетил)феніл)-2-метилбут-3-ин-2-аміну (отриманого так, як описано в прикладі 325) і проміжної сполуки 17 одержують вказану в заголовку сполуку. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,27-7,16 (м, 4H), 5,95 (шир. с, 1H), 5,73 (шир. с, 1H), 3,51 (т, $J=6,8$ Гц, 2H), 3,22 (с, 3H), 2,79 (т, $J=6,8$ Гц, 2H), 2,76-2,50 (м, 6H), 1,96-1,91 (м, 1H), 1,91-1,66 (м, 2H), 1,66-1,46 (м, 7H), 1,43-1,09 (м, 2H), 0,83 (т, $J=7,3$ Гц, 3H) м. ч. ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO-d_6) δ 156,8, 139,3, 131,0, 128,9, 120,5, 94,8, 79,3, 72,4, 63,1, 57,8, 53,3, 46,6, 46,4, 46,3, 37,9, 35,1, 29,8, 29,7, 28,2, 22,6, 22,3, 16,7, 14,6 м. ч. Чистота по UP-PXMC >99,9 %, >99,9 % (210 і 254 нм); час утримування 0,91 хв.; ($\text{M}+\text{H}^+$) 412,6.

Приклад 327

1-(3-етилхінуклідин-3-іл)-3-(4-(4-(метоксиметил)феніл)-2-метилбут-3-ин-2-іл)сечовина

Замінюючи 1-бром-4-(2-метоксіетил)бензол на 1-бром-4-(метоксиметил)бензол, використовують послідовність реакцій, описану в прикладі 325, і одержують вказану в заголовку сполуку. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,49-7,15 (м, 4H), 5,99 (шир. с, 1H), 5,74 (шир. с, 1H), 4,40 (с, 2H), 3,28 (с, 3H), 2,84-2,55 (м, 6H), 2,02-1,85 (м, 2H), 1,85-1,63 (м, 2H), 1,63-1,46 (м, 7H), 1,45-1,19 (м, 2H), 0,73 (т, $J=7,3$ Гц, 3H) м. ч. ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO-d_6) δ 156,8, 138,3, 131,0, 127,5, 121,9, 95,2, 79,2, 73,1, 62,8, 57,6, 53,4, 46,6, 46,4, 46,3, 29,8, 29,7, 27,8, 27,7, 22,6, 22,2, 8,0 м. ч. Чистота по UP-PXMC 100 %, 100 % (210 і 254 нм); час утримування 0,82 хв.; ($\text{M}+\text{H}^+$) 384,5.

Приклад 328

1-(4-(4-(Метоксиметил)феніл)-2-метилбут-3-ин-2-іл)-3-(3-пропілхінуклідин-3-іл)сечовина

Замінюючи 1-бром-4-(2-метоксіетил)бензол на 1-бром-4-(метоксиметил)бензол і проміжну сполуку 2 на проміжну сполуку 17, використовують послідовність реакцій, описану в прикладі 325, і одержують вказану в заголовку сполуку. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,40-7,19 (м, 4H), 5,96 (шир. с, 1H), 5,72 (шир. с, 1H), 4,40 (с, 2H), 3,28 (с, 3H), 2,80-2,52 (м, 6H), 1,97-1,92 (м, 1H), 1,92-1,79 (м, 1H), 1,79-1,64 (м, 2H), 1,64-1,44 (м, 7H), 1,42-1,31 (м, 1H), 1,31-1,09 (м, 3H), 0,82 (т, $J=7,3$ Гц, 3H) м. ч. ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO-d_6) δ 156,8, 138,3, 131,0, 127,5, 121,9, 95,2, 79,2, 73,1, 63,1, 57,5, 53,3, 46,6, 46,4, 46,3, 37,9, 29,8, 29,7, 28,2, 22,6, 22,3, 16,7, 14,6 м. ч. Чистота по UP-PXMC 100 %, 100 % (210 і 254 нм); час утримування 0,88 хв.; ($\text{M}+\text{H}^+$) 398,5.

Приклад 329

Хінуклідин-3-іл(4-(4-(2-метоксіетокси)феніл)-2-метилбут-3-ин-2-іл)карбамат

Замінюючи 1-бром-4-(2-метоксіетил)бензол на 1-бром-4-(2-метоксіетокси)бензол і проміжну сполуку 2 на хінуклідин-3-ол, використовують послідовність реакцій, описану в прикладі 325, і одержують вказану в заголовку сполуку. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,35 (шир. с, 1H), 7,26 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,91 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 4,63-4,51 (с, 1H), 4,13-4,05 (м, 2H), 3,68-3,60 (м, 2H), 3,30 (с, 3H), 3,13-3,03 (м, 1H), 2,77-2,41 (м, 5H), 1,92-1,71 (м, 2H), 1,64-1,40 (м, 8H), 1,36-1,24 (м, 1H) м. ч. ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO-d_6) δ 158,2, 148,8, 132,7, 129,9, 114,7, 114,6, 92,7, 79,4, 70,2, 67,0, 58,1, 55,5, 46,9, 46,8, 46,0, 29,4, 25,3, 24,2, 19,3 м. ч. Чистота по UP-PXMC 100 %, 100 % (210 і 254 нм); час утримування 0,76 хв.; ($\text{M}+\text{H}^+$) 387,5.

Приклад 330

1-(4-(4-(2-Метоксіетокси)феніл)-2-метилбут-3-ин-2-іл)-3-(3-пропілхінуклідин-3-іл)сечовина

Замінюючи 1-бром-4-(2-метоксіетил)бензол на 1-бром-4-(2-метоксіетокси)бензол і проміжну

сполуку 2 на проміжну сполуку 17, використовують послідовність реакцій, описану в прикладі 325, і одержують вказану в заголовку сполуку. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,24 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 6,91 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 5,93 (шир. с, 1H), 5,71 (шир. с, 1H), 4,19-3,97 (м, 2H), 3,80-3,58 (м, 2H), 3,30 (с, 3H), 2,83-2,50 (м, 6H), 1,99-1,45 (м, 11H), 1,45-1,07 (м, 4H), 0,83 (т, $J=7,2$ Гц, 3H) м. ч. ^{13}C ЯМР (100 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 158,2, 156,8, 132,6, 114,9, 114,6, 93,7, 79,2, 70,3, 67,0, 63,0, 58,1, 53,3, 46,6, 46,4, 46,3, 29,9, 29,8, 28,2, 22,6, 22,2, 16,7, 14,6 м. ч. Чистота по UP-PXMC 100 %, 100 % (210 і 254 нм); час утримування 0,79 хв.; $(\text{M}+\text{H}^+)$ 478,6.

Приклад 331

Хінуклідин-3-іл(4-(4-(3-метоксипропокси)феніл)-2-метилбут-3-ин-2-іл)карбамат

Замінюючи 1-бром-4-(2-метоксіетил)бензол на 1-бром-4-(3-метоксипропокси)бензол і проміжну сполуку 2 на хінуклідин-3-ол, використовують послідовність реакцій, описану в прикладі 325, і одержують вказану в заголовку сполуку. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,35 (с, 1H), 7,29-7,18 (м, 2H), 6,95-6,76 (м, 2H), 4,57 (с, 1H), 4,01 (т, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,45 (т, $J=6,3$ Гц, 2H), 3,24 (с, 3H), 3,1-2,99 (м, 1H), 2,76-2,43 (м, 5H), 1,97-1,72 (м, 4H), 1,63-1,40 (м, 8H), 1,35-1,25 (м, 1H) м. ч. ^{13}C ЯМР (100 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 158,3, 158,3, 132,7, 132,6, 114,6, 114,6, 92,7, 79,4, 68,4, 64,7, 57,9, 55,5, 46,8, 45,9, 29,5, 28,8, 25,3, 24,2, 19,3 м. ч. Чистота по UP-PXMC 100 %, 100 % (210 і 254 нм); час утримування 0,85 хв.; $(\text{M}+\text{H}^+)$ 401,5.

Приклад 332

1-(3-етилхінуклідин-3-іл)-3-(2-метил-4-(4-((піридин-3-ілметокси)метил)феніл)бут-3-ин-2-іл)сечовина

Замінюючи 1-бром-4-(2-метоксіетил)бензол на 3-(((4-бромбензил)окси)метил)піридин (отриманий так, як описано в прикладі 215), використовують послідовність реакцій, описану в прикладі 325, і одержують вказану в заголовку сполуку. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,72-8,36 (м, 2H), 7,89-7,65 (м, 1H), 7,59-7,07 (м, 5H), 6,08 (шир. с, 1H), 5,89 (шир. с, 1H), 4,56 (шир. с, 4H), 2,94-2,37 (м, 6H), 2,15-1,12 (м, 13H), 0,74 (шир. с, 3H) м. ч. ^{13}C ЯМР (100 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 156,8, 148,9, 148,8, 138,1, 135,4, 133,7, 131,1, 127,6, 123,5, 122,0, 95,3, 79,2, 71,2, 69,1, 62,1, 53,4, 46,6, 46,2, 46,0, 29,8, 29,7, 27,7, 27,5, 22,0, 21,7, 7,9 м. ч. Чистота по UP-PXMC 99,90 %, 99,6 % (210 і 254 нм); час утримування 0,61 хв.; $((\text{M}+\text{H}^+)/2)$ 231,4.

Приклад 333

1-(2-метил-4-(4-((піридин-3-ілметокси)метил)феніл)бут-3-ин-2-іл)-3-(3-пропілхінуклідин-3-іл)сечовина

Замінюючи 1-бром-4-(2-метоксіетил)бензол на 3-(((4-бромбензил)окси)метил)піридин (отриманий так, як описано в прикладі 215) і проміжну сполуку 2 на проміжну сполуку 17, використовують послідовність реакцій, описану в прикладі 325, і одержують вказану в заголовку сполуку. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,79-8,38 (м, 2H), 7,77 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,53-7,10 (м, 5H), 6,04 (шир. с, 1H), 5,84 (шир. с, 1H), 4,56 (шир.с, 4H), 2,94-2,47 (м, 6H), 2,06-1,00 (м, 15H), 0,83 (т, $J=7,1$ Гц, 3H) м. ч. ^{13}C ЯМР (100 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 156,9, 148,9, 148,8, 138,1, 135,4, 133,6, 131,1, 127,5, 123,5, 122,0, 95,3, 79,2, 71,2, 69,1, 62,7, 53,2, 46,6, 46,3, 46,2, 37,8, 29,8, 29,7, 28,1, 22,3, 22,0, 16,6, 14,5 м. ч. Чистота по UP-PXMC 99,9 %, 99,9 % (210 і 254 нм); час утримування 0,67 хв.; $(\text{M}+\text{H}^+)$ 475,5.

Приклад 334

Хінуклідин-3-іл(4-(4-((3,3-диметилбутил)сульфоніл)феніл)-2-метилбут-3-ин-2-іл)карбамат

Замінюючи 1-бром-4-(2-метоксіетил)бензол на 1-бром-4-((3,3-диметилбутил)сульфоніл)бензол (отриманий так, як описано в прикладі 245) і проміжну сполуку 2 на хінуклідин-3-ол, використовують послідовність реакцій, описану в прикладі 325, і одержують вказану в заголовку сполуку. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,88 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,60 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,51 (шир. с, 1H), 4,64-4,57 (м, 1H), 3,30-3,21 (м, 2H), 2,80-2,50 (м, 5H), 1,95-1,87 (м, 1H), 1,86-1,74 (м, 1H), 1,65-1,43 (м, 8H), 1,43-1,27 (м, 3H), 0,81 (с, 9H) м. ч. ^{13}C ЯМР (100 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 154,5, 138,0, 132,0, 128,0, 128,0, 98,1, 78,4, 70,3, 55,3, 51,3, 46,8, 46,8, 45,9, 35,4, 29,8, 29,1, 28,6, 25,2, 24,0, 19,1 м. ч. Чистота по UP-PXMC 90,0 %, 99,6 % (210 і 254 нм); час утримування 0,95 хв.; $(\text{M}+\text{H}^+)$ 461.

Приклад 335

1-Азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл(4-(4-((3,3-диметилбутил)сульфоніл)феніл)-2-метилбут-3-ин-2-іл)карбамат

Замінюючи 1-бром-4-(2-метоксіетил)бензол на 1-бром-4-((3,3-диметилбутил)сульфоніл)бензол (отриманий так, як описано в прикладі 245) і проміжну сполуку 2 на проміжну сполуку 3, використовують послідовність реакцій, описану в прикладі 325, і одержують вказану в заголовку сполуку. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,88 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,60 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,44 (шир. с, 1H), 4,80-4,72 (м, 1H), 3,30-3,22 (м, 2H), 2,98-2,62 (м, 6H), 2,01-1,50 (м, 12H), 1,47-1,33 (м, 3H), 0,81 (с, 9H) м. ч. ^{13}C ЯМР (100 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 154,2,

138,0, 132,0, 128,0, 128,0, 98,2, 78,4, 77,6, 51,4, 51,3, 47,7, 46,7, 44,6, 35,5, 33,4, 30,6, 29,8, 29,2, 28,6, 24,6, 22,1 м. ч. Чистота по UP-PXMC 100 %, 100 % (210 і 254 нм); час утримування 0,96 хв.; (M+H⁺) 475.

Приклад 336

5 1-(4-(4-((3,3-Диметилбутил)сульфоніл)феніл)-2-метилбут-3-ин-2-іл)-3-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)сечовина

Замінюючи 1-бром-4-(2-метоксіетил)бензол на 1-бром-4-((3,3-диметилбутил)сульфоніл)бензол (отриманий так, як описано в прикладі 245) і проміжну сполуку 2 на проміжну сполуку 5, використовують послідовність реакцій, описану в прикладі 325, і одержують вказану в заголовку сполуку. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,88 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,57 (д, J=8,5 Гц, 2H), 6,15 (с, 1H), 5,79 (с, 1H), 3,30-3,20 (м, 2H), 2,90-2,70 (м, 6H), 2,23-2,17 (м, 1H), 1,88-1,64 (м, 3H), 1,62-1,42 (м, 8H), 1,42-1,25 (м, 6H), 0,81 (с, 9H) м. ч. ¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 156,7, 137,8, 131,9, 128,3, 128,0, 99,5, 78,1, 57,3, 52,7, 51,3, 48,0, 46,4, 44,9, 38,9, 36,2, 35,4, 29,8, 29,7, 29,5, 28,6, 26,1, 24,1, 23,7 м. ч. Чистота по UP-PXMC 100 %, 100 % (210 і 254 нм); час утримування 0,94 хв.; (M+H⁺) 488.

Приклад 337

1-(4-(4-((3,3-Диметилбутил)сульфоніл)феніл)-2-метилбут-3-ин-2-іл)-3-(3-метилхінуклідин-3-іл)сечовина

Замінюючи 1-бром-4-(2-метоксіетил)бензол на 1-бром-4-((3,3-диметилбутил)сульфоніл)бензол (отриманий так, як описано в прикладі 245) і проміжну сполуку 2 на проміжну сполуку 1, використовують послідовність реакцій, описану в прикладі 325, і одержують вказану в заголовку сполуку. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,88 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,58 (д, J=8,5 Гц, 2H), 6,04 (с, 1H), 5,77 (с, 1H), 3,29-3,21 (м, 2H), 2,75-2,56 (м, 6H), 1,96-1,91 (м, 1H), 1,81-1,51 (м, 8H), 1,45-1,33 (м, 7H), 0,81 (с, 9H) м. ч. ¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 156,7, 137,9, 131,9, 128,3, 128,0, 99,4, 78,1, 63,4, 51,3, 50,9, 46,5, 46,2, 46,0, 35,4, 30,4, 29,6, 29,5, 28,6, 25,0, 22,9, 22,2 м. ч. Чистота по UP-PXMC 97,8 %, 99,2 % (210 і 254 нм); час утримування 0,93 хв.; (M+H⁺) 474.

Приклад 338

30 1-(4-(4-((3,3-Диметилбутил)сульфоніл)феніл)-2-метилбут-3-ин-2-іл)-3-(3-етилхінуклідин-3-іл)сечовина

Замінюючи 1-бром-4-(2-метоксіетил)бензол на 1-бром-4-((3,3-диметилбутил)сульфоніл)бензол (отриманий так, як описано в прикладі 245), використовують послідовність реакцій, описану в прикладі 325, і одержують вказану в заголовку сполуку. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,88 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,57 (д, J=8,5 Гц, 2H), 6,04 (с, 1H), 5,74 (с, 1H), 3,29-3,21 (м, 2H), 2,76-2,53 (м, 6H), 1,98-1,87 (м, 2H), 1,80-1,67 (м, 2H), 1,65-1,49 (м, 7H), 1,42-1,20 (м, 4H), 0,81 (с, 9H), 0,73 (т, J=7,3 Гц, 3H) м. ч. ¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 156,7, 137,9, 131,9, 128,2, 128,0, 99,4, 78,1, 62,8, 53,5, 51,3, 46,5, 46,4, 46,3, 35,4, 29,8, 29,6, 29,5, 28,6, 27,8, 27,7, 22,6, 22,3, 8,0 м. ч. Чистота по UP-PXMC 97,5 %, 98,3 % (210 і 254 нм); час утримування 0,96 хв.; (M+H⁺) 488.

Приклад 339

40 1-(4-(4-(1-метокси-2-метилпропан-2-іл)феніл)-2-метилбут-3-ин-2-іл)-3-(3-метилхінуклідин-3-іл)сечовина

До суспензії алюмогідриду літію (1,81 г, 47,7 ммоль) у тетрагідрофурані (100 мл) при перемішуванні й охолодженні (0 °C) додають по краплях протягом 15 хвилин розчин 2-(4-бромфеніл)-2-метилпропаноату (11,25 г, 41,47 ммоль) у тетрагідрофурані (40 мл). Реакційну суміш перемішують при охолодженні протягом 1 години, і потім реакцію гасять, додаючи поступово етилацетат (~15 мл). Ще через 20 хвилин реакційну суміш розбавляють 1 н соляною кислотою й екстрагують етилацетатом. Об'єднані екстракти промивають 1 н соляною кислотою і розсоллом, сушать (Na₂SO₄) і концентрують, і одержують 2-(4-бромфеніл)-2-метилпропан-1-ол у вигляді білої твердої речовини (9,50 г, 100 %). До розчину сирого спирту (1,92 г, 8,38 ммоль) у N,N-диметилформаміді (17 мл) при перемішуванні додають гідрід натрію (60 % дисперсія в мінеральному маслі; 0,402 г, 10,1 ммоль). Через 20 хвилин додають по краплях через шприц йодметан (0,70 мл, 10,9 ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом ночі, концентрують і обробляють етилацетатом і водою. Органічний шар промивають водним розчином бікарбонату натрію і розсоллом, сушать (Na₂SO₄) і концентрують. Сирий матеріал очищають флеш-хроматографією на діоксиді кремнію з використанням градієнта сумішей гексан/етилацетат, і одержують 1-бром-4-(1-метокси-2-метилпропан-2-іл)бензол у вигляді безбарвного масла (1,26 г, 62 %). Замінюючи 1-бром-4-(2-метоксіетил)бензол на тільки що отриману проміжну сполуку і проміжну сполуку 2 на проміжну сполуку 1, використовують послідовність реакцій, описану в прикладі 325, і одержують вказану в заголовку сполуку. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,34 (д,

J=8,5 Гц, 2H), 7,25 (д, J=8,5 Гц, 2H), 5,99 (с, 1H), 5,80 (с, 1H), 3,34 (с, 2H), 3,19 (с, 3H), 2,82-2,57 (м, 6H), 1,96-1,90 (м, 1H), 1,83-1,73 (м, 1H), 1,71-1,60 (м, 1H), 1,55 (д, J=5,0 Гц, 1H), 1,47-1,18 (м, 11H) м. ч. ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO- d_6) δ 156,7, 147,6, 130,7, 126,2, 120,2, 94,7, 81,6, 79,3, 63,2, 58,6, 50,8, 46,6, 46,1, 45,9, 38,8, 30,4, 29,8, 29,8, 25,8, 25,0, 22,7, 22,1 м. ч. Чистота по UP-PXMC 100 %, 99,5 % (210 і 254 нм); час утримування 0,94 хв.; (M+H⁺) 412,5.

Приклад 340

Хінуклідин-3-іл(2-(2-(4-(3-метоксипропокси)феніл)тіазол-4-іл)пропан-2-іл)карбамат

До суспензії 4-метокситіобензаміду (9,99 г, 59,7 ммоль) у етанолі (75 мл) при перемішуванні додають 4-хлорацетоацетат (8,1 мл, 60 ммоль). Суміш кип'яять зі зворотним холодильником протягом 4 годин, потім додають ще 4-хлорацетоацетат (0,81 мл, 6,0 ммоль), і знову кип'яять зі зворотним холодильником. Після ще 4 годин нагрівання реакційну суміш концентрують і обробляють етилацетатом і водним розчином бікарбонату натрію. Органічний шар об'єднують з іншими етилацетатними екстрактами, сушать (Na₂SO₄) і концентрують. Сирий продукт очищають флеш-хроматографією на діоксиді кремнію з використанням градієнта сумішей гексан/етилацетат, і одержують етил-2-(2-(4-(3-метоксифеніл)тіазол-4-іл)ацетат у вигляді масла блідо-бурштинового кольору (14,5 г, 87 %). До розчину отриманої сполуки (14,48 г, 52,2 ммоль) у N,N-диметилформаміді (125 мл) при перемішуванні частинами протягом 15 хвилин додають гідрид натрію (60 % дисперсія в мінеральному маслі; 6,27 г, 157 ммоль). Отриману червону суспензію охолоджують (0°C) і обробляють по краплях протягом 10 хвилин йодметаном (9,80 мл, 157 ммоль). Крижану баню прибирають, і реакційну суміш перемішують протягом 4 годин, потім концентрують і обробляють етилацетатом і водою. Органічний шар промивають ще двічі водою, сушать (Na₂SO₄) і концентрують. Залишок очищають флеш-хроматографією на діоксиді кремнію з використанням градієнта сумішей гексан/етилацетат, і одержують етил-2-(2-(4-(3-метоксифеніл)тіазол-4-іл)-2-метилпропаноат у вигляді масла блідо-бурштинового кольору (14,12 г, 89 %). До розчину отриманої проміжної сполуки (14,12 г, 46,24 ммоль) у метиленхлориді (250 мл) при перемішуванні по краплях протягом 5 хвилин додають трибромід бору (11,0 мл, 116 ммоль). Після перемішування протягом ночі реакцію гасять, поступово додаючи метанол (~20 мл), і потім суміш концентрують. Залишок розчиняють у метанолі (250 мл) і концентрованою сірчаною кислоті (7,0 мл). Розчин при перемішуванні кип'яять зі зворотним холодильником протягом 2 годин, концентрують і обробляють етилацетатом і водним розчином бікарбонату натрію. Органічний шар об'єднують з іншим етилацетатним екстрактом, сушать (Na₂SO₄) і концентрують, і одержують метил-2-(2-(4-(3-гідроксифеніл)тіазол-4-іл)-2-метилпропаноат у вигляді білої твердої речовини (12,56 г, 98 %). До розчину 1-бром-3-метоксипропану (1,66 г, 10,8 ммоль) в ацетоні (30 мл) при перемішуванні додають проміжний фенол (2,00 г, 7,21 ммоль) і карбонат калію (1,25 г, 9,04 ммоль). Суміш кип'яять зі зворотним холодильником протягом ночі, фільтрують і концентрують. Залишок очищають флеш-хроматографією на діоксиді кремнію з використанням градієнта сумішей гексан/етилацетат, і одержують метил-2-(2-(4-(3-метоксипропокси)феніл)тіазол-4-іл)-2-метилпропаноат у вигляді смоли блідо-бурштинового кольору (2,47 г, 98 %). До розчину отриманої сполуки (2,45 г, 7,01 ммоль) у суміші тетрагідрофуран/етанол/вода, 1:1:1 (об./об./об.; 45 мл) при перемішуванні додають моногідрат гідроксиду літію (1,47 г, 35,0 ммоль). Після перемішування протягом ночі реакційну суміш концентрують і обробляють водою і діетиловим ефіром. Водний шар обробляють 1,0 н соляною кислотою (40 мл) і екстрагують етилацетатом. Об'єднані екстракти сушать (Na₂SO₄) і концентрують, і одержують 2-(2-(4-(3-метоксипропокси)феніл)тіазол-4-іл)-2-метилпропанову кислоту у вигляді білої твердої речовини (2,19 г, 93 %). Отриману сполуку і хінуклідин-3-ол вводять у взаємодію відповідно до загальної процедури Н, і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді м'якої густої речовини блідо-бурштинового кольору. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,82 (д, J=8,9 Гц, 2H), 7,36 (шир. с, 1H), 7,24 (шир. с, 1H), 7,03 (д, J=8,9 Гц, 2H), 4,49-4,41 (м, 1H), 4,07 (т, J=6,4 Гц, 2H), 3,48 (т, J=6,4 Гц, 2H), 3,26 (с, 3H), 3,09-2,26 (м, 6H), 2,02-1,91 (м, 2H), 1,91-1,03 (м, 11H) м. ч. ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO- d_6) δ 165,8, 162,4, 160,0, 154,6, 127,5, 126,1, 114,9, 112,1, 70,1, 68,4, 64,8, 57,9, 55,4, 53,5, 46,9, 45,9, 28,9, 28,3, 25,2, 24,2, 19,2 м. ч. Чистота по UP-PXMC 100 %, 100 % (210 і 254 нм); час утримування 0,87 хв.; (M+H⁺) 460.

Приклад 341

1-Азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл(2-(2-(4-(3-метоксипропокси)феніл)тіазол-4-іл)пропан-2-іл)карбамат

З використанням загальної процедури Н і уведення у взаємодію 2-(2-(4-(3-метоксипропокси)феніл)тіазол-4-іл)-2-метилпропанової кислоти (отриманої так, як описано в прикладі 340) і проміжної сполуки 3 одержують вказану в заголовку сполуку. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,81 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,29 (шир. с, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,03 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,68-4,60 (м, 1H), 4,07 (т, J=6,4 Гц, 2H), 3,48 (т, J=6,3 Гц, 2H), 3,26 (с, 3H), 3,00-2,51 (м, 6H), 2,03-1,30 (м,

15Н) м. ч. ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO-d_6) δ 165,7, 163,0, 160,0, 154,3, 127,5, 126,2, 114,9, 112,1, 77,1, 68,4, 64,8, 57,9, 53,4, 51,4, 47,7, 44,7, 33,4, 30,6, 28,9, 28,3, 24,7, 22,1 м. ч. Чистота по UP-PXMC 100 %, 100 % (210 і 254 нм); час утримування 0,88 хв.; ($\text{M}+\text{H}^+$) 474.

Приклад 342

5 N-(2-(2-(4-(3-Метоксипропокси)феніл)тіазол-4-іл)пропан-2-іл)-1,4-діазабіцикло[3.2.2]нонан-4-карбоксамід

З використанням загальної процедури Н і уведення у взаємодію 2-(2-(4-(3-метоксипропокси)феніл)тіазол-4-іл)-2-метилпропанової кислоти (отриманої так, як описано в прикладі 340) і проміжної сполуки 6 одержують вказану в заголовку сполуку. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,81 (д, $J=8,8$ Гц, 2Н), 7,19 (с, 1Н), 7,03 (д, $J=8,8$ Гц, 2Н), 6,08 (с, 1Н), 4,16-4,11 (м, 1Н), 4,08 (т, $J=6,5$ Гц, 2Н), 3,54-3,44 (м, 4Н), 3,26 (с, 3Н), 2,95-2,74 (м, 6Н), 2,01-1,88 (м, 4Н), 1,69-1,53 (м, 8Н) м. ч. ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO-d_6) δ 165,4, 164,2, 160,0, 155,6, 127,4, 126,2, 114,9, 111,6, 68,4, 64,8, 57,9, 57,5, 54,0, 46,9, 45,9, 41,3, 28,9, 28,8, 26,9 м. ч. Чистота по UP-PXMC 100 %, 100 % (210 і 254 нм); час утримування 0,82 хв.; ($\text{M}+\text{H}^+$) 459.

15 Приклад 343

Хінуклідин-3-іл(2-(2-(4-(2-метоксіетокси)феніл)тіазол-4-іл)пропан-2-іл)карбамат

До розчину 2-брометилметилового ефіру (1,88 г, 13,5 ммоль) в ацетоні при перемішуванні додають метил-2-(2-(4-гідроксифеніл)тіазол-4-іл)-2-метилпропаноат (отриманий так, як описано в прикладі 185; 2,00 г, 7,21 ммоль) і карбонат калію (1,56 г, 11,3 ммоль). Після кип'ятіння зі зворотним холодильником протягом ночі суміш обробляють, додаючи ще 2-брометилметиловий ефір (1,88 г, 13,5 ммоль) і карбонат калію (1,56 г, 11,3 ммоль). Реакційну суміш кип'ятять зі зворотним холодильником ще протягом ночі, фільтрують і концентрують. Залишок очищають флеш-хроматографією на діоксиді кремнію з використанням градієнта сумішей гексан/етилацетат, і одержують метил-2-(2-(4-(2-метоксіетокси)феніл)тіазол-4-іл)-2-метилпропаноат у вигляді білої твердої речовини (2,71 г, 90 %). До розчину отриманої сполуки (2,71 г, 8,08 ммоль) у суміші тетрагідрофуран/етанол/вода, 1:1:1 (об./об./об.; 50 мл) при перемішуванні додають моногідрат гідроксиду літію (1,70 г, 40,5 ммоль). Після перемішування протягом ночі реакційну суміш концентрують і обробляють водою і діетиловим ефіром. Водний шар обробляють 1,0 н соляною кислотою (41 мл) і екстрагують етилацетатом. Об'єднані екстракти сушать (Na_2SO_4) і концентрують, і одержують 2-(2-(4-(2-метоксіетокси)феніл)тіазол-4-іл)-2-метилпропанову кислоту у вигляді білої твердої речовини (2,57 г, 99 %). Отриману сполуку і хінуклідин-3-ол уводять у взаємодію відповідно до загальної процедури Н, і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини блідо-бурштинового кольору. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,82 (д, $J=8,8$ Гц, 2Н), 7,36 (шир. с, 1Н), 7,24 (шир. с, 1Н), 7,04 (д, $J=8,8$ Гц, 2Н), 4,49-4,41 (м, 1Н), 4,19-4,12 (м, 2Н), 3,71-3,65 (м, 2Н), 3,32 (с, 3Н), 3,11-2,87 (м, 1Н), 2,86-2,19 (м, 5Н), 1,92-1,16 (м, 11Н) м. ч. ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO-d_6) δ 165,7, 162,9, 159,9, 154,6, 127,5, 126,2, 114,9, 112,2, 70,3, 70,1, 67,1, 58,2, 55,4, 53,5, 46,9, 45,9, 28,3, 25,2, 24,3, 19,2 м. ч. Чистота по UP-PXMC 100 %, 100 % (210 і 254 нм); час утримування 0,85 хв.; ($\text{M}+\text{H}^+$) 446.

Приклад 344

40 1-Азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл(2-(2-(4-(2-метоксіетокси)феніл)тіазол-4-іл)пропан-2-іл)карбамат

З використанням загальної процедури Н і уведення у взаємодію 2-(2-(4-(2-метоксіетокси)феніл)тіазол-4-іл)-2-метилпропанової кислоти (отриманої так, як описано в прикладі 343) і проміжної сполуки 3 одержують вказану в заголовку сполуку. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,81 (д, $J=8,8$ Гц, 2Н), 7,29 (шир. с, 1Н), 7,21 (шир. с, 1Н), 7,04 (д, $J=8,8$ Гц, 2Н), 4,67-4,60 (м, 1Н), 4,18-4,12 (м, 2Н), 3,71-3,65 (м, 2Н), 3,32 (с, 3Н), 3,00-2,50 (м, 6Н), 1,99-1,25 (м, 13Н) м. ч. ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO-d_6) δ 165,7, 163,0, 159,9, 154,3, 127,5, 126,2, 114,9, 112,1, 77,1, 70,3, 67,1, 58,2, 53,4, 51,4, 47,6, 44,7, 33,4, 30,6, 28,3, 24,7, 22,1 м. ч. Чистота по UP-PXMC 100 %, 100 % (210 і 254 нм); час утримування 0,86 хв.; ($\text{M}+\text{H}^+$) 460.

50 Приклад 345

N-(2-(2-(4-(2-Метоксіетокси)феніл)тіазол-4-іл)пропан-2-іл)-1,4-діазабіцикло[3.2.2]нонан-4-карбоксамід

З використанням загальної процедури Н і уведення у взаємодію 2-(2-(4-(2-метоксіетокси)феніл)тіазол-4-іл)-2-метилпропанової кислоти (отриманої так, як описано в прикладі 343) і проміжної сполуки 6 одержують вказану в заголовку сполуку. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,82 (д, $J=8,8$ Гц, 2Н), 7,20 (с, 1Н), 7,05 (д, $J=8,8$ Гц, 2Н), 6,09 (с, 1Н), 4,20-4,10 (м, 3Н), 3,71-3,65 (м, 2Н), 3,54-3,47 (м, 2Н), 3,32 (с, 3Н), 2,96-2,73 (м, 6Н), 2,00-1,88 (м, 2Н), 1,70-1,53 (м, 8Н) м. ч. ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO-d_6) δ 165,4, 164,2, 159,9, 155,6, 127,4, 126,3, 114,9, 111,7, 70,3, 67,1, 58,2, 57,5, 54,0, 46,9, 45,9, 41,2, 28,8, 26,8 м. ч. Чистота по UP-PXMC 100 %, 100 % (210 і 254 нм); час утримування 0,79 хв.; ($\text{M}+\text{H}^+$) 445.

Приклад 346

Хінуклідин-3-іл-2-(5-(4-(2-метоксіетокси)феніл)піридин-2-іл)пропан-2-іл)карбамат

З використанням загальної процедури F і введення у взаємодію 5-бромпіколінонітрилу і 2-(4-(2-метоксіетокси)феніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану одержують 5-(4-(2-метоксіетокси)феніл)піколінонітрил. Трихлорид церію (8,05 г, 21,6 ммоль) завантажують у колбу і сушать при нагріванні (170 °C) у вакуумі протягом 3 годин. Тверду речовину розчиняють у тетрагідрофурані (20 мл) і енергійно перемішують протягом 30 хвилин. Суспензію охолоджують до -78 °C і обробляють, додаючи по краплях 3,0 М розчин метиллітію в діетиловому ефірі (7,2 мл, 21,6 ммоль). По закінченні додавання реакційну суміш перемішують при -78 °C протягом 1 години, і потім додають розчин отриманого вище арилборату (1,83 г, 7,20 ммоль) у тетрагідрофурані (20 мл). Суміш витримують при -78 °C протягом 2 годин і потім нагрівають до кімнатної температури. У цей час реакцію гасять, додаючи водний гідроксид амонію (10 мл), і суміш фільтрують через шар целіту. Фільтрат екстрагують етилацетатом, і об'єднані екстракти промивають розсолон, сушать (Na₂SO₄) і концентрують. Залишок очищають флеш-хроматографією на діоксиді кремнію з використанням елюенту етилацетату, і одержують 2-(5-(4-(2-метоксіетокси)феніл)піридин-2-іл)пропан-2-амін у вигляді жовтої твердої речовини (0,800 г, 39 %). До суспензії отриманої проміжної сполуки (0,500 г, 1,75 ммоль) у воді (10 мл) і концентрованій соляній кислоті (0,44 мл) при перемішуванні додають толуол (10 мл). Суміш охолоджують (0 °C) і обробляють, одночасно протягом 1 години, розчином трифосгену (0,776 г, 2,62 ммоль) у толуолі (10 мл) і розчином бікарбонату натрію (2,2 г, 26 ммоль) у воді (20 мл). По закінченні додавання реакційну суміш перемішують ще 30 хвилин, і потім верхній толуольний шар видаляють і сушать (Na₂SO₄). У той же час розчин хінуклідин-3-олу (0,445 г, 3,64 ммоль) у тетрагідрофурані (10 мл) при перемішуванні обробляють гібридом натрію (60 % дисперсія в мінеральному маслі; 0,154 г, 3,85 ммоль). Отриману суміш перемішують протягом 5 хвилин, гасять, додаючи розсіл (5 мл), і екстрагують етилацетатом. Об'єднані екстракти сушать (Na₂SO₄) і концентрують. Залишок очищають флеш-хроматографією з оберненою фазою на діоксиді кремнію, і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді світло-жовтої твердої речовини. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,70-8,70 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,83-7,81 (м, 1H), 7,49-7,47 (д, J=9,0 Гц, 2H), 7,45-7,43 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,03-7,01 (д, J=8,5 Гц, 2H), 6,63 (шир. с, 1H), 4,68-4,66 (м, 1H), 4,16 (т, J=5,0 Гц, 2H), 3,77 (т, J=5,0 Гц, 2H), 3,45 (с, 3H), 3,19-2,70 (м, 6H), 2,15-1,89 (м, 2H), 1,76 (с, 6H), 1,73-1,36 (м, 3H) м. ч. ¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 162,7, 158,9, 154,9, 145,9, 134,8, 134,3, 130,1, 128,1, 119,2, 115,2, 71,0, 70,8, 67,4, 59,2, 55,9, 55,7, 47,4, 46,5, 46,4, 27,9, 25,4, 24,6, 19,5 м. ч. Чистота по РХМС >99 % (214 і 254 нм); час утримування 1,32 хв.; (M+H⁺) 440,2.

Приклад 347

1-Азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл-2-(5-(4-(2-метоксіетокси)феніл)піридин-2-іл)пропан-2-іл)карбамат

Замінюючи хінуклідин-3-ол на проміжну сполуку 3, використовують послідовність реакцій, описану в прикладі 346, і одержують вказану в заголовку сполуку. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,71 (с, 1H), 7,85-7,83 (м, 1H), 7,50 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,45 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,04 (д, J=8,5 Гц, 2H), 6,54 (с, 1H), 4,85-4,82 (м, 1H), 4,18 (т, J=4,5 Гц, 2H), 3,79 (т, J=4,5 Гц, 2H), 3,46 (с, 3H), 3,12-2,76 (м, 6H), 2,35-1,43 (м, 13H) м. ч. ¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 162,7, 158,9, 154,6, 145,9, 134,9, 134,3, 130,1, 128,1, 119,2, 115,2, 77,9, 71,0, 67,4, 59,2, 56,0, 51,6, 48,1, 45,0, 33,5, 30,4, 29,7, 28,0, 24,7, 22,0 м. ч. Чистота по РХМС >97 % (214 і 254 нм); час утримування 1,02 хв.; (M+H⁺) 454,2.

Приклад 348

1-Азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл-2-(5-(4-(2-метоксіетокси)феніл)піридин-2-іл)пропан-2-іл)карбамат

(окремий енантіомер А)

З використанням загальної процедури F і введення у взаємодію метил-2-(5-бромпіридин-2-іл)-2-метилпропаноату (Org. Lett., 2005, 7(21), 4585-4588) і 4-(2-метоксіетокси)феніл)боронової кислоти одержують метил-2-(5-(4-(2-метоксіетокси)феніл)піридин-2-іл)-2-метилпропаноат. До розчину отриманої сполуки (7,00 г, 21,3 ммоль) у суміші тетрагідрофуран/етанол/вода, 1:1:1 (об./об./об.; 135 мл) при перемішуванні додають моногідрат гідроксиду літію (2,68 г, 63,9 ммоль). Після перемішування протягом ночі реакційну суміш концентрують і обробляють водою і діетиловим ефіром. Водний шар обробляють 1,0 н соляною кислотою (61,4 мл) і екстрагують етилацетатом. Об'єднані екстракти сушать (Na₂SO₄) і концентрують, і одержують 2-(5-(4-(2-метоксіетокси)феніл)піридин-2-іл)-2-метилпропанову кислоту у вигляді не зовсім білої твердої речовини (5,90 г, 88 %). Отриману сполуку і проміжну сполуку 15 уводять у взаємодію відповідно до загальної процедури H, і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді не зовсім білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,74 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,96 (дд,

J=8,3, 2,4 Гц, 1H), 7,63 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,51 (шир. с, 1H), 7,44 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,06 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,69-4,57 (м, 1H), 4,17-4,11 (м, 2H), 3,71-3,65 (м, 2H), 3,32 (с, 3H), 3,00-2,42 (м, 6H), 1,98-1,33 (м, 13H) м. ч. ¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 163,9, 158,5, 154,2, 145,4, 134,0, 132,8, 129,4, 127,8, 119,0, 115,1, 77,2, 70,4, 67,0, 58,2, 56,1, 51,4, 47,8, 44,6, 33,5, 30,6, 28,2, 24,7, 22,2 м. ч.
 5 Чистота по UP-PXMC 100 %, 100 % (210 і 254 нм); час утримування 0,65 хв.; (M+H⁺) 454,4.

Приклад 349

1-Азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл-2-(5-(4-(2-метоксіетокси)феніл)піридин-2-іл)пропан-2-іл)карбамат (окремий енантіомер В)

10 Замінюючи проміжну сполуку 15 на проміжну сполуку 16, використовують послідовність реакцій, описану в прикладі 348, і одержують вказану в заголовку сполуку. Дані ЯМР відповідають даним приклада 348. Чистота по UP-PXMC 100 %, 99,4 % (210 і 254 нм); час утримування 0,65 хв.; (M+H⁺) 454,4.

Приклад 350

15 Інгібування активності глюкозилцерамід-синтази деякими сполуками за винаходом вимірюють 1) мікросомним аналізом, у якому ВЕРХ вимірюють безпосередньо конверсію цераміду в глюкозилцерамід, і 2) іншим клітинним фенотиповим аналізом, яким контролюють експресію на поверхні клітин ліпиду GM3 даун-регуляції за допомогою антитілоопосередкованої імуофлуоресценції. Клітинний аналіз виконують на двох різних типах клітин В16 і С32. В іншому клітинному аналізі також оцінюють життєздатність клітин.

20 Результати таких аналізів представлені нижче в таблиці 1. "Номер сполуки" у таблиці відповідає сполуці, розкритій в прикладі під таким же номером. Результати мікросомного аналізу виражені як "GCS IC₅₀", що означає концентрацію сполуки, яка викликає 50 % інгібування активності глюкозилцерамід-синтази. Результати клітинних аналізів (виконаних у двох різних клітинних системах, тобто, на клітинах меланоми миші В16 і меланоми людини С32) виражені як "GM3 В16 IC₅₀" або "GM3 С32 IC₅₀" для аналізу на В16 і аналізу на С32, відповідно.
 25 Такі величини представляють концентрацію сполуки, яка викликає 50 % інгібування експресії GM3 на поверхні клітин. Результати аналізів на життєздатність виражені у вигляді "Життєздатність, В16 IC₅₀" або "Життєздатність, С32 IC₅₀", відповідно. Такі величини представляють концентрацію сполуки, яка викликає загибель 50 % клітин. Величини понад 10
 30 представляють відсутність загибелі клітин.

Но- мер спол.	Назва сполуки	Но- мер пр-да	GC8 IC ₅₀ (мкМ)	GM3 В16 (мкМ)	GM3 С32 (мкМ)	Життє- здат- ність IC ₅₀ В16 (мкМ)	Життє- здатність IC ₅₀ С32 (мкМ)
1	4-([1,1'-Біфеніл]-4-іл)-N-(3-метилхінуклідин-3-іл)піперазин-1-карбоксамід	1	0,719	1,26	0,109	7,16	10.
2	4-([1,1'-Біфеніл]-4-іл)-N-(хінуклідин-3-іл)піперазин-1-карбоксамід	2	6,93	1,6	0,667	5,28	7,58
3	4-([1,1'-Біфеніл]-4-іл)-N-(1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперазин-1-карбоксамід	3	10,9	6,84	1,0	4,18	2,51
4	4-([1,1'-Біфеніл]-4-іл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперазин-1-карбоксамід	4	1,0	1,38	0,0625	6,16	6,31
5	4-([1,1'-Біфеніл]-4-іл)піперазин-1-іл)(1,4-діазабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)метанон	5	30.	2,0	2,0	2,0	2,0
6	Хінуклідин-3-іл-4-([1,1'-біфеніл]-4-іл)піперазин-1-карбоксилат	6	5,6	3,52	1,0	5,21	4,12
7	4-феніл-N-(хінуклідин-3-іл)піперазин-1-карбоксамід	7	12,2	>10	7,08	10.	10.

8	N-(1-Азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)-4-фенілпіперазин-1-карбоксамід	8	3,31	>10	0,518	10.	10.
9	N-(3-метилхінуклідин-3-іл)-4-фенілпіперазин-1-карбоксамід	9	12,2	>10	7,59	10.	10.
10	N-(4-Метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)-4-фенілпіперазин-1-карбоксамід	10	14,7	>10	4,24	10.	10.
11	1,4-Діазабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл(4-фенілпіперазин-1-іл)метанон	11	20,8	>10	>10	10.	10.
12	Хінуклідин-3-іл-4-фенілпіперазин-1-карбоксилат	12	12,2	>10	>10	10.	10.
13	4-([1,1'-Біфеніл]-3-іл)-N-(хінуклідин-3-іл)піперазин-1-карбоксамід	13	2,47	6,8	0,697	8,59	10.
14	4-([1,1'-Біфеніл]-3-іл)-N-(1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперазин-1-карбоксамід	14	0,705	3,39	0,108	6,79	10.
15	4-([1,1'-Біфеніл]-3-іл)-N-(3-метилхінуклідин-3-іл)піперазин-1-карбоксамід	15	0,839	0,368	0,172	10.	10.
16	4-([1,1'-Біфеніл]-3-іл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперазин-1-карбоксамід	16	0,0495	0,181	0,0124	6,76	1,0
17	4-([1,1'-Біфеніл]-3-іл)піперазин-1-іл)(1,4-діазабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)метанон	17	12,2	6,31	6,36	10.	10.
18	Хінуклідин-3-іл-4-([1,1'-біфеніл]-3-іл)піперазин-1-карбоксилат	18	0,551	2,04	0,563	8,36	10.
19	1-Азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл-4-([1,1'-біфеніл]-3-іл)піперазин-1-карбоксилат	19	2,67	1,48	0,456	7,09	9,09
20	1-Азабіцикло[3.2.2]нонан-3-іл-4-([1,1'-біфеніл]-3-іл)піперазин-1-карбоксилат	20	16,6	4,47	10,7	7,71	15,1
21	4-([1,1'-Біфеніл]-3-іл)-N-(3-етилхінуклідин-3-іл)піперазин-1-карбоксамід	21	0,288	0,168	0,0252	7,23	3,16
22	4-(4'-Фтор-[1,1'-біфеніл]-3-іл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперазин-1-карбоксамід	22	0,613	0,629	0,0411	7,06	1,0
23	N-(3-етилхінуклідин-3-іл)-4-(4'-фтор-[1,1'-біфеніл]-3-іл)піперазин-1-карбоксамід	23	1,58	0,351	0,0909	7,07	3,16
24	1-Азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл-4-(4'-фтор-[1,1'-біфеніл]-3-іл)піперазин-1-карбоксилат	24	9,52	1,68	1,08	3,61	3,98
25	1-Азабіцикло[3.2.2]нонан-3-іл-4-(4'-фтор-[1,1'-біфеніл]-3-іл)піперазин-1-карбоксилат	25	3,48	4,86	9,38	5,39	5,41
26	N-(4-Метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)-4-(3-(піримідин-2-іл)феніл)піперазин-1-карбоксамід	26	6,9	>10	0,36	10.	10.

27	N-(4-Метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)-4-(3-(піримідин-5-іл)феніл)піперазин-1-карбоксамід	27	16,5	>10	0,798	10.	10.
28	4-(3-Ізопропілфеніл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперазин-1-карбоксамід	28	1,59	1,44	0,0866	10.	3,16
29	4-(3-Циклогексилфеніл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперазин-1-карбоксамід	29	0,309	2,66	0,0382	7,81	1,0
30	4-([1,1'-Біфеніл]-3-іл)-2-метил-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперазин-1-карбоксамід	30	0,376	0,864	0,0639	7,64	1,0
31	4-([1,1'-Біфеніл]-3-іл)-3-метил-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперазин-1-карбоксамід	31	0,00406	0,0707	0,00151	7,62	1,0
32	4-([1,1'-Біфеніл]-3-іл)-3-метил-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперазин-1-карбоксамід	32	0,544	0,462	0,0465	7,29	3,16
33	1-(4'-Фтор-[1,1'-біфеніл]-3-іл)-N-(3-метилхінуклідин-3-іл)піперидин-4-карбоксамід	33	0,0221	0,237	0,00502	6,91	1,0
34	1-(4'-Фтор-[1,1'-біфеніл]-3-іл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперидин-4-карбоксамід	34	0,00478	0,079	0,000872	4,72	0,316
35	1-([1,1'-Біфеніл]-3-іл)-N-(3-метилхінуклідин-3-іл)піперидин-4-карбоксамід	35	0,0496	0,149	0,00711	7,31	1,0
36	1-([1,1'-Біфеніл]-3-іл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперидин-4-карбоксамід	36	0,0103	0,136	0,0025	7,57	1,0
37	1-([1,1'-Біфеніл]-4-іл)-N-(3-метилхінуклідин-3-іл)піперидин-4-карбоксамід	37	1,55	1,8	0,131	7,05	6,9
38	1-([1,1'-Біфеніл]-4-іл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперидин-4-карбоксамід	38	1,05	2,6	0,0894	6,62	6,74
39	N-(4-Метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)-1-(3-(піримідин-2-іл)феніл)піперидин-4-карбоксамід	39	1,8	7,24	0,126	10.	3,16
40	N-(4-Метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)-1-(3-(піримідин-5-іл)феніл)піперидин-4-карбоксамід	40	0,291	5,5	0,0152	0,0713	1,0
41	1-(4-(4-Фторфеніл)піримідин-2-іл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперидин-4-карбоксамід	41	0,00114	0,0097	0,000124	6,44	0,020

42	1-(4-(4-Фторфеніл)піримідин-2-іл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперидин-4-карбоксамід (окремий енантіомер А)	42	0,0941	0,918	0,00982	7,66	4,64
43	1-(4-(4-Фторфеніл)піримідин-2-іл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперидин-4-карбоксамід (окремий енантіомер В)	43	0,00125	0,00654	0,0000655	7,14	8,92
44	1-(4-(4-Фторфеніл)піримідин-2-іл)-N-(3-метилхінуклідин-3-іл)піперидин-4-карбоксамід	44	0,00124	0,0499	0,000205	9,27	0,316
45	1-(4-(4-Фторфеніл)піримідин-2-іл)-N-(хінуклідин-3-іл)піперидин-4-карбоксамід	45	0,00267	0,125	0,000457	10.	1,0
46	1-(6-(4-Фторфеніл)піразин-2-іл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперидин-4-карбоксамід	46	0,00279	0,0766	0,000425	7,31	0,316
47	1-(6-(4-Фторфеніл)піразин-2-іл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперидин-4-карбоксамід (окремий енантіомер А)	47	0,258	2,19	0,050	7,83	3,16
48	1-(6-(4-Фторфеніл)піразин-2-іл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперидин-4-карбоксамід (окремий енантіомер В)	48	0,00161	0,0477	0,000096	7,76	0,00517
49	1-(6-(4-Фторфеніл)піразин-2-іл)-N-(3-метилхінуклідин-3-іл)піперидин-4-карбоксамід	49	0,0041	0,145	0,000822	8,16	1,0
50	1-(4-(4-Фторфеніл)-1,3,5-триазин-2-іл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперидин-4-карбоксамід	50	0,0325	0,162	0,000708	10.	3,16
51	1-(2-(4-Фторфеніл)піримідин-4-іл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперидин-4-карбоксамід	51	0,0466	0,335	0,00388	8,26	3,16
52	4-([1,1'-Біфеніл]-3-іл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперидин-1-карбоксамід	52	0,503	1,06	0,337	7,36	8,64
53	4-([1,1'-Біфеніл]-4-іл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперидин-1-карбоксамід	53	2,21	1,24	0,175	6,74	6,29
54	1-(5-фтор-4-(4-фторфеніл)піримідин-2-іл)-N-(3-метилхінуклідин-3-іл)піперидин-4-карбоксамід	54	0,000734	0,106	0,0000902	5,13	8,04

55	1-(5-фтор-4-(4-фторфеніл)піримідин-2-іл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперидин-4-карбоксамід	55	0,000736	0,0475	0,0000479	3,74	0,10
56	1-(5-фтор-4-(4-(2-метоксіетокси)феніл)піримідин-2-іл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперидин-4-карбоксамід	56	0,00463	0,0209	0,000173	6,76	7,42
57	1-(5-фтор-4-(4-(2-метоксіетокси)феніл)піримідин-2-іл)-N-(3-метилхінуклідин-3-іл)піперидин-4-карбоксамід	57	0,00241	0,0693	0,000169	10.	1,0
58	1-(5-фтор-4-(4-(2-метоксіетокси)метил)феніл)піримідин-2-іл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперидин-4-карбоксамід	58	0,00339	0,0405	0,00017	10.	1,0
59	1-(5-фтор-4-(4-(2-метоксіетокси)метил)феніл)піримідин-2-іл)-N-(3-метилхінуклідин-3-іл)піперидин-4-карбоксамід	59	0,00918	0,152	0,000339	10.	0,464
60	1-(5-фтор-4-(4-(метоксиметил)феніл)піримідин-2-іл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперидин-4-карбоксамід	60	0,00168	0,0155	0,0001	3,5	0,0464
61	1-(5-фтор-4-(4-(метоксиметил)феніл)піримідин-2-іл)-N-(3-метилхінуклідин-3-іл)піперидин-4-карбоксамід	61	0,00141	0,0524	0,00013	8,54	0,0464
62	1-(5-фтор-4-(4-(3-метоксипропокси)феніл)піримідин-2-іл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперидин-4-карбоксамід	62	0,00093 1	0,0105	0,000109	2,39	0,10
63	1-(5-фтор-4-(4-(3-метоксипропокси)феніл)піримідин-2-іл)-N-(3-метилхінуклідин-3-іл)піперидин-4-карбоксамід	63	0,000586	0,0408	0,0000988	3,52	0,10
64	1-(4-(3,4-Дифторфеніл)піримідин-2-іл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперидин-4-карбоксамід	64	0,0017	0,0329	0,000062	3,42	5,53
65	1-(4-(3,5-Дифторфеніл)піримідин-2-іл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперидин-4-карбоксамід	65	0,00131	0,0561	0,0000934	4,14	0,215

66	1-(4-(4-(2-Метоксіетокси)феніл)піримідин-2-іл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперидин-4-карбоксамід	66	0,00317	0,0693	0,000329	8,2	0,215
67	1-(4-(4-(3-Метоксипропокси)феніл)піримідин-2-іл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперидин-4-карбоксамід	67	0,00188	0,00724	0,000114	4,95	1,0
68	1-(4'-(2-Метоксіетокси)[1,1'-біфеніл]-3-іл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперидин-4-карбоксамід	68	0,0213	0,132	0,00353	7,12	3,16
69	1-(4'-((2-Метоксіетокси)метил)[1,1'-біфеніл]-3-іл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперидин-4-карбоксамід	69	0,0362	0,303	0,00464	4,64	1,0
70	1-(4-(4-(Метоксиметил)феніл)піримідин-2-іл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперидин-4-карбоксамід	70	0,00396	0,0156	0,0000905	1,0	1,0
71	1-(4-(4-(2-Фторетокси)феніл)піримідин-2-іл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперидин-4-карбоксамід	71	0,00248	0,00429	0,000126	2,15	0,010
72	1-(4-(4-(3-Метоксипропокси)феніл)піримідин-2-іл)-N-(хінуклідин-3-іл)піперидин-4-карбоксамід	72	0,00116	0,0795	0,00026	8,63	0,464
73	1-(4-(4-(Метоксиметил)феніл)піримідин-2-іл)-N-(3-метилхінуклідин-3-іл)піперидин-4-карбоксамід	73	0,00346	0,0474	0,00025	4,64	0,631
74	1-(4-(4-((2-Метоксіетокси)метил)феніл)піримідин-2-іл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперидин-4-карбоксамід	74	0,0128	0,0325	0,00071	10.	0,215
75	4-фтор-1-(4-(4-(метоксиметил)феніл)піримідин-2-іл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперидин-4-карбоксамід	75	0,00283	0,0489	0,000383	5,27	0,316
76	4-фтор-1-(4-(4-(3-метоксипропокси)феніл)піримідин-2-іл)-N-(3-метилхінуклідин-3-іл)піперидин-4-карбоксамід	76	0,00134	0,0587	0,000141	3,87	1,0
77	4-фтор-1-(5-фтор-4-(4-((2-метоксіетокси)метил)феніл)піримідин-2-іл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперидин-4-карбоксамід	77	0,00167	0,0863	0,000316	3,76	0,316

78	4-фтор-1-(5-фтор-4-(4-((2-метоксіетокси)метил)феніл)піримідин-2-іл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперидин-4-карбоксамід (окремий енантіомер А)	78	0,0647	3,12	0,00487	3,54	1,0
79	4-фтор-1-(5-фтор-4-(4-((2-метоксіетокси)метил)феніл)піримідин-2-іл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперидин-4-карбоксамід (окремий енантіомер В)	79	0,0018	0,109	0,000191	4,28	0,215
80	4-фтор-1-(4-(4-(метоксиметил)феніл)піримідин-2-іл)-N-(3-метилхінуклідин-3-іл)піперидин-4-карбоксамід	80	0,0040	0,0685	0,000525	10.	0,215
81	(S)-4-фтор-1-(4-(4-(метоксиметил)феніл)піримідин-2-іл)-N-(3-метилхінуклідин-3-іл)піперидин-4-карбоксамід	81	0,0023	0,0481	0,000222	10.	0,316
82	4-фтор-1-(4-(4-(3-метоксипропокси)феніл)піримідин-2-іл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперидин-4-карбоксамід	82	0,00126	0,0421	0,000128	2,79	1,0
83	4-фтор-1-(4-(4-((2-метоксіетокси)метил)феніл)піримідин-2-іл)-N-(3-метилхінуклідин-3-іл)піперидин-4-карбоксамід	83	0,0134	0,119	0,00113	10.	1,0
84	(S)-4-фтор-1-(4-(4-((2-метоксіетокси)метил)феніл)піримідин-2-іл)-N-(3-метилхінуклідин-3-іл)піперидин-4-карбоксамід	84	0,00535	0,0903	0,000621	10.	1,0
85	4-фтор-1-(4-(4-(2-метоксіетокси)феніл)піримідин-2-іл)-N-(3-метилхінуклідин-3-іл)піперидин-4-карбоксамід	85	0,0105	0,0799	0,000389	10.	0,316
86	(S)-4-фтор-1-(4-(4-(2-метоксіетокси)феніл)піримідин-2-іл)-N-(3-метилхінуклідин-3-іл)піперидин-4-карбоксамід	86	0,00346	0,048	0,000241	10.	1,0
87	4-фтор-1-(4-(4-(2-фторетокси)феніл)піримідин-2-іл)-N-(хінуклідин-3-іл)піперидин-4-карбоксамід	87	0,00191	0,0643	0,000177	8,91	0,215
88	(S)-4-фтор-1-(4-(4-(2-фторетокси)феніл)піримідин-2-іл)-N-(хінуклідин-3-іл)піперидин-4-карбоксамід	88	0,00168	0,0568	0,000252	10.	1,0

89	4-фтор-1-(4-(4-(2-метоксіетокси)метил)феніл)піримідин-2-іл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперидин-4-карбоксамід	89	0,00823	0,109	0,00117	9,47	0,316
90	4-фтор-1-(4-(4-(2-фторетокси)феніл)піримідин-2-іл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперидин-4-карбоксамід	90	0,00226	0,0134	0,0000953	3,06	0,215
91	4-фтор-1-(5-фтор-4-(4-(2-метоксіетокси)феніл)піримідин-2-іл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперидин-4-карбоксамід	91	0,00204	0,0714	0,000117	2,66	0,10
92	4-фтор-1-(4-(4-(2-фторетокси)феніл)піримідин-2-іл)-N-(3-метилхінуклідин-3-іл)піперидин-4-карбоксамід	92	0,00146	0,029	0,000106	6,83	0,10
93	4-фтор-1-(4-(4-(2-метоксіетокси)феніл)піримідин-2-іл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперидин-4-карбоксамід	93	0,00396	0,0439	0,000261	3,96	0,316
94	4-фтор-1-(4-(4-фторфеніл)піримідин-2-іл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперидин-4-карбоксамід	94	0,000736	0,0144	0,0000964	2,1	0,0464
95	4-фтор-1-(4-(4-фторфеніл)піримідин-2-іл)-N-(3-метилхінуклідин-3-іл)піперидин-4-карбоксамід	95	0,000585	0,020	0,0000836	4,69	0,0316
96	1-(4-(4-(Метоксиметил)феніл)піримідин-2-іл)-4-метил-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперидин-4-карбоксамід	96	0,0070	0,145	0,000804	3,39	1,0
97	1-(4-(4-(2-Метоксіетокси)метил)феніл)піримідин-2-іл)-4-метил-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперидин-4-карбоксамід	97	0,0134	0,285	0,00136	10.	1,0
98	1-(4-(4-(2-Метоксіетокси)метил)феніл)піримідин-2-іл)-4-метил-N-(3-метилхінуклідин-3-іл)піперидин-4-карбоксамід	98	0,0769	1,91	0,00813	8,19	1,0
99	1-(4-(4-Фторфеніл)піримідин-2-іл)-4-гідрокси-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперидин-4-карбоксамід	99	0,00223	0,012	0,0000552	3,78	0,0464

100	1-(4-(4-Фторфеніл)піримідин-2-іл)-4-метокси-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперидин-4-карбоксамід	100	0,00368	0,0265	0,000109	1,9	1,0
101	4-метокси-1-(4-(4-(3-метоксипропокси)феніл)піримідин-2-іл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперидин-4-карбоксамід	101	0,00338	0,0785	0,000436	2,03	1,0
102	1-(5-фтор-(4-(4-(2-фторетокси)феніл)піримідин-2-іл)-4-метокси-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперидин-4-карбоксамід	102	0,00103	0,0929	0,000258	2,85	0,10
103	1-(4-(4-(2-Фторетокси)феніл)піримідин-2-іл)-4-метокси-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперидин-4-карбоксамід	103	0,00365	0,0738	0,00029	3,11	0,316
104	1-(4-(4-Фторфеніл)-5-(2-метоксіетокси)піримідин-2-іл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперидин-4-карбоксамід	104	0,0251	0,0513	0,0030	10.	1,0
105	1-(4-(4-Фторфеніл)-6-(2-метоксіетокси)піримідин-2-іл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперидин-4-карбоксамід	105	0,0105	0,272	0,0020	3,66	1,0
106	1-(4-(4-Фторфеніл)піридин-2-іл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперидин-4-карбоксамід	106	0,000858	0,0153	0,000095	6,97	9,02
107	1-(5-(4-Фторфеніл)піридин-3-іл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперидин-4-карбоксамід	107	0,00476	0,299	0,000935	10.	0,0785
108	1-(2-(4-Фторфеніл)піридин-4-іл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперидин-4-карбоксамід	108	0,0808	1,08	0,0541	5,65	3,16
109	1-(4-(4-Фторфеніл)піримідин-2-іл)-N-метил-N-(хінуклідин-3-іл)піперидин-4-карбоксамід	109	0,0401	2,23	0,00899	9,53	3,16
110	1-Азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл-1-(4-(4-фторфеніл)піримідин-2-іл)піперидин-4-карбоксилат	110	0,00122	0,528	0,00239	3,81	1,0
111	1-(5-фтор-4-(4-(3-метоксипропокси)феніл)піримідин-2-іл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)азетидин-4-карбоксамід	111	0,0020	0,119	0,00019	3,65	1,0

112	1-(5-фтор-4-(4-фторфеніл)піримідин-2-іл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)азетидин-3-карбоксамід	112	0,00737	0,122	0,000238	7,24	0,316
113	1-(4-(4-Фторфеніл)піримідин-2-іл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)азетидин-3-карбоксамід	113	0,00831	0,546	0,000884	10.	0,316
114	1-(4'-Фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)азетидин-3-карбоксамід	114	0,051	0,272	0,0111	3,46	1,0
115	1-(4-(4-Фторфенокси)піримідин-2-іл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперидин-4-карбоксамід	115	0,00245	0,00894	0,00014	9,3	0,0464
116	4-фтор-1-(4-(4-фторфенокси)піримідин-2-іл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперидин-4-карбоксамід	116	0,00143	0,0159	0,000155	5,72	0,10
117	4-фтор-1-(4-(4-фторфенокси)-1,3,5-триазин-2-іл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперидин-4-карбоксамід	117	0,168	0,0884	0,00905	10.	1,0
118	4-фтор-1-(4-(4-фторфенокси)-1,3,5-триазин-2-іл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперидин-4-карбоксамід	118	0,00254	0,0634	0,00116	4,64	1,0
119	1-(4-(4-Ціанофенокси)піримідин-2-іл)-4-фтор-N-(3-метилхінуклідин-3-іл)піперидин-4-карбоксамід	119	0,00671	0,0544	0,000476	10.	0,316
120	1-(4-(4-Ціанофенокси)піримідин-2-іл)-4-фтор-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперидин-4-карбоксамід	120	0,00412	0,0188	0,000332	10.	0,316
121	1-(4-(4-Фторфенокси)піримідин-2-іл)-N-(3-метилхінуклідин-3-іл)піперидин-4-карбоксамід	121	0,00133	0,0263	0,000093	7,65	0,10
122	1-(5-ціано-4-(4-фторфенокси)піримідин-2-іл)-4-фтор-N-(3-метилхінуклідин-3-іл)піперидин-4-карбоксамід	122	0,00441	0,112	0,000639	10.	0,316
123	4-фтор-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)-1-(4-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)окси)піримідин-2-іл)піперидин-4-карбоксамід	123	0,0423	0,226	0,00226	10.	1,0
124	4-фтор-1-(4-((4-фторбензил)окси)піримідин-2-іл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперидин-4-карбоксамід	124	0,000553	0,0178	0,0000849	3,42	0,10

125	4-фтор-1-(4-((4-фторбензил)окси)піримідин-2-іл)-N-(3-метилхінуклідин-3-іл)піперидин-4-карбоксамід	125	0,000643	0,0177	0,0000509	4,29	0,158
126	4-фтор-1-(6-(4-фторфенокси)піразин-2-іл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперидин-4-карбоксамід	126	0,00157	0,036	0,000726	6,26	1,0
127	4-фтор-1-(5-(4-фторфенокси)піридин-3-іл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперидин-4-карбоксамід	127	0,00227	0,106	0,000569	6,98	0,316
128	4-фтор-1-(4-((4-фторбензил)окси)-1,3,5-триазин-2-іл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперидин-4-карбоксамід	128	0,0198	0,654	0,0034	10.	1,0
129	4-фтор-1-(5-(4-фторфенокси)піримідин-2-іл)-N-(3-метилхінуклідин-3-іл)піперидин-4-карбоксамід	129	0,00427	0,0978	0,00038	8,26	0,316
130	1-(5-(4-Фторфенокси)піримідин-2-іл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперидин-4-карбоксамід	130	0,000889	0,0169	0,000156	5,67	0,316
131	4-фтор-1-(5-(4-(2-метоксіетокси)фенокси)піримідин-2-іл)-N-(3-метилхінуклідин-3-іл)піперидин-4-карбоксамід	131	0,00681	0,0527	0,000858	10.	1,0
132	4-фтор-1-(5-((4-фторбензил)окси)піримідин-2-іл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперидин-4-карбоксамід	132	0,0107	0,115	0,00265	4,59	1,0
133	4-фтор-1-(5-(4-фторфенокси)піразин-2-іл)-N-(3-метилхінуклідин-3-іл)піперидин-4-карбоксамід	133	0,0459	0,467	0,00483	10.	1,0
134	4-фтор-1-(6-(4-фторфенокси)піридазин-3-іл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперидин-4-карбоксамід	134	0,0145	0,343	0,00283	10.	1,0
135	4-фтор-1-(4-((4-фторфенокси)метил)піримідин-2-іл)-N-(3-метилхінуклідин-3-іл)піперидин-4-карбоксамід	135	0,00138	0,0317	0,000132	8,25	0,0464
136	4-фтор-1-(5-(4-фторбензил)піримідин-2-іл)-N-(3-метилхінуклідин-3-іл)піперидин-4-карбоксамід	136	0,0079	0,0249	0,000716	10.	1,0

137	(3R)-3-метил-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)-4-(4-фенілпіримідин-2-іл)піперазин-1-карбоксамід (окремий енантіомер B)	137	0,0032	0,0501	0,000198	5,72	1,0
138	(3R)-3-метил-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)-4-(4-фенілпіримідин-2-іл)піперазин-1-карбоксамід (окремий енантіомер A)	138	0,902	>10	0,0636	9,31	3,16
139	(3S)-3-метил-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)-4-(4-фенілпіримідин-2-іл)піперазин-1-карбоксамід (окремий енантіомер B)	139	0,0173	0,067	0,00137	5,25	3,16
140	(3S)-3-метил-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)-4-(4-фенілпіримідин-2-іл)піперазин-1-карбоксамід (окремий енантіомер A)	140	0,0469	9,08	0,574	6,49	3,16
141	3-метил-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)-4-(4-фенілпіримідин-2-іл)піперазин-1-карбоксамід	141	0,00596	0,209	0,000888	4,67	0,316
142	3-етил-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)-4-(4-фенілпіримідин-2-іл)піперазин-1-карбоксамід	142	0,00769	0,10	0,000861	5,34	9,21
143	3-етил-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)-4-(4-фенілпіримідин-2-іл)піперазин-1-карбоксамід	143	0,00179	0,0523	0,000304	3,11	3,16
144	3-(Метоксиметил)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)-4-(4-фенілпіримідин-2-іл)піперазин-1-карбоксамід	144	0,0673	0,529	0,00633	10.	1,0
145	4-(4-(4-Фторфеніл)піримідин-2-іл)-3-метил-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперазин-1-карбоксамід	145	0,00801	0,0763	0,000507	6,98	0,316
146	4-(4-(4-Фторфеніл)піримідин-2-іл)-3-метил-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперазин-1-карбоксамід	146	0,0166	0,11	0,000559	6,37	1,0
147	цис-3,5-диметил-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)-4-(4-фенілпіримідин-2-іл)піперазин-1-карбоксамід	147	0,00545	0,096	0,0010	3,51	1,0
148	4-(5-фтор-4-(4-(метоксиметил)феніл)піримідин-2-іл)-3-ізопропіл-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперазин-1-карбоксамід	148	0,0174	0,39	0,00859	3,46	1,0
149	4-(4-(4-(Метоксиметил)феніл)піримідин-2-іл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)-3-(трифторметил)піперазин-1-карбоксамід	149	0,0109	0,279	0,0015	4,31	1,0

150	3-(Дифторметил)-4-(4-(4-(метоксиметил)феніл)піримідин-2-іл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперазин-1-карбоксамід	150	0,023	0,195	0,00106	5,44	1,0
151	3-ізопропіл-4-(4-(4-(метоксиметил)феніл)-1,3,5-триазин-2-іл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперазин-1-карбоксамід	151	0,324	1,82	0,0956	9,84	1,0
152	(3R)-4-(5-(4-Фторфенокси)піримідин-2-іл)-3-метил-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперазин-1-карбоксамід	152	0,00288	0,0763	0,000439	6,77	0,316
153	3-етиніл-4-(4-(4-(Метоксиметил)феніл)піримідин-2-іл)-N-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)піперазин-1-карбоксамід	153	0,0534	2,64	0,0117	10.	1,0
154	1-Азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл-3-метил-4-(4-фенілпіримідин-2-іл)піперазин-1-карбоксилат	154	0,057	1,93	0,0165	2,84	1,0
155	Хінуклідин-3-іл(2-(4'-(2-метоксіетокси)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)карбамат	155	0,00348	0,0386	0,000657	1,0	0,215
156	(S)-Хінуклідин-3-іл(2-(4'-(2-метоксіетокси)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)карбамат	156	0,00414	0,0437	0,00131	4,74	0,763
157	(R)-1-(2-(4'-(2-Метоксіетокси)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)-3-(3-метилхінуклідин-3-іл)сечовина	157	0,228	0,538	0,042	3,16	3,16
158	(S)-1-(2-(4'-(2-Метоксіетокси)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)-3-(3-метилхінуклідин-3-іл)сечовина	158	0,00285	0,00762	0,000529	0,631	0,631
159	1-(3-етилхінуклідин-3-іл)-3-(2-(4'-(2-метоксіетокси)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)сечовина	159	0,0056	0,00446	0,000636	1,0	1,0
160	1-(2-(4'-(2-Метоксіетокси)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)-3-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)сечовина	160	0,00391	0,0019	0,000544	1,0	1,0
161	N-(2-(4'-(2-Метоксіетокси)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)-1,4-діазабіцикло[3.2.2]нонан-4-карбоксамід	161	0,25	0,311	0,0327	3,16	3,16
162	1-(1-(4'-(2-Метоксіетокси)[1,1'-біфеніл]-4-іл)циклопропіл)-3-(хінуклідин-3-іл)сечовина	162	0,0281	0,0727	0,00221	3,54	1,0
163	1-(1-(4'-(2-Метоксіетокси)[1,1'-біфеніл]-4-іл)циклопропіл)-3-(3-метилхінуклідин-3-іл)сечовина	163	0,00849	0,00657	0,000539	1,0	0,173
164	1-(3-етилхінуклідин-3-іл)-3-(1-(4'-(2-метоксіетокси)[1,1'-біфеніл]-4-іл)циклопропіл)сечовина	164	0,00616	0,00251	0,000205	1,0	0,173

165	1-(1-(4'-(2-Метоксіетокси)[1,1'-біфеніл]-4-іл)циклопропіл)-3-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)сечовина	165	0,00415	0,000516	0,00024	0,316	0,0316
166	Хінуклідин-3-іл(1-(4'-(2-метоксіетокси)[1,1'-біфеніл]-4-іл)циклопропіл)карбамат	166	0,00569	0,0219	0,00181	0,316	0,215
167	Хінуклідин-3-іл(2-(3'-(2-метоксіетокси)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)карбамат	167	0,0104	0,109	0,00531	10.	1,0
168	1-Азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл(2-(3'-(2-метоксіетокси)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)карбамат	168	0,00556	0,0793	0,00334	10.	1,0
169	N-(2-(3'-(2-Метоксіетокси)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)-1,4-діазабіцикло[3.2.2]нонан-4-карбоксамід	169	0,257	0,283	0,018	10.	1,0
170	Хінуклідин-3-іл(2-(4'-(2-метоксіетокси)[1,1'-біфеніл]-3-іл)пропан-2-іл)карбамат	170	0,0267	0,0295	0,00494	10.	10.
171	1-Азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл(2-(4'-(2-метоксіетокси)[1,1'-біфеніл]-3-іл)пропан-2-іл)карбамат	171	0,0325	0,0119	0,00145	0,0746	3,98
172	Хінуклідин-3-іл(2-(4'-(3-метоксипропокси)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)карбамат	172	0,00241	0,0666	0,00156	8,29	10.
173	1-(2-(4'-(3-Метоксипропокси)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)-3-(3-метилхінуклідин-3-іл)сечовина	173	0,00198	0,0203	0,000766	10.	10.
174	N-(2-(4'-(3-Метоксипропокси)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)-1,4-діазабіцикло[3.2.2]нонан-4-карбоксамід	174	0,134	0,386	0,0225	10.	1,0
175	Хінуклідин-3-іл(2-(4'-(2-метоксіетокси)[1,1'-біфеніл]-3-іл)пропан-2-іл)карбамат	175	0,0025	0,0713	0,00187	10.	9,0
176	1-(1-(4'-(3-Метоксипропокси)[1,1'-біфеніл]-4-іл)циклопропіл)-3-(3-метилхінуклідин-3-іл)сечовина	176	0,0041	0,022	0,00147	10.	10.
177	1-(1-(4'-(3-Метоксипропокси)[1,1'-біфеніл]-4-іл)циклопропіл)-3-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)сечовина	177	0,00159	0,00175	0,000497	10.	10.
178	1-Азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл(1-(4'-(3-метоксипропокси)[1,1'-біфеніл]-4-іл)циклопропіл)карбамат	178	0,00354	0,0679	0,00261	10.	7,1
179	Хінуклідин-3-іл(2-(4'-(2-(1Н-піразол-1-іл)етокси)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)карбамат	179	0,00673	0,0952	0,00499	8,73	3,16

180	1-(2-(4'-(2-(1H-піразол-1-іл)етокси)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)-3-(3-метилхінуклідин-3-іл)сечовина	180	0,0053	0,0463	0,00181	3,16	3,16
181	1-(2-(4'-(2-(1H-піразол-1-іл)етокси)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)-3-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)сечовина	181	0,00233	0,00515	0,000587	1,0	1,0
182	Хінуклідин-3-іл(2-(4'-(2-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)етокси)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)карбамат	182	0,0431	0,388	0,0131	3,16	1,0
183	1-(2-(4'-(2-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)етокси)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)-3-(3-метилхінуклідин-3-іл)сечовина	183	0,0316	0,969	0,0102	5,62	2,51
184	1-(2-(4'-(2-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)етокси)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)-3-(3-етилхінуклідин-3-іл)сечовина	184	0,0211	0,188	0,00346	3,16	1,0
185	1-(2-(4'-(2-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)етокси)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)-3-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)сечовина	185	0,0129	0,0999	0,00387	3,16	1,0
186	Хінуклідин-3-іл(2-(4'-(2-метоксіетокси)[1,1'-біфеніл]-3-іл)пропан-2-іл)карбамат	186	0,045	0,157	0,0107	10.	1,0
187	1-Азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл(2-(4'-(3-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)пропокси)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)карбамат	187	0,0202	0,106	0,00774	10.	1,0
188	N-(2-(4'-(3-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)пропокси)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)-1,4-діазабіцикло[3.2.2]нонан-4-карбоксамід	188	0,597	0,365	0,0774	10.	1,0
189	Хінуклідин-3-іл(2-(4'-(3-ціанопропокси)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)карбамат	189	0,00957	0,0865	0,00322	10.	8,47
190	Хінуклідин-3-іл(2-(4'-(ціанометокси)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)карбамат	190	0,00259	0,0477	0,000775	10.	1,0
191	Хінуклідин-3-іл(2-(4'-((3-метилоксетан-3-іл)метокси)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)карбамат	191	0,0072	0,0718	0,00324	5,25	1,0
192	1-Азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл(2-(4'-((3-метилоксетан-3-іл)метокси)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)карбамат	192	0,00569	0,0816	0,00186	5,84	1,0
193	1-Азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл(2-(4'-((3-метилоксетан-3-іл)метокси)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)карбамат	193	0,297	0,318	0,0447	10.	10.
194	Хінуклідин-3-іл(2-(4'-(2-(оксетан-3-іл)етокси)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)карбамат	194	0,0105	0,115	0,00406	9,93	1,0

195	1-Азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл(2-(4'-(2-(оксетан-3-іл)етокси)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)карбамат	195	0,00567	0,0948	0,00101	8,03	0,10
196	N-(2-(4'-(2-(Оксетан-3-іл)етокси)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)-1,4-діазабіцикло[3.2.2]нонан-4-карбоксамід	196	0,538	0,274	0,0283	10.	1,0
197	Хінуклідин-3-іл(2-(4'-((2-метоксіетокси)метил)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)карбамат	197	0,0322	0,309	0,00967	10.	10.
198	1-(2-(4'-((2-Метоксіетокси)метил)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)-3-(3-метилхінуклідин-3-іл)сечовина	198	0,0252	0,118	0,00324	10.	10.
199	1-(3-етилхінуклідин-3-іл)-3-(2-(4'-((2-метоксіетокси)метил)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)сечовина	199	0,0147	0,0317	0,0018	1,0	1,0
200	1-Азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл(2-(4'-((2-метоксіетокси)метил)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)карбамат	200	0,024	0,22	0,00616	10.	1,0
201	1-(2-(4'-((2-Метоксіетокси)метил)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)-3-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)сечовина	201	0,0139	0,023	0,00076	10.	0,316
202	N-(2-(4'-((2-Метоксіетокси)метил)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)-1,4-діазабіцикло[3.2.2]нонан-4-карбоксамід	202	2,35	0,933	0,154	10.	10.
203	Хінуклідин-3-іл(2-(4'-((2-метоксіетокси)метил)[1,1'-біфеніл]-3-іл)пропан-2-іл)карбамат	203	0,0296	0,0963	0,00653	10.	1,78
204	1-Азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл(1-(4'-((2-метоксіетокси)метил)[1,1'-біфеніл]-4-іл)циклопропіл)карбамат	204	0,0433	0,0993	0,00826	10.	1,47
205	1-(1-(4'-((2-Метоксіетокси)метил)[1,1'-біфеніл]-4-іл)циклопропіл)-3-(3-метилхінуклідин-3-іл)сечовина	205	0,0515	0,156	0,00531	10.	1,78
206	1-(3-етилхінуклідин-3-іл)-3-(1-(4'-((2-метоксіетокси)метил)[1,1'-біфеніл]-4-іл)циклопропіл)сечовина	206	0,0278	0,0596	0,00266	10.	1,78
207	1-(1-(4'-((2-Метоксіетокси)метил)[1,1'-біфеніл]-4-іл)циклопропіл)-3-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)сечовина	207	0,0123	0,0313	0,00139	10.	1,78

208	1-(3-етилхінуклідин-3-іл)-3-(1-(4'-((2-метоксіетокси)метил)[1,1'-біфеніл]-4-іл)циклопропіл)сечовина (окремий енантіомер А)	208	2,71	0,988	0,0739	10.	10.
209	1-(3-етилхінуклідин-3-іл)-3-(1-(4'-((2-метоксіетокси)метил)[1,1'-біфеніл]-4-іл)циклопропіл)сечовина (окремий енантіомер В)	209	0,0174	0,0392	0,00105	10.	1,78
210	(S)-1-(1-(4'-((2-Метоксіетокси)метил)[1,1'-біфеніл]-4-іл)циклопропіл)-3-(3-метилхінуклідин-3-іл)сечовина	210	0,0502	0,087	0,00334	10.	10.
211	(R)-1-(1-(4'-((2-Метоксіетокси)метил)[1,1'-біфеніл]-4-іл)циклопропіл)-3-(3-метилхінуклідин-3-іл)сечовина	211	0,938	0,683	0,072	10.	3,16
212	1-Азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)(1-(4'-(3-метоксипропіл)[1,1'-біфеніл]-4-іл)циклопропіл) карбамат	212	0,00385	0,0479	0,00253	6,36	10.
213	1-(1-(4'-(3-Метоксипропіл)[1,1'-біфеніл]-4-іл)циклопропіл)-3-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)сечовина	213	0,00112	0,0059	0,00035	9,22	10.
214	1-(1-(4'-(3-Метоксипропіл)[1,1'-біфеніл]-4-іл)циклопропіл)-3-(3-метилхінуклідин-3-іл)сечовина	214	0,00329	0,0329	0,00126	10.	10.
215	1-(3-етилхінуклідин-3-іл)-3-(1-(4'-(3-метоксипропіл)[1,1'-біфеніл]-4-іл)циклопропіл)сечовина	215	0,00248	0,0162	0,000542	7,55	10.
216	Хінуклідин-3-іл(1-(4'-((піридин-3-ілметокси)метил)[1,1'-біфеніл]-4-іл)циклопропіл) карбамат	216	0,00933	0,201	0,0111	7,94	10.
217	1-(3-етилхінуклідин-3-іл)-3-(1-(4'-((піридин-3-ілметокси)метил)[1,1'-біфеніл]-4-іл)циклопропіл)сечовина	217	0,0133	0,168	0,00402	10.	10.
218	1-(3-пропілхінуклідин-3-іл)-3-(1-(4'-((піридин-3-ілметокси)метил)[1,1'-біфеніл]-4-іл)циклопропіл)сечовина	218	0,011	0,0809	0,00297	7,95	10.
219	Хінуклідин-3-іл(1-(4'-((піримідин-5-ілметокси)метил)[1,1'-біфеніл]-4-іл)циклопропіл)карбамат	219	0,0466	0,118	0,0209	10.	10.
220	1-(3-етилхінуклідин-3-іл)-3-(1-(4'-((піримідин-5-ілметокси)метил)[1,1'-біфеніл]-4-іл)циклопропіл)сечовина	220	0,0516	0,114	0,00606	10.	3,16

221	1-Азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл(1-(4'-((піримідин-5-ілметокси)метил)[1,1'-біфеніл]-4-іл)циклопропіл)карбамат	221	0,0521	0,0992	0,0211	10.	10.
222	1-(2-(4'-(3-Метоксипропіл)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)-3-(3-метилхінуклідин-3-іл)сечовина	222	0,0017	0,0307	0,000758	10.	10.
223	Хінуклідин-3-іл(2-(4'-(гідроксиметил)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)карбамат	223	0,454	0,881	0,0216	10.	10.
224	1-(2-(4'-(2-Гідроксіетил)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)-3-(3-пропілхінуклідин-3-іл)сечовина	224	0,0202	0,0643	0,0016	10.	10.
225	1-(3-етилхінуклідин-3-іл)-3-(2-(4'-(2-гідроксіетил)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)сечовина	225	0,0294	0,229	0,00192	10.	10.
226	Хінуклідин-3-іл(2-(4'-(2-гідроксіетил)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)карбамат	226	0,148	0,656	0,0223	10.	10.
227	Хінуклідин-3-іл(2-(4'-(2-(1Н-1,2,3-триазол-4-іл)етил)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)карбамат	227	0,027	0,122	0,0104	10.	1,0
228	1-Азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл(2-(4'-(2-(1Н-1,2,3-триазол-4-іл)етил)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)карбамат	228	0,0182	0,0808	0,00608	7,65	3,16
229	Хінуклідин-3-іл(2-(4'-(морфолінометил)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)карбамат	229	0,158	0,524	0,0532	10.	10.
230	N-(2-(4'-(Морфолінометил)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)-1,4-діазабіцикло[3.2.2]нонан-4-карбоксамід	230	2,28	1,79	0,417	10.	10.
231	Хінуклідин-3-іл(2-(4'-(морфоліно[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)карбамат	231	0,071	0,23	0,015	2,0	2,0
232	1-(3-метилхінуклідин-3-іл)-3-(2-(4'-(морфоліно[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)сечовина	232	0,0309	0,0642	0,00717	1,0	1,0
233	1-(4-Метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)-3-(2-(4'-(морфоліно[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)сечовина	233	0,00568	0,00551	0,000726	1,0	1,0
234	1-(3-етилхінуклідин-3-іл)-3-(2-(4'-(морфоліно[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)сечовина	234	0,0146	0,0326	0,00181	1,0	1,0
235	Хінуклідин-3-іл(2-(4'-(метилсульфоніл)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)карбамат	235	0,111	0,118	0,0199	10.	10.
236	1-(3-етилхінуклідин-3-іл)-3-(2-(4'-(метилсульфоніл)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)сечовина	236	0,0538	0,0744	0,00946	10.	10.
237	1-(2-(4'-(Метилсульфоніл)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)-3-(3-пропілхінуклідин-3-іл)сечовина	237	0,0354	0,0329	0,00671	10.	10.

238	Хінуклідин-3-іл(2-(4'-((циклопропілметил)сульфоніл)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)карбамат	238	0,0154	0,0501	0,00445	10.	1,0
239	1-(2-(4'-((циклопропілметил)сульфоніл)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)-3-(3-етилхінуклідин-3-іл)сечовина	239	0,00987	0,0285	0,00321	10.	1,0
240	1-(2-(4'-((циклопропілметил)сульфоніл)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)-3-(3-метилхінуклідин-3-іл)сечовина	240	0,0133	0,0865	0,00597	10.	1,0
241	1-Азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл(2-(4'-((циклопропілметил)сульфоніл)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)карбамат	241	0,00423	0,0122	0,00144	10.	3,16
242	Хінуклідин-3-іл(2-(4'-((3-метоксипропіл)сульфоніл)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)карбамат	242	0,0325	0,0825	0,0102	10.	3,16
243	1-(3-етилхінуклідин-3-іл)-3-(2-(4'-((3-метоксипропіл)сульфоніл)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)сечовина	243	0,0328	0,0573	0,00749	10.	3,16
244	1-(2-(4'-((3-Метоксипропіл)сульфоніл)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)-3-(3-пропілхінуклідин-3-іл)сечовина	244	0,0371	0,0341	0,00699	10.	3,16
245	Хінуклідин-3-іл(2-(4'-((3,3-диметилбутил)сульфоніл)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)карбамат	245	0,00185	0,0663	0,000716	6,74	0,316
246	1-(2-(4'-((3,3-Диметилбутил)сульфоніл)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)-3-(3-метилхінуклідин-3-іл)сечовина	246	0,0017	0,0114	0,000624	10.	1,0
247	1-(2-(4'-((3,3-Диметилбутил)сульфоніл)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)-3-(3-етилхінуклідин-3-іл)сечовина	247	0,00166	0,00428	0,000396	6,64	1,0
248	1-(2-(4'-((3,3-Диметилбутил)сульфоніл)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)-3-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)сечовина	248	0,000804	0,00684	0,000315	7,73	1,0
249	Хінуклідин-3-іл(2-(4'-(((1-(метоксиметил)циклопропіл)метил)сульфоніл)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)карбамат	249	0,0535	0,247	0,00582	10.	2,15
250	1-(3-етилхінуклідин-3-іл)-3-(2-(4'-(((1-метоксиметил)циклопропіл)метил)сульфоніл)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)сечовина	250	0,0201	0,0845	0,00441	10.	1,0
251	1-(2-(4'-(((1-Метоксиетил)циклопропіл)метил)сульфоніл)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)-3-(3-пропілхінуклідин-3-іл)сечовина	251	0,021	0,0475	0,00501	10.	1,0

252	Хінуклідин-3-іл(2-(4'-(метилкарбамоїл)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)карбамат	252	1,84	1,5	0,22	10.	10.
253	N-Метил-(4'-(2-(3-(3-метилхінуклідин-3-іл)уреїдо)пропан-2-іл)[1,1'-біфеніл]-4-карбоксамід	253	0,751	2,0	0,201	2,0	2,0
254	1-Азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл(2-(4'-(метилкарбамоїл)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)карбамат	254	0,60	0,65	0,0638	10.	10.
255	N-метил-4'-(2-(3-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)уреїдо)пропан-2-іл)біфеніл-4-карбоксамід	255	0,0469	3,42	0,0201	6,79	1,0
256	N-(2-(4'-(Метилкарбамоїл)біфеніл-4-іл)пропан-2-іл)-1,4-діазабіцикло[3.2.2]нонан-4-карбоксамід	256	12,3	4,44	0,729	10.	10.
257	Хінуклідин-3-іл-2-(4'-диметилкарбамоїл)біфеніл-4-іл)пропан-2-ілкарбамат	257	0,365	0,786	0,0772	10.	10.
258	N,N-диметил-4'-(2-(3-(3-метилхінуклідин-3-іл)уреїдо)пропан-2-іл)біфеніл-4-карбоксамід	258	0,281	2,34	0,049	10.	10.
259	1-Азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл-2-(4'-(диметилкарбамоїл)біфеніл-4-іл)пропан-2-ілкарбамат	259	0,134	0,179	0,0205	10.	10.
260	N-(2-(4'-(Диметилкарбамоїл)біфеніл-4-іл)пропан-2-іл)-1,4-діазабіцикло[3.2.2]нонан-4-карбоксамід	260	8,55	1,64	0,302	10.	10.
261	N,N-диметил-4'-(2-(3-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)уреїдо)пропан-2-іл)біфеніл-4-карбоксамід	261	0,0608	0,354	0,0141	10.	3,16
262	Хінуклідин-3-іл-2-(4'-(піперидин-1-карбоніл)біфеніл-4-іл)пропан-2-іл)карбамат	262	0,0196	0,112	0,0035	10.	1,0
263	1-Азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл-2-(4'-(піперидин-1-карбоніл)біфеніл-4-іл)пропан-2-ілкарбамат	263	0,0145	0,075	0,00301	10.	1,0
264	1-(3-етилхінуклідин-3-іл)-3-(2-(4'-(піперидин-1-карбоніл)біфеніл-4-іл)пропан-2-іл)сечовина	264	0,0137	0,0674	0,00213	10.	1,0
265	Хінуклідин-3-іл-2-(4'-(морфолін-4-карбоніл)біфеніл-4-іл)пропан-2-ілкарбамат	265	0,48	0,454	0,0399	10.	2,15
266	1-Азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл-2-(4'-(морфолін-4-карбоніл)біфеніл-4-іл)пропан-2-ілкарбамат	266	0,399	0,284	0,0227	10.	1,0

267	1-(3-метилхінуклідин-3-іл)-3-(2-(4'-(морфолін-4-карбоніл)біфеніл-4-іл)пропан-2-іл)сечовина	267	0,363	2,77	0,119	0,565	10.
268	1-(4-Метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)-3-(2-(4'-(морфолін-4-карбоніл)біфеніл-4-іл)пропан-2-іл)сечовина	268	0,166	0,648	0,0315	10.	1,0
269	N-(2-(4'-(Морфолін-4-карбоніл)біфеніл-4-іл)пропан-2-іл)-1,4-діазабіцикло[3.2.2]нонан-4-карбоксамід	269	23.	2,16	0,518	10.	10.
270	Хінуклідин-3-іл-2-(4'-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)біфеніл-4-іл)пропан-2-іл)карбамат	270	0,025	0,067	0,00356	10.	1,0
271	1-Азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл-2-(4'-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)біфеніл-4-іл)пропан-2-іл)карбамат	271	0,00942	0,0607	0,00264	10.	0,316
272	1-(2-(4'-(4,4-Дифторпіперидин-1-карбоніл)біфеніл-4-іл)пропан-2-іл)-3-(3-етилхінуклідин-3-іл)сечовина	272	0,0164	0,0249	0,00215	10.	1,0
273	Хінуклідин-3-іл-2-(4'-(3,3-дифторазетидин-1-карбоніл)біфеніл-4-іл)пропан-2-іл)карбамат	273	0,108	0,074	0,0106	10.	3,16
274	1-Азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл-2-(4'-(3,3-дифторазетидин-1-карбоніл)біфеніл-4-іл)пропан-2-іл)карбамат	274	0,0304	0,0673	0,00478	10.	1,0
275	1-(2-(4'-(3,3-Дифторазетидин-1-карбоніл)біфеніл-4-іл)пропан-2-іл)-3-(3-етилхінуклідин-3-іл)сечовина	275	0,0756	0,0554	0,00292	10.	1,0
276	1-(4-Метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)-3-(2-(3-(3-(морфолін-4-карбоніл)фенокси)феніл)пропан-2-іл)сечовина	276	0,020	1,53	0,0296	10.	3,16
277	1-(3-метилхінуклідин-3-іл)-3-(2-(3-(3-(морфолін-4-карбоніл)фенокси)феніл)пропан-2-іл)сечовина	277	0,0917	2,03	0,0801	10.	10.
278	1-Азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл-2-(3-(3-(морфолін-4-карбоніл)фенокси)феніл)пропан-2-іл)карбамат	278	0,593	1,44	0,053	10.	10.
279	Хінуклідин-3-іл-2-(3-(3-(морфолін-4-карбоніл)фенокси)феніл)пропан-2-іл)карбамат	279	4,33	3,92	0,217	10.	3,16
280	1-(3-метилхінуклідин-3-іл)-3-(2-(4-(4-(морфолін-4-карбоніл)фенокси)феніл)пропан-2-іл)сечовина	280	0,164	1,94	0,0491	10.	1,0

281	1-(4-Метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)-3-(2-(4-(4-(морфолін-4-карбоніл)фенокси)феніл)пропан-2-іл)сечовина	281	0,0316	0,44	0,00779	10.	1,0
282	1-Азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл-2-(4-(4-(морфолін-4-карбоніл)фенокси)феніл)пропан-2-ілкарбамат	282	0,479	0,66	0,0404	10.	3,16
283	Хінуклідин-3-іл-2-(4-(4-(диметилкарбамоїл)фенокси)феніл)пропан-2-ілкарбамат	283	0,606	1,03	0,114	10.	10.
284	N,N-диметил-4-(4-(2-(3-(3-метилхінуклідин-3-іл)уреїдо)пропан-2-іл)фенокси)бензамід	284	0,201	3,78	0,0607	10.	10.
285	N,N-диметил-4-(4-(2-(3-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)уреїдо)пропан-2-іл)фенокси)бензамід	285	0,0163	0,725	0,00648	10.	1,0
286	1-Азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл-2-(4-(4-(диметилкарбамоїл)фенокси)феніл)пропан-2-ілкарбамат	286	0,437	0,793	0,0316	10.	10.
287	Хінуклідин-3-іл-2-(4-(4-(диметилкарбамоїл)фенокси)феніл)пропан-2-ілкарбамат	287	1,33	2,2	0,229	10.	3,16
288	1-Азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл-2-(3-(3-(диметилкарбамоїл)фенокси)феніл)пропан-2-ілкарбамат	288	0,203	1,18	0,0502	10.	10.
289	N,N-диметил-3-(3-(2-(3-(3-метилхінуклідин-3-іл)уреїдо)пропан-2-іл)фенокси)бензамід	289	0,104	1,41	0,0917	9,26	10.
290	N,N-диметил-4-(4-(2-(3-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)уреїдо)пропан-2-іл)фенокси)бензамід	290	0,0191	2,58	0,0268	10.	3,16
291	Хінуклідин-3-іл-2-(4-(4-(метилкарбамоїл)фенокси)феніл)пропан-2-ілкарбамат	291	1,91	2,31	0,0902	10.	3,16
292	1-Азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл-2-(4-(4-(метилкарбамоїл)фенокси)феніл)пропан-2-ілкарбамат	292	0,207	1,22	0,0412	10.	10.
293	N-метил-4-(4-(2-(3-(3-метилхінуклідин-3-іл)уреїдо)пропан-2-іл)фенокси)бензамід	293	0,186	5,37	0,046	10.	1,0
294	N-метил-4-(4-(2-(3-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)уреїдо)пропан-2-іл)фенокси)бензамід	294	0,0124	0,843	0,00706	10.	1,0

295	(Хінуклідин-3-іл)-2-(3-(3-метилкарбамоїл)фенокси)феніл)пропан-2-ілкарбамат	295	1,02	1,75	0,147	10.	10.
296	N-метил-3-(3-(2-(3-(3-метилхінуклідин-3-іл)уреїдо)пропан-2-іл)фенокси)бензамід	296	0,20	5,47	0,155	10.	10.
297	N-метил-3-(3-(2-(3-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)уреїдо)пропан-2-іл)фенокси)бензамід	297	0,0102	1,37	0,0132	10.	1,0
298	1-Азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)-2-(3-(3-(метилкарбамоїл)фенокси)феніл)пропан-2-ілкарбамат	298	0,138	1,1	0,0308	10.	3,16
299	1-Азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)-2-(4-(4-(піперидин-1-карбоніл)фенокси)феніл)пропан-2-ілкарбамат	299	0,0154	0,192	0,00367	10.	1,0
300	1-(4-Метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)-3-(2-(4-(4-(піперидин-1-карбоніл)фенокси)феніл)пропан-2-іл)сечовина	300	0,00685	0,0876	0,00154	10.	0,316
301	1-Азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)-2-(4-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)фенокси)феніл)пропан-2-ілкарбамат	301	0,0172	0,0494	0,00339	10.	1,0
302	1-(2-(4-(4-(4,4-Дифторпіперидин-1-карбоніл)фенокси)феніл)пропан-2-іл)-3-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)сечовина	302	0,00422	0,0317	0,00147	10.	1,0
303	1-(2-(4-(4-(3,3-Дифторазетидин-1-карбоніл)фенокси)феніл)пропан-2-іл)-3-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)сечовина	303	0,00763	0,0389	0,00124	10.	0,316
304	Хінуклідин-3-іл-2-(4-(4-фенілпіперазин-1-карбоніл)феніл)пропан-2-ілкарбамат	304	1,73	0,355	0,0959	10.	10.
305	N-(2-(4-(4-(Метилкарбамоїл)фенокси)феніл)пропан-2-іл)-1,4-діазабіцикло[3.2.2]нонан-4-карбоксамід	305	0,399	0,299	0,0195	10.	1,0
306	1-(3-етилхінуклідин-3-іл)-3-(2-(4-(4-фенілпіперазин-1-карбоніл)феніл)пропан-2-іл)сечовина	306	0,0951	0,257	0,032	10.	3,16
307	Хінуклідин-3-іл-2-(4-(6-(2-метоксіетокси)піридин-3-іл)феніл)пропан-2-ілкарбамат	307	0,735	4,34	0,0972	10.	10.
309	Хінуклідин-3-іл-2-(4-(6-(2-метоксіетокси)піридин-2-іл)феніл)пропан-2-ілкарбамат	309	0,106	0,188	0,014	10.	3,16

308	Хінуклідин-3-іл-2-(3-(5-(2-метоксіетокси)піридин-2-іл)феніл)пропан-2-ілкарбамат	308	0,254	0,314	0,0358	7,77	1,0
312	Хінуклідин-3-іл-2-(3-(6-(2-метоксипропокси)піридазин-3-іл)феніл)пропан-2-ілкарбамат	312	1,66	1,34	0,103	10.	1,0
313	1-Азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл-2-(3-(6-(2-метоксипропокси)піридазин-2-іл)феніл)пропан-2-ілкарбамат	313	0,0889	0,47	0,0107	10.	10.
314	N-(2-(3-(6-(3-метоксипропокси)піридазин-3-іл)феніл)пропан-2-іл)-1,4-діазабіцикло[3.2.2]нонан-4-карбоксамат	314	2,63	4,91	0,118	10.	10.
315	Хінуклідин-3-іл(2-(3-(5-(3-метоксипропокси)піразин-2-іл)феніл)пропан-2-іл)карбамат	315	0,197	0,435	0,0259	10.	1,0
316	1-Азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл(2-(3-(5-(3-метоксипропокси)піразин-2-іл)феніл)пропан-2-іл)карбамат	316	0,028	0,152	0,00439	10.	10.
317	N-(2-(3-(5-(3-Метоксипропокси)піразин-2-іл)феніл)пропан-2-іл)-1,4-діазабіцикло[3.2.2]нонан-4-карбоксамід	317	0,295	0,656	0,0291	10.	1,0
318	Хінуклідин-3-іл(2-(3-(6-етоксипіридазин-3-іл)феніл)пропан-2-іл)карбамат	318	1,46	0,635	0,0699	#NUM!	1,0
319	1-Азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл(2-(3-(6-(3-етоксипіридазин-3-іл)феніл)пропан-2-іл)карбамат	319	0,075	0,121	0,00804	10.	10.
310	1-Азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл-2-(4-(5-(2-метоксіетокси)піридин-2-іл)феніл)пропан-2-ілкарбамат	310	0,123	0,145	0,0121	10.	3,16
320	Хінуклідин-3-іл(2-(4-(5-(3-метоксипропокси)піразин-2-іл)феніл)пропан-2-іл)карбамат	320	0,131	0,201	0,0112	10.	1,0
321	1-Азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл(2-(4-(5-(3-метоксипропокси)піразин-2-іл)феніл)пропан-2-іл)карбамат	321	0,0461	0,108	0,00639	10.	1,0
322	N-(2-(4-(5-(3-Метоксипропокси)піразин-2-іл)феніл)пропан-2-іл)-1,4-діазабіцикло[3.2.2]нонан-4-карбоксамід	322	1,07	1,44	0,0999	10.	1,0
311	1-Азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл-2-(4-(5-(2-метоксіетокси)піридин-2-іл)феніл)пропан-2-ілкарбамат	311	0,076	0,103	0,0085	10.	3,16
323	Хінуклідин-3-іл(2-(3-(5-(3-метоксипропокси)піримідин-2-іл)феніл)пропан-2-іл)карбамат	323	1,16	0,508	0,0488	10.	1,0
324	1-Азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл(2-(3-(5-(3-метоксипропокси)піримідин-2-іл)феніл)пропан-2-іл)карбамат	324	0,0969	0,157	0,00849	10.	1,0

325	1-(3-етилхінуклідин-3-іл)-3-(4-(4-(2-метоксіетил)феніл)-2-метилбут-3-ин-2-іл)сечовина	325	0,092	0,399	0,00794	10.	10.
326	1-(4-(4-(2-Метоксіетил)феніл)-2-метилбут-3-ин-2-іл)-3-(3-пропілхінуклідин-3-іл)сечовина	326	0,0266	0,123	0,00429	3,16	3,16
327	1-(3-етилхінуклідин-3-іл)-3-(4-(4-(метоксиметил)феніл)-2-метилбут-3-ин-2-іл)сечовина	327	0,0962	0,343	0,0147	10.	10.
328	1-(4-(4-(Метоксиметил)феніл)-2-метилбут-3-ин-2-іл)-3-(3-пропілхінуклідин-3-іл)сечовина	328	0,0251	0,115	0,00332	3,16	3,16
329	Хінуклідин-3-іл(4-(4-(2-метоксіетокси)феніл)-2-метилбут-3-ин-2-іл)карбамат	329	3,14	2,7	0,284	10.	10.
330	1-(4-(4-(2-Метоксіетокси)феніл)-2-метилбут-3-ин-2-іл)-3-(3-пропілхінуклідин-3-іл)сечовина	330	0,104	0,203	0,00641	10.	3,16
331	Хінуклідин-3-іл(4-(4-(3-метоксипропокси)феніл)-2-метилбут-3-ин-2-іл)карбамат	331	1,33	1,76	0,118	10.	10.
332	1-(3-етилхінуклідин-3-іл)-3-(2-метил-4-(4-((піридин-3-ілметокси)метил)феніл)бут-3-ин-2-іл)сечовина	332	0,0494	0,945	0,0155	10.	10.
333	1-(2-метил-4-(4-((піридин-3-ілметокси)метил)феніл)бут-3-ин-2-іл)-3-(3-пропілхінуклідин-3-іл)сечовина	333	0,0161	0,413	0,00618	10.	3,16
334	Хінуклідин-3-іл(4-(4-((3,3-диметилбутил)сульфоніл)феніл)-2-метилбут-3-ин-2-іл)карбамат	334	0,0802	0,317	0,0118	3,28	10.
335	1-Азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл(4-(4-((3,3-диметилбутил)сульфоніл)феніл)-2-метилбут-3-ин-2-іл)карбамат	335	0,0146	0,193	0,00432	2,15	1,0
336	1-(4-(4-((3,3-Диметилбутил)сульфоніл)феніл)-2-метилбут-3-ин-2-іл)-3-(4-метил-1-азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)сечовина	336	0,0012	0,0388	0,000902	10.	10.
337	1-(4-(4-((3,3-Диметилбутил)сульфоніл)феніл)-2-метилбут-3-ин-2-іл)-3-(3-метилхінуклідин-3-іл)сечовина	337	0,0145	0,0941	0,00254	2,15	1,0
338	1-(4-(4-((3,3-Диметилбутил)сульфоніл)феніл)-2-метилбут-3-ин-2-іл)-3-(3-етилхінуклідин-3-іл)сечовина	338	0,00445	0,0721	0,000984	2,15	1,0
339	1-(4-(4-(1-метокси-2-метилпропан-2-іл)феніл)-2-метилбут-3-ин-2-іл)-3-(3-метилхінуклідин-3-іл)сечовина	339	0,136	0,72	0,0257	10.	10.

340	Хінуклідин-3-іл(2-(2-(4-(3-метоксипропокси)феніл)тіазол-4-іл)пропан-2-іл)карбамат	340	0,17	0,197	0,0426	10.	10.
341	1-Азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл(2-(2-(4-(3-метоксипропокси)феніл)тіазол-4-іл)пропан-2-іл)карбамат	341	0,0193	0,0904	0,00719	10.	10.
342	N-(2-(2-(4-(3-Метоксипропокси)феніл)тіазол-4-іл)пропан-2-іл)-1,4-діазабіцикло[3.2.2]нонан-4-карбоксамід	342	0,666	0,393	0,0851	10.	10.
343	Хінуклідин-3-іл(2-(2-(4-(2-метоксіетокси)феніл)тіазол-4-іл)пропан-2-іл)карбамат	343	0,36	0,106	0,0198	10.	1,0
344	1-Азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл(2-(2-(4-(2-метоксіетокси)феніл)тіазол-4-іл)пропан-2-іл)карбамат	344	0,0658	0,0564	0,00876	10.	1,0
345	N-(2-(2-(4-(2-Метоксіетокси)феніл)тіазол-4-іл)пропан-2-іл)-1,4-діазабіцикло[3.2.2]нонан-4-карбоксамід	345	2,54	0,369	0,091	10.	3,16
346	Хінуклідин-3-іл-2-(5-(4-(2-метоксіетокси)феніл)піридин-2-іл)пропан-2-іл)карбамат	346	0,0507	0,266	0,0111	10.	3,16
347	1-Азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл-2-(5-(4-(2-метоксіетокси)феніл)піридин-2-іл)пропан-2-іл)карбамат	347	0,0368	0,15	0,00582	10.	1,41
348	1-Азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл-2-(5-(4-(2-метоксіетокси)феніл)піридин-2-іл)пропан-2-іл)карбамат (окремий енантіомер А)	348	0,0278	0,0872	0,00352	10.	1,0
349	1-Азабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл-2-(5-(4-(2-метоксіетокси)феніл)піридин-2-іл)пропан-2-іл)карбамат (окремий енантіомер В)	349	0,25	0,233	0,0144	10.	1,0

Приклад 351

Інгібування глюкозилцерамід-синтази на моделі полікістозу нирок

- 5 У мишей, гомозиготних для мутації Nek8^{jsk}, викликають полікістоз нирок ("миші jск"). Гістологія показує, що нирки в деяких 3-денних мишенят від гетерозиготних батьків мають невеликі окремі кісти, обкреслені кубоподібними епітеліальними клітинами, і 15-денні мають кісти, обкреслені сплосченим епітелієм. Хвороба прогресує, але не очевидна при пальпації нирок до, щонайменше, 4-5-тижневого віку. Гомозиготи звичайно залишаються активними майже до самої смерті і звичайно гинуть у віці 20-25 тижнів. Гомозиготні самки фертильні, але згодом не піклуються про своє потомство; гомозиготні самці фертильні, але повідомляється, що фертильність знижується у віці понад 15 тижнів. У печінці, селезінці або підшлунковій залозі гістологічні аномальності не виявлені (Atala et al., 1993).

- 15 Для того, щоб оцінити дія інгібітору GCS на полікістоз нирок, сполуку 156 (S)-хінуклідин-3-іл(2-(4'-(2-метоксіетокси)[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)карбамат вводять у корм мишей jск у дозах 15, 30 і 50 мг/кг. Друга сполука хінуклідин-3-іл(2-(4'-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)пропан-2-іл)карбамат (далі в даному описі "GZ 161") вводять у корм мишей jск у дозі 60 мг/кг.

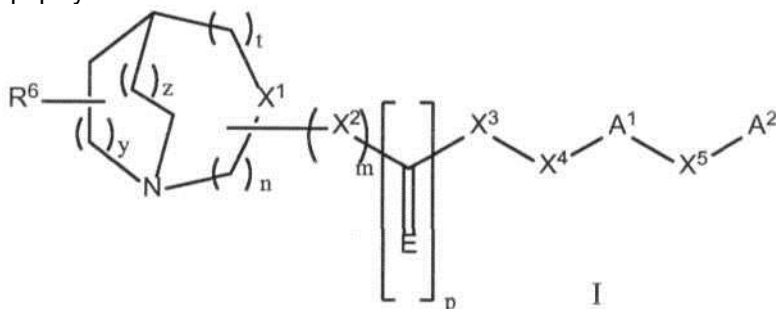
Уведення сполуки починають у віці від 3 до 4 тижнів, і продовжують доти, поки мишей не

умерщвляють у віці 9 тижнів. Дія сполук на фенотип захворювання оцінюють, вимірюючи масу тіла, азот сечовини крові ("BUN") і сироватковий GL1. Додаткова дія на відношення маса нирок/маса тіла (ДО/BW), об'єм кіст, BUN, нирковий GL1 і сироватковий GL1 також вимірюють наприкінці життя при закінченні дослідження.

- 5 Як показано на фігурі 3, сполука 156 викликає дозозалежне інгібування GL1, що асоціюється зі зменшеним ростом кіст і збереженням функції нирок. Дозозалежне зменшення представлене графічно, а також у числах, при цьому виражені відсотки являють собою процентне зменшення рівнів GL1 у порівнянні в контрольних групах з носієм. Фігура 3 показує вимірювання маси тіла в контрольній групі з носієм, піддослідних групах із трьома дозами сполуки 156 і групі з GZ 161, при цьому при дозах 30 мг/кг і 50 мг/кг сполуки 156 є статистичні розходження з контрольною групою з носієм. Фігура 3 також показує вимірювання відношення маси нирок до маси тіла між контрольною групою з носієм, піддослідними групами з трьома дозами сполуки 156 і групою з GZ 161, при цьому всі групи зі сполукою 156 і GZ 161 статистично відрізняються від контрольної групи з носієм. Фігура 3 також показує вимірювання об'єму кіст і BUN у контрольній групі з носієм, піддослідних групах із трьома дозами сполуки 156 і групі з GZ 161, при цьому всі групи з GZ 161 і сполукою 156 статистично відрізняються від контрольної групи з носієм.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

- 20 1. Спосіб лікування суб'єкта з діагнозом наявності лізосомної хвороби накопичення, який включає введення суб'єкту ефективної кількості сполуки, представленої наступною структурною формулою:



або її фармацевтично прийнятної солі, де:

- 25 n дорівнює 1, 2 або 3;
 m дорівнює 0 або 1;
 p дорівнює 0 або 1;
 t дорівнює 0, 1 або 2;
 y дорівнює 1 або 2;
 z дорівнює 0, 1 або 2;
 E являє собою S, O, NH, NOH, NNO₂, NCN, NR, NOR або NSO₂R;
 X¹ являє собою CR¹, коли m дорівнює 1, або N, коли m дорівнює 0;
 X² являє собою O, -NH, -CH₂-, SO₂, NH-SO₂, CH(C₁-C₆)алкіл або -NR²;
 X³ являє собою прямий зв'язок, O, -NH, -CH₂-, CO, CH(C₁-C₆)алкіл, SO₂NH, -CO-NH або -NR³;
 35 X⁴ являє собою прямий зв'язок, CR⁴R⁵, CH₂CR⁴R⁵ або CH₂-(C₁-C₆)алкіл-CR⁴R⁵;
 X⁵ являє собою прямий зв'язок, O, S, SO₂, CR⁴R⁵, (C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкілокси, -O-(C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкеніл, (C₁-C₆)алкенілокси, -R⁷-(C₃-C₁₀)циклоалкіл, (C₃-C₁₀)циклоалкіл-R⁷-, -R⁷-(C₆-C₁₂)арил, (C₆-C₁₂)арил-R⁷-, -R⁷-(C₂-C₉)гетероарил, (C₂-C₉)гетероарил-R⁷-, R⁷-(C₂-C₉)гетероциклоалкіл і (C₂-C₉)гетероциклоалкіл-R⁷-, при цьому R⁷ являє собою прямий зв'язок, O, S, SO₂, CR⁴R⁵, (C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкілокси, -O-(C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкеніл, (C₁-C₆)алкенілокси;
 40 і також при цьому, коли X⁵ визначається як -R⁷-(C₃-C₁₀)циклоалкіл, (C₃-C₁₀)циклоалкіл-R⁷-, -R⁷-(C₆-C₁₂)арил, (C₆-C₁₂)арил-R⁷-, -R⁷-(C₂-C₉)гетероарил, (C₂-C₉)гетероарил-R⁷-, -R⁷-(C₂-C₉)гетероциклоалкіл і (C₂-C₉)гетероциклоалкіл-R⁷-, при цьому (C₃-C₁₀)циклоалкільні, (C₆-C₁₂)арильні, (C₂-C₉)гетероарильні, (C₂-C₉)гетероциклоалкільні групи необов'язково заміщені одним або декількома замісниками, вибраними з групи, яка складається з галогену, (C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкіленілу, аміно, (C₁-C₆)алкіламіно, (C₁-C₆)діалкіламіно, (C₁-C₆)алкокси, O(C₃-C₆)циклоалкілу, (C₃-C₆)циклоалкокси, нітро, CN, OH, (C₁-C₆)алкілокси, (C₃-C₆)циклоалкілу, (C₁-C₆)алкоксикарбонілу, (C₁-C₆)алкілкарбонілу, (C₁-C₆)галогеналкілу, (C₂-C₉)гетероциклоалкілу, R⁸R⁹N-CO-, при цьому кожний з R⁸ і R⁹ вибирають незалежно з групи, яка складається з водню і
 50 (C₁-C₆)алкілу, або R⁸ і R⁹ можуть бути взяті разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, з утворенням (C₂-C₉)гетероциклоалкілу або (C₂-C₉)гетероциклоалкільної групи, необов'язково

- заміщеної однією-трьома галогеногрупами, (C_1-C_6) алкілсульфонілом, необов'язково заміщеним однією або двома групами, вибраними з (C_1-C_6) алкокси і (C_3-C_{10}) циклоалкілу;
- (C_1-C_6) алкіл, заміщений одним-чотирма замісниками, вибраними з групи, яка складається з галогену, гідрокси, ціано, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) алкоксі (C_1-C_6) алкокси, (C_2-C_9) гетероциклоалкілу,
- 5 (C_2-C_9) гетероарилу, необов'язково заміщеного (C_1-C_6) алкокси; або (C_3-C_{10}) циклоалкокси, необов'язково заміщеного (C_1-C_6) алкокси; і
- (C_1-C_6) алкілокси, заміщений одним-чотирма замісниками, вибраними з групи, яка складається з галогену, гідрокси, ціано, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) алкоксі (C_1-C_6) алкокси, (C_2-C_9) гетероциклоалкілу, (C_2-C_9) гетероарилу, необов'язково заміщеного (C_1-C_6) алкокси; або (C_3-C_{10}) циклоалкокси,
- 10 необов'язково заміщеного (C_1-C_6) алкокси;
- R являє собою (C_6-C_{12}) арил, (C_2-C_9) гетероарил, (C_1-C_6) алкіл, (C_2-C_9) гетероарил (C_1-C_6) алкіл;
- R¹ являє собою H, CN, (C_1-C_6) алкілкарбоніл або (C_1-C_6) алкіл;
- кожний з R² і R³ являє собою незалежно -H, (C_1-C_6) алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, яка складається з галогену, (C_1-C_6) алкілу, (C_6-C_{12}) арилу, (C_2-C_9) гетероарилу, (C_1-C_6) алкіл (C_6-C_{12}) арилу, галоген (C_2-C_9) арилу і галоген (C_2-C_9) гетероарилу, або, необов'язково, коли X² являє собою -NR², і X³ являє собою -NR³, R² і R³
- 15 можуть бути взяті разом з атомами азоту, до яких вони приєднані, з утворенням неароматичного гетероциклу, необов'язково заміщеного одним або декількома замісниками, вибраними з галогену, (C_1-C_6) алкілу, (C_6-C_{12}) арилу, (C_2-C_9) гетероарилу, (C_1-C_6) алкіл (C_6-C_{12}) арилу, галоген (C_6-C_{12}) арилу і галоген (C_2-C_9) гетероарилу;
- 20 R⁴ і R⁵ вибирають незалежно з H, (C_1-C_6) алкілу або беруть разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, з утворенням спіро (C_3-C_{10}) циклоалкільного циклу або спіро (C_3-C_{10}) циклоалкоксикільного циклу;
- R⁶ являє собою -H, галоген, -CN, (C_6-C_{12}) арил, (C_6-C_{12}) арилокси, (C_1-C_6) алкілокси; (C_1-C_6) алкіл, необов'язково заміщений одним-чотирма атомами галогену або (C_1-C_6) алкілом;
- 25 A¹ являє собою (C_2-C_6) алкініл; (C_3-C_{10}) циклоалкіл, (C_6-C_{12}) арил, (C_2-C_9) гетероарил, (C_2-C_9) гетероциклоалкіл або бензо (C_2-C_9) гетероциклоалкіл, при цьому A¹ необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, яка складається з галогену, (C_1-C_6) алкілу, необов'язково заміщеного одним-трьома атомами галогену; (C_1-C_6) алкенілу, аміно, (C_1-C_6) алкіламіно, (C_1-C_6) діалкіламіно, (C_1-C_6) алкокси, нітро, CN, -OH, (C_1-C_6) алкілокси, необов'язково заміщеного одним-трьома атомами галогену; (C_1-C_6) алкоксикарбонілу і (C_1-C_6) алкілкарбонілу;
- 30 A² являє собою H, (C_3-C_{10}) циклоалкіл, (C_6-C_{12}) арил, (C_2-C_9) гетероарил, (C_2-C_9) гетероциклоалкіл або бензо (C_2-C_9) гетероциклоалкіл, при цьому A² необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, яка складається з галогену, (C_1-C_6) алкілу, (C_1-C_6) алкіленілу, аміно, (C_1-C_6) алкіламіно, (C_1-C_6) діалкіламіно, (C_1-C_6) алкокси, O (C_3-C_6) циклоалкілу, (C_3-C_6) циклоалкокси, нітро, CN, OH, (C_1-C_6) алкілокси, (C_3-C_6) циклоалкілу, (C_1-C_6) алкоксикарбонілу, (C_1-C_6) алкілкарбонілу, (C_1-C_6) галогеналкілу, (C_2-C_9) гетероциклоалкілу, R⁸R⁹N-CO-, при цьому кожний з R⁸ і R⁹ вибирають незалежно з групи, яка складається з водню і
- 40 (C_1-C_6) алкілу, або R⁸ і R⁹ можуть бути взяті разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, з утворенням (C_2-C_9) гетероциклоалкілу або (C_2-C_9) гетероциклоалкільної групи, необов'язково заміщеної однією-трьома галогеногрупами, (C_1-C_6) алкілсульфонілом, необов'язково заміщеним однією або двома групами, вибраними з (C_1-C_6) алкокси і (C_3-C_{10}) циклоалкілу;
- (C_1-C_6) алкіл, заміщений одним-чотирма замісниками, вибраними з групи, яка складається з галогену, гідрокси, ціано, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) алкоксі (C_1-C_6) алкокси, (C_2-C_9) гетероциклоалкілу, (C_2-C_9) гетероарилу, необов'язково заміщеного (C_1-C_6) алкокси; або (C_3-C_{10}) циклоалкокси, необов'язково заміщеного (C_1-C_6) алкокси; і
- 45 (C_1-C_6) алкілокси, заміщений одним-чотирма замісниками, вибраними з групи, яка складається з галогену, гідрокси, ціано, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) алкоксі (C_1-C_6) алкокси, (C_2-C_9) гетероциклоалкілу, (C_2-C_9) гетероарилу, необов'язково заміщеного (C_1-C_6) алкокси; або (C_3-C_{10}) циклоалкокси, необов'язково заміщеного (C_1-C_6) алкокси;
- 50 за умови, що сума n+t+u+z не перевищує 6;
- за умови, що, коли p дорівнює 0, X² являє собою NH-SO₂, і X³ являє собою NH;
- за умови, що, коли n дорівнює 1, t дорівнює 0, u дорівнює 1, z дорівнює 1, X² являє собою NH, E являє собою O, X³ являє собою NH, A² являє собою H і X⁵ являє собою прямий зв'язок, A¹ не є
- 55 незаміщеним фенолом, галогенфенолом або ізопропенілфенолом;
- за умови, що, коли n дорівнює 1, t дорівнює 0, u дорівнює 1, z дорівнює 1, X² являє собою O, E являє собою O, X³ являє собою NH, A¹ являє собою (C_6-C_{12}) арил і X⁵ являє собою прямий зв'язок, A² являє собою H і R⁴ являє собою H, тоді R⁵ не є циклогексильом;

- за умови, що, коли n дорівнює 1, t дорівнює 0, u дорівнює 1, z дорівнює 1, X^2 являє собою NH, E являє собою O, X^3 являє собою CH_2 , обидва R^4 і R^5 являють собою атоми водню, A^2 являє собою H і X^5 являє собою прямий зв'язок, тоді A^1 не є незаміщеним фенілом;
- за умови, що, коли X^3 являє собою O, -NH-, -CH₂-, CO-, -CH(C₁-C₆)алкіл, SO₂NH-, -CO-NH- або -NR³ і X^4 являє собою CR⁴R⁵, CH₂CR⁴R⁵ або CH₂-(C₁-C₆)алкіл-CR⁴R⁵, тоді A^2 повинен являти собою (C₃-C₁₀)циклоалкіл, (C₆-C₁₂)арил, (C₂-C₉)гетероарил, (C₂-C₉)гетероциклоалкіл або бензо(C₂-C₉)гетероциклоалкіл, заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, яка складається з (C₂-C₉)гетероциклоалкілу, R⁸R⁹N-CO-, при цьому кожний з R⁸ і R⁹ вибирають незалежно з групи, яка складається з водню і (C₁-C₆)алкілу, або R⁸ і R⁹ можуть бути взяті разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, з утворенням (C₂-C₉)гетероциклоалкілу або (C₂-C₉)гетероциклоалкільної групи, необов'язково заміщеної однією-трьома галогеногрупами, (C₁-C₆)алкілсульфонілом, необов'язково заміщеним однією або двома групами, вибраними з (C₁-C₆)алкокси і (C₃-C₁₀)циклоалкілу;
- (C₁-C₆)алкіл, заміщений одним-чотирма замісниками, вибраними з групи, яка складається з гідрокси, ціано, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆)алкокси, (C₂-C₉)гетероциклоалкілу, (C₂-C₉)гетероарилу, необов'язково заміщеного (C₁-C₆)алкокси; або (C₃-C₁₀)циклоалкокси, необов'язково заміщеного (C₁-C₆)алкокси; або (C₃-C₁₀)циклоалкокси, необов'язково заміщеного (C₁-C₆)алкокси; або (C₁-C₆)алкілокси, заміщений одним-чотирма замісниками, вибраними з групи, яка складається з гідрокси, ціано, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆)алкокси, (C₂-C₉)гетероциклоалкілу, (C₂-C₉)гетероарилу, необов'язково заміщеного (C₁-C₆)алкокси; або (C₃-C₁₀)циклоалкокси, необов'язково заміщеного (C₁-C₆)алкокси; і
- за умови, що сполука не являє собою 1-{2-[4'-(2-метоксіетокси)біфеніл-4-іл]пропан-2-іл}-3-(3-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил)сечовину.
2. Спосіб за п. 1, де n дорівнює 1; t дорівнює 0; u дорівнює 1 і z дорівнює 1.
3. Спосіб за п. 1, де m дорівнює 1 і X^1 являє собою CR¹.
4. Спосіб за п. 1, де m дорівнює 1; E являє собою O; X^2 являє собою O і X^3 являє собою NH.
5. Спосіб за п. 1, де кожний з R⁴ і R⁵ являє собою (C₁-C₆)алкіл або взяті разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, з утворенням спіро(C₃-C₁₀)циклоалкільного циклу або спіро(C₃-C₁₀)циклоалкоксциклу.
6. Спосіб за п. 5, де X^4 являє собою CR⁴R⁵, де кожний з R⁴ і R⁵ незалежно являє собою метил.
7. Спосіб за п. 1, де A^1 являє собою (C₂-C₆)алкініл або (C₆-C₁₂)арил, або де A^1 являє собою (C₂-C₉)гетероарил.
8. Спосіб за п. 1, де R⁶ являє собою H.
9. Спосіб за п. 1, де X^5 являє собою прямий зв'язок.
10. Спосіб за п. 1, де A^2 являє собою (C₆-C₁₂)арил.
11. Спосіб за п. 1, де R¹ являє собою водень або метил.
12. Спосіб за п. 1, де n дорівнює 1, 2 або 3; t дорівнює 0, 1 або 2; u дорівнює 1; z дорівнює 0, 1 або 2; X^1 являє собою CR¹; m дорівнює 1; p дорівнює 1; E являє собою O; X^2 являє собою O; X^3 являє собою NH; R¹ являє собою H; X^4 являє собою CR⁴R⁵, де кожний R⁴ і R⁵ незалежно являє собою метил; R⁶ являє собою водень або метил; A^1 являє собою (C₆-C₁₂)арил; X^5 являє собою прямий зв'язок, O або CR⁴R⁵ і A^2 являє собою (C₆-C₁₂)арил.
13. Спосіб за п. 1, де n дорівнює 1, 2 або 3; t дорівнює 0, 1 або 2; u дорівнює 1; z дорівнює 0, 1 або 2; X^1 являє собою CR¹; m дорівнює 1; p дорівнює 1; E являє собою O; X^2 являє собою O; X^3 являє собою NH; R¹ являє собою H; X^4 являє собою CR⁴R⁵, де кожний R⁴ і R⁵ незалежно являє собою метил; R⁶ являє собою водень або метил; A^1 являє собою (C₂-C₉)гетероарил; X^5 являє собою прямий зв'язок, O або CR⁴R⁵ і A^2 являє собою (C₆-C₁₂)арил.
14. Спосіб за п. 1, де A^2 являє собою (C₃-C₁₀)циклоалкіл, (C₆-C₁₂)арил, (C₂-C₉)гетероарил, (C₂-C₉)гетероциклоалкіл або бензо(C₂-C₉)гетероциклоалкіл, при цьому A^2 необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, яка складається з (C₂-C₉)гетероциклоалкілу, R⁸R⁹N-CO, при цьому кожний з R⁸ і R⁹ вибирають незалежно з групи, яка складається з водню і (C₁-C₆)алкілу, або R⁸ і R⁹ можуть бути взяті разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, з утворенням (C₂-C₉)гетероциклоалкілу або (C₂-C₉)гетероциклоалкільної групи, необов'язково заміщеної однією-трьома галогеногрупами, (C₁-C₆)алкілсульфонілом, необов'язково заміщеним однією або двома групами, вибраними з (C₁-C₆)алкокси і (C₃-C₁₀)циклоалкілу;
- (C₁-C₆)алкіл, заміщений одним-чотирма замісниками, вибраними з групи, яка складається з гідрокси, ціано, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆)алкокси, (C₂-C₉)гетероциклоалкілу, (C₂-C₉)гетероарилу, необов'язково заміщеного (C₁-C₆)алкокси, або (C₃-C₁₀)циклоалкокси, необов'язково заміщеного (C₁-C₆)алкокси; і

(C₁-C₆)алкілокси, заміщений одним-чотирма замісниками, вибраними з групи, яка складається з гідрокси, ціано, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆)алкокси, (C₂-C₉)гетероциклоалкілу, (C₂-C₉)гетероарилу, необов'язково заміщеного (C₁-C₆)алкокси; або (C₃-C₁₀)циклоалкокси, необов'язково заміщеного (C₁-C₆)алкокси.

5 15. Спосіб за п. 1, де X³ являє собою O, -NH-, -CH₂-, -CO, CH(C₁-C₆)алкіл, SO₂NH-, -CO-NH- або -NR³; X⁴ являє собою CR⁴R⁵, CH₂CR⁴R⁵ або CH₂-(C₁-C₆)алкіл-CR⁴R⁵; і A² являє собою (C₃-C₁₀)циклоалкіл, (C₆-C₁₂)арил, (C₂-C₉)гетероарил, (C₂-C₉)гетероциклоалкіл або бензо(C₂-C₉)гетероциклоалкіл, при цьому A² заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, яка складається з (C₂-C₉)гетероциклоалкілу, R⁸R⁹N-CO-, при цьому кожний з R⁸ і R⁹ вибирають незалежно з групи, яка складається з водню і (C₁-C₆)алкілу, або R⁸ і R⁹ можуть бути
10 взяті разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, з утворенням (C₂-C₉)гетероциклоалкілу або (C₂-C₉)гетероциклоалкільної групи, необов'язково заміщеної однією-трьома галогеногрупами, (C₁-C₆)алкілсульфонілом, необов'язково заміщеним однією або двома групами, вибраними з (C₁-C₆)алкокси і (C₃-C₁₀)циклоалкілу;

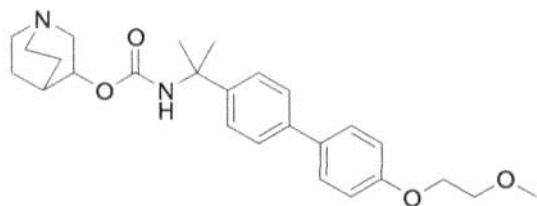
15 (C₁-C₆)алкіл, заміщений одним-чотирма замісниками, вибраними з групи, яка складається з гідрокси, ціано, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆)алкокси, (C₂-C₉)гетероциклоалкілу, (C₂-C₉)гетероарилу, необов'язково заміщеного (C₁-C₆)алкокси; або (C₃-C₁₀)циклоалкокси, необов'язково заміщеного (C₁-C₆)алкокси;

20 або (C₁-C₆)алкілокси, заміщений одним-чотирма замісниками, вибраними з групи, яка складається з гідрокси, ціано, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆)алкокси, (C₂-C₉)гетероциклоалкілу, (C₂-C₉)гетероарилу, необов'язково заміщеного (C₁-C₆)алкокси; або (C₃-C₁₀)циклоалкокси, необов'язково заміщеного (C₁-C₆)алкокси.

16. Спосіб за п. 1, де A² являє собою феніл, заміщений (C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆)алкокси.

25 17. Спосіб за п. 1, де n дорівнює 1; t дорівнює 0; y дорівнює 1; z дорівнює 1; X¹ являє собою CR¹; m дорівнює 1; p дорівнює 1; E являє собою O; X² являє собою O; X³ являє собою NH; R¹ являє собою H; X⁴ являє собою CR⁴R⁵, при цьому кожний R⁴ і R⁵ незалежно являє собою метил; R⁶ являє собою водень; A¹ являє собою феніл; X⁵ являє собою прямий зв'язок, O або CR⁴R⁵ і A² являє собою феніл, заміщений (C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆)алкокси.

18. Спосіб за п. 1, де сполука представлена наступною структурною формулою:



30 або є її фармацевтично прийнятною сіллю.

19. Спосіб за будь-яким з пп. 1-18, де лізосомна хвороба накопичення є результатом порушення метаболічного шляху глікофінголіпідів.

35 20. Спосіб за п. 19, де лізосомну хворобу накопичення вибирають з групи, яка складається з хвороби Гоше, Фабрі, G_{M1}-гангліозидозу, недостатності G_{M2}-активатора, хвороби Тея-Сакса або Сандхоффа.

21. Спосіб за п. 20, де лізосомна хвороба накопичення являє собою хворобу Фабрі.

22. Спосіб за п. 20, де лізосомна хвороба накопичення являє собою хворобу Гоше типу 2 або хворобу Гоше типу 3.

40 23. Спосіб за будь-яким з пп. 1-22, який додатково включає стадію введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості лізосомного ферменту.

24. Спосіб за п. 23, де лізосомний фермент вибирають з групи, яка складається з глюкоцереброзидази, альфа-галактозидази A, гексозамінідази A, гексозамінідази B і G_{M1}-гангліозид-β-галактозидази.

45 25. Спосіб за п. 23, де лізосомний фермент являє собою альфа-галактозидазу A.

26. Спосіб за п. 23, де лізосомний фермент являє собою глюкоцереброзидазу.

27. Спосіб за п. 23, де суб'єкт перед лікуванням має підвищені рівні лізосомного субстрату.

50 28. Спосіб за п. 27, де суб'єкт, який піддається лікуванню, має менші загальні кількості лізосомного субстрату в сечі і плазмі, ніж суб'єкт, якого лікували або одним лізосомним ферментом, або однією сполукою.

29. Спосіб за п. 28, де субстрат вибирають з групи, яка складається з глоботриаозилцераміду і лізоглоботриаозилцераміду і їх комбінацій.

30. Спосіб лікування захворювання або розладу, який опосередкований глюкозилцерамідсинтазою (GCS), або захворювання або розладу, в який залучається GCS, у

суб'єкта, який потребує такого лікування, що включає введення суб'єкту ефективної кількості сполуки, описаної в пп. 1-18.

31. Спосіб за п. 30, де захворювання або розлад являє собою рак, порушення обміну речовин, нейропатичну хворобу або захворювання, при якому відбувається надмірний синтез гліколіпідів, вибране з атеросклерозу, полікістозу нирок і гіпертрофії нирки.

32. Спосіб за п. 31, де нейропатична хвороба являє собою хворобу Альцгеймера.

33. Спосіб за п. 31, де нейропатична хвороба являє собою хворобу Паркінсона.

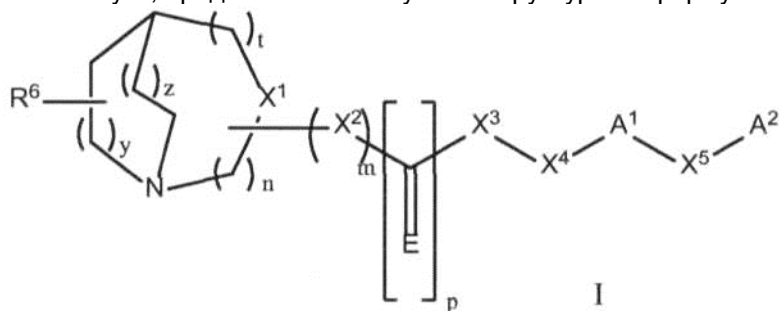
34. Спосіб індукції зниженої каталітичної активності глікозилцерамідсинтази в клітині *in vitro*, що включає контактування клітини з ефективною кількістю сполуки, описаної в пп. 1-18.

35. Спосіб зниження активності глікозилцерамідсинтази (GCS) у суб'єкта з діагнозом лізосомної хвороби накопичення, що включає введення пацієнту ефективної кількості сполуки, описаної в пп. 1-18, або однієї, або в комбінованій терапії з ферментною замісною терапією.

36. Спосіб зменшення накопичення GCS-утвореного матеріалу у суб'єкта з діагнозом лізосомної хвороби накопичення, що включає введення пацієнту ефективної кількості сполуки, описаної в пп. 1-18, або однієї, або в комбінованій терапії з ферментною замісною терапією.

37. Спосіб лікування, полегшення або попередження кістозних хвороб, наприклад, де кістозна хвороба являє собою кістозну хворобу нирок, необов'язково вибрану з набutoї кістозної хвороби нирок (ARCD), діалізасоційованої кістозної хвороби, аутомно-домінантного полікістозу нирок (ADPKD), аутомно-рецесивного полікістозу нирок (ARPKD), вродженого полікістозу нирок (CMK), полікістозної диспластичної нирки, термінальної стадії ниркової недостатності (ESRD), медулярної губчастої нирки (MSK), нефронофтизно-медулярного комплексного полікістозу нирок (NMCD), нефронофтизно-уремічної медулярної комплексної кістозної хвороби, ювенільного нефронофтизу, медулярної кістозної хвороби, нирковоклітинного раку (RCC), туберозного склерозу (TS) і синдрому фон Гіппеля-Ліндау (VHLS), що включає введення суб'єкту ефективної кількості сполуки, де вказана сполука являє собою (S)-хінуклідин-3-іл-(2-(2-(4-фторфеніл)тіазол-4-іл)пропан-2-іл)карбамат або хінуклідин-3-іл-(2-(4'-фтор-[1,1'-біфеніл-3-іл)пропан-2-іл)карбамат, або сполуки, описаної в пп. 1-18.

38. Сполука, представлена наступною структурною формулою:



або її фармацевтично прийнятна сіль, де

n дорівнює 1, 2 або 3;

m дорівнює 0 або 1;

p дорівнює 0 або 1;

t дорівнює 0, 1 або 2;

y дорівнює 1 або 2;

z дорівнює 0, 1 або 2;

E являє собою S, O, NH, NOH, NNO₂, NCN, NR, NOR або NSO₂R;

X¹ являє собою CR¹, коли m дорівнює 1, або N, коли m дорівнює 0;

X² являє собою O, -NH, -CH₂-, SO₂, NH-SO₂, CH(C₁-C₆)алкіл або -NR²;

X³ являє собою -NH, CH(C₁-C₆)алкіл, SO₂NH, -CO-NH або -NR³;

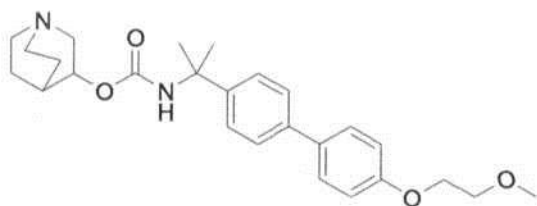
X⁴ являє собою CR⁴R⁵, CH₂CR⁴R⁵ або CH₂-(C₁-C₆)алкіл-CR⁴R⁵;

X⁵ являє собою прямий зв'язок, O, S, SO₂, CR⁴R⁵, (C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкілокси, -O-(C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкеніл, (C₁-C₆)алкенілокси, -R⁷-(C₃-C₁₀)циклоалкіл, (C₃-C₁₀)циклоалкіл-R⁷-, -R⁷-(C₆-C₁₂)арил, (C₆-C₁₂)арил-R⁷-, -R⁷-(C₂-C₉)гетероарил, (C₂-C₉)гетероарил-R⁷-, -R⁷-(C₂-C₉)гетероциклоалкіл і (C₂-C₉)гетероциклоалкіл-R⁷-, при цьому R⁷ являє собою прямий зв'язок, O, S, SO₂, CR⁴R⁵, (C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкілокси, -O-(C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкеніл, (C₁-C₆)алкенілокси;

і також при цьому, коли X⁵ визначається як -R⁷-(C₃-C₁₀)циклоалкіл, (C₃-C₁₀)циклоалкіл-R⁷-, -R⁷-(C₆-C₁₂)арил, (C₆-C₁₂)арил-R⁷-, -R⁷-(C₂-C₉)гетероарил, (C₂-C₉)гетероарил-R⁷-, -R⁷-(C₂-C₉)гетероциклоалкіл і (C₂-C₉)гетероциклоалкіл-R⁷-, при цьому (C₃-C₁₀)циклоалкільні, (C₆-C₁₂)арильні, (C₂-C₉)гетероарильні, (C₂-C₉)гетероциклоалкільні групи необов'язково заміщені одним або декількома замісниками, вибраними з групи, яка складається з галогену, (C₁-

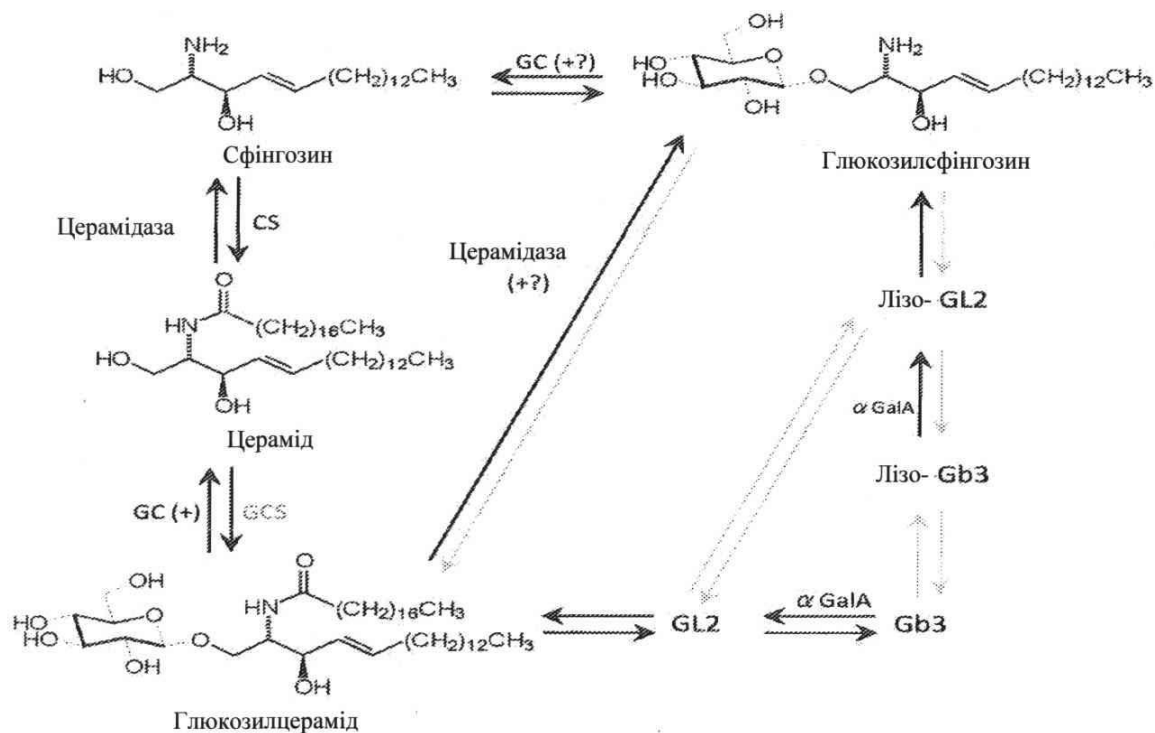
- C_6 алкілу, (C_1-C_6) алкіленілу, аміно, (C_1-C_6) алкіламіно, (C_1-C_6) діалкіламіно, (C_1-C_6) алкокси, $O(C_3-C_6)$ циклоалкілу, (C_3-C_6) циклоалкокси, нітро, CN, OH, (C_1-C_6) алкілокси, (C_3-C_6) циклоалкілу, (C_1-C_6) алкоксикарбонілу, (C_1-C_6) алкілкарбонілу, (C_1-C_6) галогеналкілу, (C_2-C_9) гетероциклоалкілу, R^8R^9N-CO- , при цьому кожний з R^8 і R^9 вибирають незалежно з групи, яка складається з водню і
- 5 (C_1-C_6) алкілу, або R^8 і R^9 можуть бути взяті разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, з утворенням (C_2-C_9) гетероциклоалкілу або (C_2-C_9) гетероциклоалкільної групи, необов'язково заміщеної однією-трьома галогеногрупами, (C_1-C_6) алкілсульфонілом, необов'язково заміщеним однією або двома групами, вибраними з (C_1-C_6) алкокси і (C_3-C_{10}) циклоалкілу;
- 10 (C_1-C_6) алкіл, заміщений одним-чотирма замісниками, вибраними з групи, яка складається з галогену, гідрокси, ціано, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) алкокси (C_1-C_6) алкокси, (C_2-C_9) гетероциклоалкілу, (C_2-C_9) гетероарилу, необов'язково заміщеного (C_1-C_6) алкокси; або (C_3-C_{10}) циклоалкокси, необов'язково заміщеного (C_1-C_6) алкокси; і
- 15 (C_1-C_6) алкілокси, заміщений одним-чотирма замісниками, вибраними з групи, яка складається з галогену, гідрокси, ціано, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) алкокси (C_1-C_6) алкокси, (C_2-C_9) гетероциклоалкілу, (C_2-C_9) гетероарилу, необов'язково заміщеного (C_1-C_6) алкокси; або (C_3-C_{10}) циклоалкокси, необов'язково заміщеного (C_1-C_6) алкокси;
- R являє собою (C_6-C_{12}) арил, (C_2-C_9) гетероарил, (C_1-C_6) алкіл, (C_2-C_9) гетероарил (C_1-C_6) алкіл; R^1 являє собою H, CN, (C_1-C_6) алкілкарбоніл або (C_1-C_6) алкіл; кожний з R^2 і R^3 являє собою незалежно -H, (C_1-C_6) алкіл, необов'язково заміщений одним або
- 20 декількома замісниками, вибраними з групи, яка складається з галогену, (C_1-C_6) алкілу, (C_6-C_{12}) арилу, (C_2-C_9) гетероарилу, (C_1-C_6) алкіл (C_6-C_{12}) арилу, галоген (C_6-C_{12}) арилу і галоген (C_2-C_9) гетероарилу, або, необов'язково, коли X^2 являє собою $-NR^2$ і X^3 являє собою $-NR^3$, R^2 і R^3 можуть бути взяті разом з атомами азоту, до яких вони приєднані, з утворенням неароматичного гетероциклу, необов'язково заміщеного одним або декількома замісниками,
- 25 вибраними з галогену, (C_1-C_6) алкілу, (C_6-C_{12}) арилу, (C_2-C_9) гетероарилу, (C_1-C_6) алкіл (C_6-C_{12}) арилу, галоген (C_6-C_{12}) арилу і галоген (C_2-C_9) гетероарилу; R^4 і R^5 вибирають незалежно з H, (C_1-C_6) алкілу або беруть разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, з утворенням спіро (C_3-C_{10}) циклоалкільного циклу або спіро (C_3-C_{10}) циклоалкоксициклу;
- 30 R^6 являє собою -H, галоген, -CN, (C_6-C_{12}) арил, (C_6-C_{12}) арилокси, (C_1-C_6) алкілокси; (C_1-C_6) алкіл, необов'язково заміщений одним-чотирма атомами галогену або (C_1-C_6) алкілом; A^1 являє собою (C_2-C_6) алкініл; (C_3-C_{10}) циклоалкіл, (C_6-C_{12}) арил, (C_2-C_9) гетероарил, (C_2-C_9) гетероциклоалкіл або бензо (C_2-C_9) гетероциклоалкіл, при цьому A^1 необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, яка складається з галогену, (C_1-C_6) алкілу, необов'язково заміщеного одним-трьома атомами галогену; (C_1-C_6) алкенілу, аміно,
- 35 (C_1-C_6) алкіламіно, (C_1-C_6) діалкіламіно, (C_1-C_6) алкокси, нітро, CN, -OH, (C_1-C_6) алкілокси, необов'язково заміщеного одним-трьома атомами галогену; (C_1-C_6) алкоксикарбонілу і (C_1-C_6) алкіл карбонілу;
- 40 A^2 являє собою (C_3-C_{10}) циклоалкіл, (C_6-C_{12}) арил, (C_2-C_9) гетероарил, (C_2-C_9) гетероциклоалкіл або бензо (C_2-C_9) гетероциклоалкіл, при цьому A^2 заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, яка складається з (C_2-C_9) гетероциклоалкілу, R^8R^9N-CO- , при цьому кожний з R^8 і R^9 вибирають незалежно з групи, яка складається з водню і (C_1-C_6) алкілу, або R^8 і R^9 можуть бути взяті разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, з утворенням (C_2-C_9) гетероциклоалкілу або (C_2-C_9) гетероциклоалкільної групи, необов'язково заміщеної однією-трьома галогеногрупами, (C_1-C_6) алкілсульфонілом, необов'язково заміщеним однією або двома групами, вибраними з (C_1-C_6) алкокси і (C_3-C_{10}) циклоалкілу;
- 45 (C_1-C_6) алкіл, заміщений одним-чотирма замісниками, вибраними з групи, яка складається з гідрокси, ціано, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) алкокси (C_1-C_6) алкокси, (C_2-C_9) гетероциклоалкілу, (C_2-C_9) гетероарилу, необов'язково заміщеного (C_1-C_6) алкокси; або (C_3-C_{10}) циклоалкокси,
- 50 необов'язково заміщеного (C_1-C_6) алкокси; і
- (C_1-C_6) алкілокси, заміщений одним-чотирма замісниками, вибраними з групи, яка складається з гідрокси, ціано, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) алкокси (C_1-C_6) алкокси, (C_2-C_9) гетероциклоалкілу, (C_2-C_9) гетероарилу, необов'язково заміщеного (C_1-C_6) алкокси; або (C_3-C_{10}) циклоалкокси,
- 55 необов'язково заміщеного (C_1-C_6) алкокси; за умови, що сума $n+t+u+r$ не перевищує 6; за умови, що, коли r дорівнює 0, X^2 являє собою $NH-SO_2$ і X^3 являє собою NH ; і за умови, що сполука не являє собою 1-{2-[4'-(2-метоксіетокси)біфеніл-4-іл]пропан-2-іл}-3-(3-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил)сечовину.
- 60 39. Сполука за п. 38, де n дорівнює 1; t дорівнює 0; u дорівнює 1 і z дорівнює 1.

40. Сполука за п. 38, де m дорівнює 1, і X^1 являє собою CR^1 .
41. Сполука за п. 38, де m дорівнює 1; E являє собою O ; X^2 являє собою O і X^3 являє собою NH .
42. Сполука за п. 38, де кожний з R^4 і R^5 являє собою (C_1-C_6) алкіл або взяті разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, з утворенням спіро (C_3-C_{10}) циклоалکیلного циклу або
 5 спіро (C_3-C_{10}) циклоалкоксциклу.
43. Сполука за п. 42, де X^4 являє собою CR^4R^5 , де кожний з R^4 і R^5 незалежно являє собою метил.
44. Сполука за п. 38, де A^1 являє собою (C_2-C_6) алкініл або (C_6-C_{12}) арил, або де A^1 являє собою (C_2-C_9) гетероарил.
- 10 45. Сполука за п. 38, де R^6 являє собою H .
46. Сполука за п. 38, де X^5 являє собою прямий зв'язок.
47. Сполука за п. 38, де A^2 являє собою (C_6-C_{12}) арил.
48. Сполука за п. 38, де R^1 являє собою водень або метил.
49. Сполука за п. 38, де X^3 являє собою $-NH$, SO_2NH , $-CO-NH$ або $-NR^3$;
 15 X^4 являє собою CR^4R^5 ;
- A^1 являє собою (C_2-C_6) алкініл; (C_3-C_{10}) циклоалкіл, (C_6-C_{12}) арил, (C_2-C_8) гетероарил, (C_2-C_9) гетероциклоалкіл або бензо (C_2-C_9) гетероциклоалкіл, при цьому A^1 необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, яка складається з галогену, (C_1-C_6) алкілу, необов'язково заміщеного одним-трьома атомами галогену; (C_1-C_6) алкенілу, аміно,
 20 (C_1-C_6) алкіламіно, (C_1-C_6) діалкіламіно, (C_1-C_6) алкокси, нітро, CN , $-OH$, (C_1-C_6) алкілокси, необов'язково заміщеного одним-трьома атомами галогену; (C_1-C_6) алкоксикарбонілу і (C_1-C_6) алкілкарбонілу;
- A^2 являє собою (C_3-C_{10}) циклоалкіл, (C_6-C_{12}) арил, (C_2-C_8) гетероарил, (C_2-C_9) гетероциклоалкіл або бензо (C_2-C_9) гетероциклоалкіл, при цьому A^2 заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, яка складається з (C_2-C_9) гетероциклоалкілу, R^8R^9N-CO- , при цьому R^8 і R^9
 25 кожний являє собою водень або кожний являє собою (C_1-C_6) алкіл, або R^8 і R^9 можуть бути взяті разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, з утворенням (C_2-C_9) гетероциклоалкілу або (C_2-C_9) гетероциклоалکیلної групи, необов'язково заміщеної однією-трьома галогеногрупами, (C_1-C_6) алкілсульфонілом, необов'язково заміщеним однією або двома групами, вибраними з (C_1-C_6) алкокси і (C_3-C_{10}) циклоалкілу;
- (C_1-C_6) алкіл, заміщений одним-чотирма замісниками, вибраними з групи, яка складається з гідрокси, ціано, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) алкоксі (C_1-C_6) алкокси, (C_2-C_9) гетероциклоалкілу, (C_2-C_9) гетероарилу, необов'язково заміщеного (C_1-C_6) алкокси; або (C_3-C_{10}) циклоалкокси, необов'язково заміщеного (C_1-C_6) алкокси;
 30 і
- (C_1-C_6) алкілокси, заміщений одним-чотирма замісниками, вибраними з групи, яка складається з гідрокси, ціано, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) алкоксі (C_1-C_6) алкокси, (C_2-C_9) гетероциклоалкілу, (C_2-C_9) гетероарилу, необов'язково заміщеного (C_1-C_6) алкокси; або (C_3-C_{10}) циклоалкокси, необов'язково заміщеного (C_1-C_6) алкокси.
- 40 50. Сполука за п. 38, де n дорівнює 1, 2 або 3; t дорівнює 0, 1 або 2; y дорівнює 1; z дорівнює 0, 1 або 2; X^1 являє собою CR^1 ; m дорівнює 1; p дорівнює 1; E являє собою O ; X^2 являє собою O ; X^3 являє собою NH ; R^1 являє собою H ; X^4 являє собою CR^4R^5 , де кожний R^4 і R^5 незалежно являє собою метил; R^6 являє собою водень або метил; A^1 являє собою (C_6-C_{12}) арил; X^5 являє собою прямий зв'язок, O або CR^4R^5 і A^2 являє собою (C_6-C_{12}) арил.
- 45 51. Сполука за п. 38, де A^2 являє собою феніл, заміщений (C_1-C_6) алкоксі (C_1-C_6) алкокси.
52. Сполука за п. 38, де n дорівнює 1; t дорівнює 0; y дорівнює 1; z дорівнює 1; X^1 являє собою CR^1 ; m дорівнює 1; p дорівнює 1; E являє собою O ; X^2 являє собою O ; X^3 являє собою NH ; R^1 являє собою H ; X^4 являє собою CR^4R^5 , при цьому кожний R^4 і R^5 незалежно являє собою метил; R^6 являє собою водень; A^1 являє собою феніл; X^5 являє собою прямий зв'язок, O або CR^4R^5 і A^2
 50 являє собою феніл, заміщений (C_1-C_6) алкоксі (C_1-C_6) алкокси.
53. Сполука формули

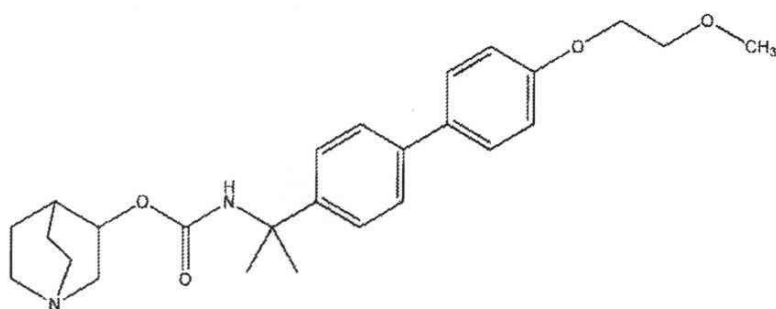


або її фармацевтично прийнятна сіль.

54. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за будь-яким з пп. 38-53 і щонайменше один фармацевтично прийнятний носій.

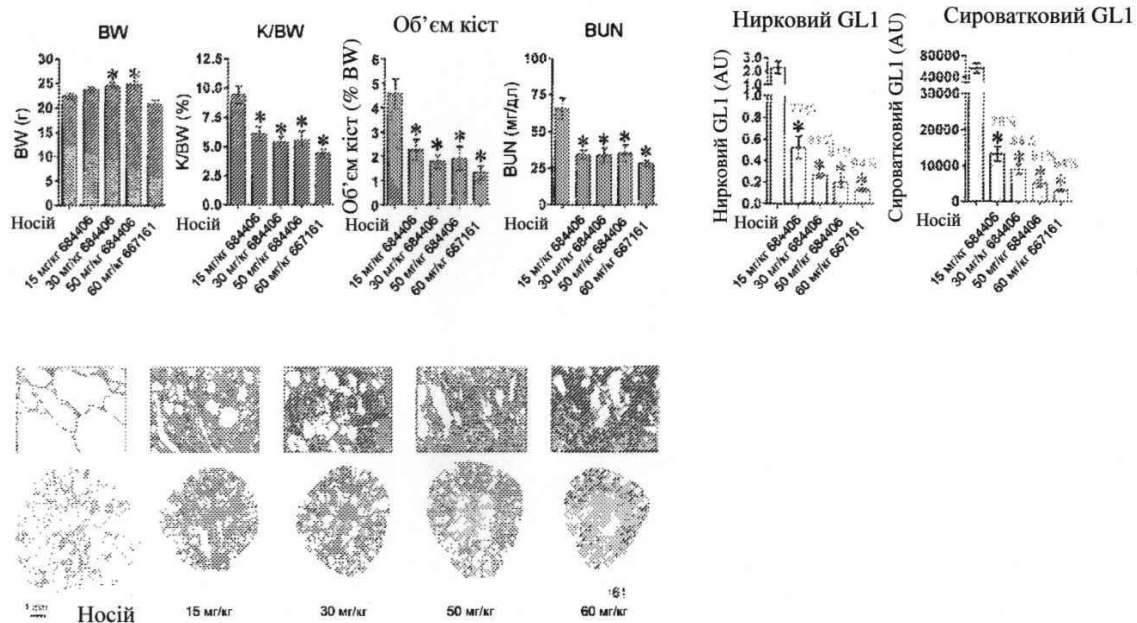


Фіг. 1



(S)-хінуклідин-3-іл(2-(4-(4'-(2-метоксіетокси)[1,1-біфеніл]-4-іл)пропан-2-іл)карбамат

Фіг. 2



Фіг. 3

Комп'ютерна верстка Л. Литвиненко

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601