



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **130873** (13) **C2**  
(51) МПК (2026.01)**C07D 413/14** (2006.01)**C07D 417/14** (2006.01)**A61K 31/454** (2006.01)

A61P 9/00

A61P 11/00

A61P 25/00

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ  
ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ  
"УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ  
ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**

|                                                                                                           |                                          |                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>(21)</b> Номер заявки:                                                                                 | <b>a 2022 01915</b>                      | <b>(72)</b> Винахідник(и):                                      | <b>Дельбекк Мартіна (DE),<br/>Хан Міхаель (DE),<br/>Мюллер Томас (DE),<br/>Дітц Ліза (DE),<br/>Платц Магдалена (US),<br/>Майбом Даніель (DE),<br/>Бухграбер Філіпп (DE),<br/>Лінднер Нільс (DE),<br/>Беккер-Пелстер Єва Марія (DE),<br/>Шмекк Карстен (DE)</b> |
| <b>(22)</b> Дата подання<br>заявки:                                                                       | <b>05.11.2020</b>                        | <b>(73)</b> Володілець (володільці):                            | <b>БАЄР АКЦІЕНГЕЗЕЛЬШАФТ,<br/>Kaiser-Wilhelm-Allee 1, 51373<br/>Leverkusen, Germany (DE)</b>                                                                                                                                                                   |
| <b>(24)</b> Дата, з якої є<br>чинними права<br>інтелектуальної<br>власності:                              | <b>04.06.2026</b>                        | <b>(74)</b> Представник:                                        | <b>Шамріна Олена Олексіївна, реєстр.<br/>№141</b>                                                                                                                                                                                                              |
| <b>(31)</b> Номер<br>попередньої<br>заявки відповідно<br>до Паризької<br>конвенції:                       | <b>19207536.4</b>                        | <b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги<br>експертизою: | <b>WO 2015/091415 A1, 25.06.2015<br/>WO 2015/091420 A1, 25.06.2015<br/>WO 2008/060568 A2, 22.05.2008</b>                                                                                                                                                       |
| <b>(32)</b> Дата подання<br>попередньої<br>заявки відповідно<br>до Паризької<br>конвенції:                | <b>06.11.2019</b>                        |                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>(33)</b> Код держави-<br>учасниці<br>Паризької<br>конвенції, до якої<br>подано<br>попередню<br>заявку: | <b>EP</b>                                |                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>(41)</b> Публікація<br>відомостей про<br>заявку:                                                       | <b>06.07.2022, Бюл.№ 27</b>              |                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>(46)</b> Публікація<br>відомостей про<br>державну<br>реєстрацію:                                       | <b>03.06.2026, Бюл.№ 22</b>              |                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>(86)</b> Номер та дата<br>подання<br>міжнародної<br>заявки, поданої<br>відповідно до<br>Договору РСТ   | <b>PCT/EP2020/081097,<br/>05.11.2020</b> |                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                |

**UA 130873 C2**

**(54) ІНГІБІТОР АДРЕНОРЕЦЕПТОРА ADRAC2**

---

**(57) Реферат:**

Винахід стосується заміщених гетероциклічних карбоксамідів, способу їх отримання, їх застосування самостійно або в комбінаціях для лікування та/або попередження захворювань, та їх застосування для отримання лікарських засобів для лікування та/або попередження захворювань, зокрема для лікування та/або попередження утрудненого дихання, включаючи утруднене дихання, спричинене сном, таке як центральне та обструктивне апное уві сні, хропіння (первинне та обструктивне хропіння), дисфагія, периферичні та серцево-судинні розлади, включаючи діабетичну мікроангіопатію, та розлади периферичної та центральної нервової системи, включаючи нейродегенеративні та нейрозапальні розлади.



Представлена заявка стосується нових заміщених гетероциклічних карбоксамідів, способів їх отримання, їх застосування самостійно або в комбінаціях для лікування та/або попередження захворювань, та їх застосування для виробництва лікарських засобів для лікування та/або попередження захворювань, зокрема, для лікування та/або попередження утрудненого дихання, включаючи утрудненого дихання, спричиненого сном, такого як центральне та обструктивне апное уві сні, хропіння (первинне та обструктивне хропіння), дисфагія, периферичні та серцево-судинні розлади, включаючи діабетичну мікроангіопатію та розлади периферичної та центральної нервової системи, включаючи нейродегенеративні та нейрозапальні захворювання.

$\alpha_2$ -Адренергічні рецептори ( $\alpha_2$ -ARs) належать до родини рецепторів, сполучених з G-протеїном. Вони зв'язуються з чутливими до кашлюкового токсину інгібіторними G-протеїнами  $G_i$  та  $G_0$  та знижують активність аденілатциклази. Вони беруть участь у посередництві різноманітних фізіологічних ефектів у різних тканинах після стимуляції ендogenous катехоламінами (адреналіном, норадреналіном), які або вивільняються синапсами, або досягають місця дії через кров.  $\alpha_2$ -AR відіграють важливу фізіологічну роль, головним чином для серцево-судинної системи та центральної нервової системи. Біохімічні, фізіологічні та фармакологічні дослідження показали, що, крім різних підтипів  $\alpha_1$ -AR, існують три підтипи  $\alpha_2$ -AR ( $\alpha_{2A}$ ,  $\alpha_{2B}$  та  $\alpha_{2C}$ ) у багатьох клітинах-мішенях та тканинах, які мають значення для серцево-судинної системи, а також в клітинах-мішенях та тканинах нейронів, які роблять їх привабливими цільовими протеїнами для терапевтичних заходів. Однак з'ясування точної фізіологічної задачі підтипів рецепторів залишається складним на сьогоднішній день через відсутність високоселективних лігандів та/або антагоністів відповідних  $\alpha_2$ -AR [Gyires et al.,  $\alpha_2$ -Adrenoceptor subtypes-mediated physiological, pharmacological actions, *Neurochemistry International* 55, 447-453, 2009; Tan and Limbird, *The  $\alpha_2$ -Adrenergic Receptors: Adrenergic Receptors in the 21st Century/Receptors*, 2005, 241-265].

Обструктивне апное уві сні (OSA) являє собою пов'язаний зі сном розлад дихання, який характеризується повторюваними епізодами обструкції верхніх дихальних шляхів.

При вдиху прохідність верхніх дихальних шляхів забезпечується взаємодією двох протилежних сил. Розширювальні ефекти мускулатури верхніх дихальних шляхів протидіють негативному внутрішньопросвітному тиску, який звужує просвіт. Активне скорочення діафрагми та інших допоміжних дихальних м'язів створює негативний тиск у дихальних шляхах, що є рушійною силою для дихання. Стабільність верхніх дихальних шляхів значною мірою визначається властивістю координації та скорочення м'язів, які розширюють верхні дихальні шляхи.

Передбачається, що колапс верхніх дихальних шляхів при OSA відбувається рано під час сну, оскільки активність декількох м'язів-розширювачів верхніх дихальних шляхів знижується, що в результаті призводить до того, що анатомічно сприйнятливі дихальні шляхи більше не залишаються відкритими. Однак деякі м'язи-розширювачі верхніх дихальних шляхів, включаючи підборідно-язиковий м'яз, який є найважливішим розгиначем верхніх дихальних шляхів та іннервується під'язиковим нервом, можуть підвищувати активність під час сну як реакцію на подразники дихання та, можливо, протидіяти деяким з цих змін під час раннього сну. Було помічено, що у пацієнтів з OSA спостерігаються інтервали без апное, в яких активність підборідно-язикового м'яза вища тільки на 25-40 % в порівнянні з фазами сну з частим обструктивним апное. [Jordan AS, White DP, Lo YL et al., *Airway dilator muscle activity and lung volume during stable breathing in obstructive sleep apnea*. *Sleep* 2009, 32(3): 361-8]. Норадреналін являє собою нейромодулятор активності під'язикового моторного нейрона [Horner R.L. *Neuromodulation of hypoglossal motoneurons during sleep*. *Respir Physiol Neurobiol* 2008, 164 (1-2): 179-196]. Передбачається, що знижена норадренергічна стимуляція призводить до індукованого сном зниження збудливості під'язикових моторних нейронів, що в результаті призводить до зниження активності розширювальних м'язів верхніх дихальних шляхів, зокрема, до зниження активності підборідно-язикового м'яза.

Пацієнти, які страждають на обструктивне апное уві сні, мають високу смертність та захворюваність внаслідок серцево-судинних захворювань, таких як гіпертонія, інфаркт міокарда та інсульт. [Vrints et al., *Acta Clin Belg.*, 68, 169-78 (2013)].

$\alpha_{2C}$ -Адренергічні рецептори регулюють вивільнення норадреналіну з центральних норадренергічних нейронів. Вони являють собою ауторецептори, які беруть участь у пригніченні пресинаптичного зворотного зв'язку норадреналіну [Hein L. et al, *Two functionally distinct  $\alpha_2$ -adrenergic receptors regulate sympathetic neurotransmission* *Nature* 1999, 402(6758): 181-184].

Підвищена активність моторних нейронів під'язикового нерва через антагонізм альфа $2c$ -адренорецепторів може стабілізувати верхні дихальні шляхи та захистити від колапсу та оклюзії. Крім того, хропіння також може бути пригніченим за допомогою стабілізації верхніх

дихальних шляхів.

У випадку первинного хропіння відсутня обструкція верхніх дихальних шляхів. Однак через звуження верхніх дихальних шляхів швидкість потоку повітря, який вдихається та видихається, збільшується. Це, у поєднанні з розслабленою мускулатурою, змушує м'які тканини ротової порожнини та глотки тріпотіти в потоці повітря. Така ніжна вібрація генерує типові звуки хропіння.

Обструктивне хропіння (синдром опору верхніх дихальних шляхів, сильне хропіння, синдром гіпопноє) спричиняється повторною частковою обструкцією верхніх дихальних шляхів під час сну. Це в результаті призводить до підвищення опору дихальних шляхів та, таким чином, до збільшення роботи дихання зі значними коливаннями внутрішньогрудного тиску. Під час вдиху негативний внутрішньогрудний тиск може досягати значень, подібних до тих, які спостерігаються в результаті повної обструкції дихальних шляхів під час обструктивного апное уві сні. Патолофізіологічні наслідки для серця, кровообігу та якості сну відповідають наслідкам обструктивного апное уві сні. Як і при обструктивному апное уві сні, припускають, що патогенезом є порушення діяльності м'язів, які розширюють глотку, під час вдиху під час сну. Часто обструктивне хропіння являє собою попередню стадію обструктивного апное уві сні [Hollandt et al., HNO, 48, 628-634 (2000)].

Центральне апное уві сні (CSA) виникає, коли функція мозку або контроль дихання порушуються. CSA характеризується відсутністю стимулів дихання під час сну, що в результаті призводить до повторюваних епізодів недостатнього дихання або відсутності дихання та порушення газообміну. Існують різні прояви CSA. До них належать періодичне дихання на великій висоті, ідіопатичний CSA (ICSA), центральне апное, спричинене наркотиками, гіповентиляційний синдром (OHS) та дихання Чейна-Стокса (CSB). Точні механізми в різних типах CSA можуть значно відрізнятися; однак однією з основних характеристик є нестабільна стимуляція дихання під час сну [Eckert D.J. et al., Central sleep apnea: Pathophysiology and treatment. Chest 2007, 131(2): 595-607].

Дисфагія являє собою утруднення ковтання, яке може мати різні причини. Складна регуляція ковтання відбувається в різних структурах мозку. Це являє собою двосторонній зв'язок між корою головного мозку, кірково-бульбарним трактом, стовбуром мозку та периферичною ковтальною мускулатурою. Регулювання та виконання акту ковтання охоплює, по суті, п'ять черепно-мозкових нервів (трійчастий нерв (V), лицьовий нерв (VII), язикоглотковий нерв (IX), блукаючий нерв (X) та під'язиковий нерв (XII)) та більше 25 пар м'язів [Arens C., Position paper of the German Society of Oto-Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery and the German Society of Phoniatrics and Pediatric Audiology - current state of clinical and endoscopic diagnostics, evaluation, and therapy of swallowing disorders in children and adults. Laryngorhinootologie, 2015 Mar; 94 Suppl 1:306-54].

Дисфагія може мати дуже різні причини, наприклад, структурні порушення ротової порожнини та/або гортані, психогенні причини та неврологічні розлади (нейрогенна дисфагія), такі як, серед іншого, хвороба Паркінсона, міотонічна дистрофія, бічний аміотрофічний склероз, церебральний інфаркт головного мозку, травматичне ушкодження головного мозку, ураження стовбура мозку, міозити та нервово-м'язові розлади [Karkos PD, Current evaluation of the dysphagic patient. Hippokratia. 2009 Jul;13(3):141-6].

Норадренергічні нейрони та  $\alpha_2$ -AR відіграють роль у координації ковтання та дихання [Yamanishi T., Alpha2-adrenoceptors coordinate swallowing and respiration. J Dent Res 2010, 89 (3): 258-2639].

$\alpha_2$ -AR також відіграє важливу роль у серцево-судинних змінах. Наприклад, регуляція скорочувальності серця регулюється, по-перше, центральною модуляцією симпатичних еферентних нервів. Крім того, симпатична еферентна система також регулює безпосередній вплив на гладком'язові клітини та ендотеліальні клітини судин. Таким чином, симпатична система бере участь у регуляції продуктивності серця, а також у контролі локальної перфузії різних судинних руслів. Це також контролюється за допомогою  $\alpha_2$ -AR, які беруть участь у регуляції периферичного опору. Таким чином, кровеносні судини іннервуються симпатичними нервовими волокнами, які проходять в адвентиції та чиї закінчення забезпечені варикозами для вивільнення норадреналіну. Вивільнений норадреналін модулює, за допомогою  $\alpha_2$ -AR в ендотеліальних клітинах та гладком'язових клітинах, відповідний локальний судинний тонус.

На додаток до впливу на симпатичні еферентні нерви, периферична серцево-судинна функція також регулюється пре- та постсинаптичним  $\alpha_2$ -AR. Гладком'язові клітини та ендотеліальні клітини експресують різні підтипи  $\alpha_2$ -AR. Активація рецепторів  $\alpha_{2A}$ ,  $\alpha_{2B}$  та  $\alpha_{2C}$  на гладком'язових клітинах призводить до скорочення в результаті вазоконстрикції [Kanagy, Clinical Science 109: 431-437, (2005)]. Однак розподілення відповідних підтипів рецепторів варіюється в

різних судинних руслах, між видами та між різними розмірами судин. Таким чином,  $\alpha_{2A}$ -AR, схоже, експресується практично виключно у великих артеріях, тоді як  $\alpha_{2B}$ -AR сприяє підвищенню тону судин у дрібних артеріях та венах.  $AR\alpha_{2B}$ , мабуть, відіграє певну роль у гіпертензії, індукованої сіллю [Gyires et al.,  $\alpha_2$ -Adrenoceptor subtypes-mediated physiological, pharmacological actions, *Neurochemistry International* 55, 447-453, (2009)]. Роль  $AR\alpha_{2C}$  на гемодинаміку ще не є повністю зрозумілою; однак рецептори  $AR\alpha_{2C}$ , як здається, опосередковують венозну вазоконстрикцію. Вони також беруть участь у спричиненому холодом посиленні вазоконстрикції, викликаній адренорецепторами [Chotani et al., Silent  $\alpha_{2C}$  adrenergic receptors enable cold-induced vasoconstriction in cutaneous arteries. *Am J Physiol* 278:H1075-H1083, 2000; Gyires et al.,  $\alpha_2$ -Adrenoceptor subtypes-mediated physiological, pharmacological actions, *Neurochemistry International* 55, 447-453, (2009)]. Холод та інші чинники (наприклад, тканинні протеїни, естроген) регулюють функціональне сполучення  $AR\alpha_{2C}$  з внутрішньоклітинними сигнальними шляхами [Chotani et al., Distinct cAMP signaling pathways differentially regulate  $\alpha_{2C}$  adrenoceptor expression: role in serum induction in human arteriolar smooth muscle cells. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 288: H69-H76, (2005)].

При патофізіологічних станах може активуватися адренергічна система, що може призвести, наприклад, до гіпертонії, серцевої недостатності, підвищеної активації тромбоцитів, дисфункції ендотелію, атеросклерозу, стенокардії, інфаркту міокарда, тромбозів, порушень периферичного кровообігу, інсульту та інсульту. Так, наприклад, патофізіологія синдрому Рейно та склеродермії є суттєво неясною, але пов'язаною зі зміною адренергічної активності. Таким чином, пацієнти, які страждають на спастичний синдром Рейно, демонструють, наприклад, значно підвищену експресію рецепторів  $AR\alpha_2$  на тромбоцитах. Це може бути пов'язаним з вазоспастичними нападами, що спостерігаються у цих пацієнтів [Keenan and Porter,  $\alpha_2$ -Adrenergic receptors in platelets from patients with Raynaud's syndrome, *Surgery*, V94(2), (1983)].

Через очікувану високу ефективність та низький рівень побічних ефектів можливе лікування таких розладів, спрямоване на модуляцію активованої адренергічної системи в організмі, є перспективним підходом. Зокрема, у хворих на цукровий діабет, у яких часто спостерігається підвищений рівень катехоламінів, велику роль відіграють порушення периферичного кровообігу (мікроангіопатії), такі як діабетична ретинопатія, нефропатія або інші виражені розлади загоєння ран (діабетичні виразки стопи). При периферичній оклюзійній хворобі цукровий діабет є одним з найважливіших супутніх захворювань, а також відіграє вирішальну роль у прогресуванні захворювання (мікро- та макроангіопатії). Вища експресія адренорецепторних  $\alpha_{2C}$ -рецепторів, пов'язана з підвищеним рівнем катехоламіну, може бути залучена до цих патофізіологічних процесів у діабетиків.

В 2011 році в усьому світі налічувалося 350 мільйонів діабетиків ( $\approx 6,6$  % населення), та, як очікується, до 2028 року ця кількість подвоїться. Діабетичні виразки стопи є найчастішою причиною госпіталізації хворих на цукровий діабет. Ризик розвитку діабетичної виразки стопи у діабетика протягом життя становить 15-25 %, 15 % усіх виразок діабетичної стопи призводять до ампутації. В усьому світі 40-70 % всіх нетравматичних ампутацій проводиться хворим на цукровий діабет. Факторами ризику виникнення виразок діабетичної стопи є травми, поганий метаболічний контроль, сенсорна, моторна та автономна полінейропатія, невідповідне взуття, інфекції та розлади периферичних артерій. Лікування діабетичної виразки стопи вимагає міждисциплінарних команд та використовує багатофакторний підхід: втрату ваги, ревазуляризацию (у випадку оклюзійної хвороби периферичних артерій, PAOD), покращення метаболічного контролю, висічення рани, пов'язки, далтепарин, Regranex (PDGF) та ампутацію. Вартість лікування однієї діабетичної виразки стопи (без ампутації) становить 7000-10 000 доларів США. 33 % усіх виразок діабетичної стопи не загоюються протягом 2 років, та є висока частота рецидивів (34 % протягом першого року, 61 % протягом 3 років).

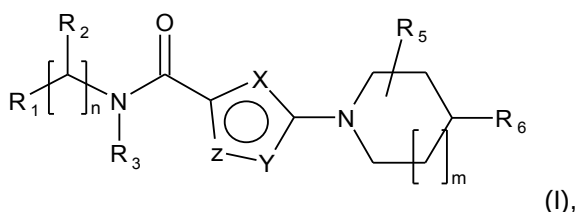
Сполуки за представленою заявкою є прийнятними для попередження та лікування захворювань, спричинених активацією або активованим  $\alpha_{2C}$ -адренергічним рецептором, а також захворювань, вторинних до пошкодження, пов'язаного з  $\alpha_{2C}$ -адренергічним рецептором.

Розлади, які можуть бути зазначені в даному контексті, являють собою, зокрема, утруднене дихання, утруднене дихання, спричинене сном, таке як центральне та обструктивне апное уві сні, змішане апное уві сні, дихання Чейна-Стокса, хропіння (первинне та обструктивне хропіння), порушення центрального дихального центру, раптова смерть немовлят, післяопераційна гіпоксія та апное, м'язові респіраторні розлади, респіраторні розлади після тривалої вентиляції, респіраторні розлади під час адаптації у високогір'ї, дисфагія, гострі та хронічні легеневі захворювання з гіпоксією та гіперкапнією, порушення периферичного кровообігу (мікроангіопатії), такі як діабетична ретинопатія, діабетична нефропатія та розлади загоєння ран (діабетичні виразки стопи), розлади периферичної та центральної нервової

системи, зокрема, деменція, депресія, шизофренія, синдром дефіциту уваги з або без гіперактивності (ADHS), синдром Туретта, посттравматичний стресовий розлад, obsесивно-компульсивний розлад, блефароспазм або інші вогнищеві дистонії, викликаний лікарськими засобами психоз, скронева епілепсія з психозом, панічний розлад, розлади, викликані зміною статевих гормонів, розсіяний склероз, хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона, хвороба Хантінгтона.

Відповідно, метою представленого винаходу є забезпечення нових речовин, які діють як ефективні та селективні антагоністи  $\alpha_{2C}$ -адренергічного рецептора та як такі є прийнятними для лікування та/або попередження утрудненого дихання, утрудненого дихання, спричиненого сном, такого як обструктивне та центральне апное уві сні, хропіння, дисфагія, розлади периферичної та центральної нервової системи та порушення периферичного кровообігу (мікроангіопатії), таке як діабетична ретинопатія, діабетична нефропатія та розлади загоєння ран (діабетичні виразки стопи).

Представлений винахід передбачає сполуки загальної формули (I)



в яких

X являє собою S, N або O;

Y являє собою N, S або O,

при цьому, якщо X являє собою S, то Y являє собою N;

при цьому, якщо X являє собою O, то Y являє собою N;

Z являє собою CR<sub>4</sub>, O або NR<sub>4</sub>,

при цьому, якщо X являє собою N, та Y являє собою N, то Z являє собою O;

при цьому, якщо X являє собою S, то Z являє собою CR<sub>4</sub> або NR<sub>4</sub>

R<sub>1</sub> являє собою 5- або 6-членний гетероарил, феніл,

при цьому 5 - 6-членний гетероарил може бути заміщений від 1 до 2 замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи з (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкокси, галогену;

при цьому (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл може бути аж до трьох разів заміщений галогеном,

при цьому (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкокси може бути аж до трьох разів заміщений галогеном,

при цьому феніл може бути заміщений від 1 до 2 замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи з (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу, (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)-циклоалкілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкокси, ціано, гідрокси, галогену;

при цьому (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл може бути аж до трьох разів заміщений галогеном,

R<sub>2</sub> являє собою водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл;

при цьому (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл може бути аж до трьох разів заміщений галогеном,

або

разом з атомом вуглецю, до якого R<sub>2</sub> є приєднаним, утворює (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>)-циклоалکیلне кільце,

R<sub>3</sub> являє собою водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл,

при цьому (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл може бути аж до трьох разів заміщений галогеном,

R<sub>4</sub> в CR<sub>4</sub> являє собою водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>)-циклоалкіл, феніл, галоген;

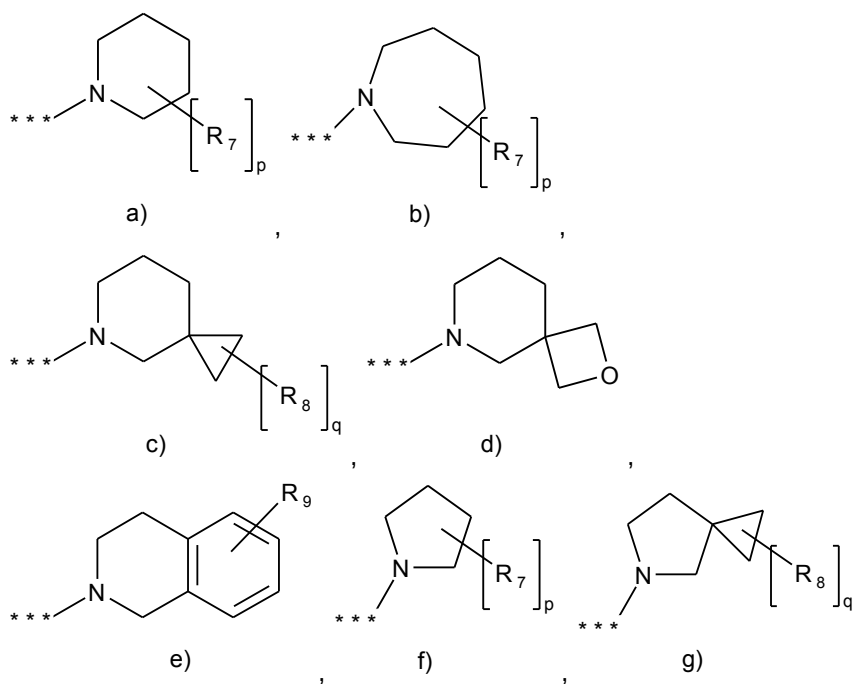
при цьому (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл може бути аж до трьох разів заміщений галогеном, та феніл може бути заміщений галогеном,

в NR<sub>4</sub> являє собою водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>)-циклоалкіл, феніл;

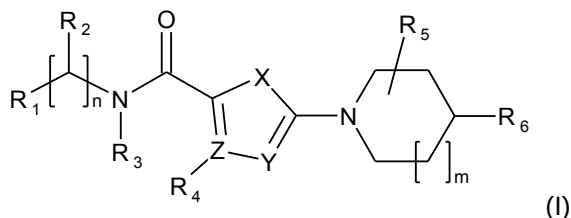
при цьому (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл може бути аж до трьох разів заміщений галогеном, та феніл може бути заміщений галогеном,

R<sub>5</sub> являє собою водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкокси, галоген,

R<sub>6</sub> являє собою групу формули a), b), c), d), e), f) або g)

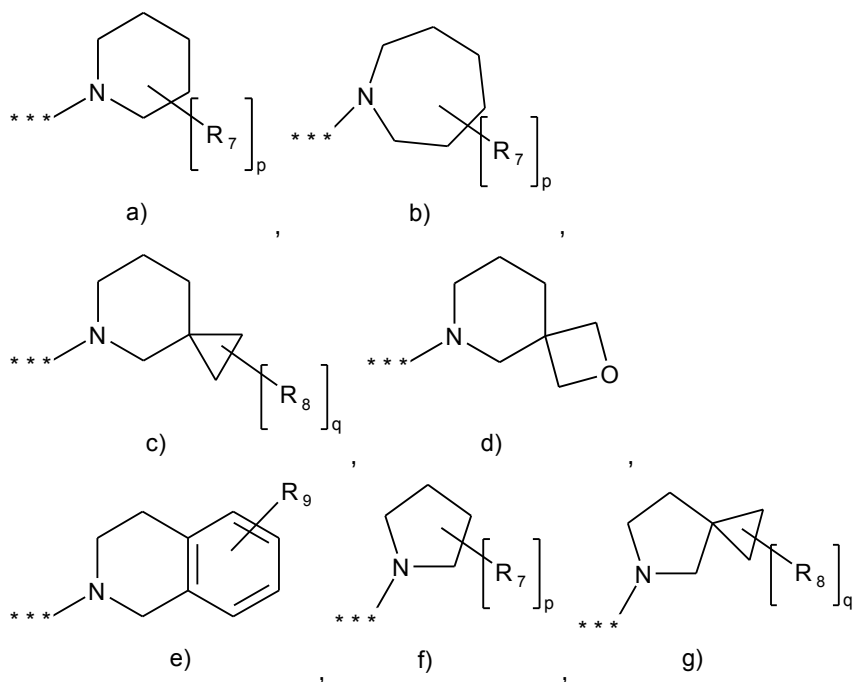


- 5 при цьому \*\*\* позначає місце приєднання до сусіднього піперидинового кільця,  
при цьому  $R_7$  являє собою водень,  $(C_1-C_4)$ -алкіл,  $(C_3-C_4)$ -циклоалкіл,  $(C_1-C_4)$ -алкокси,  $(C_3-C_4)$ -циклоалкокси, феніл,  
при цьому  $(C_1-C_4)$ -алкіл може бути заміщений  $(C_3-C_4)$ -циклоалкілом,  $(C_1-C_4)$ -алкокси,  $(C_3-C_4)$ -циклоалкокси та аж до трьох разів заміщений галогеном,  
10 при цьому  $(C_1-C_4)$ -алкокси може бути заміщений  $(C_3-C_4)$ -циклоалкілом та аж до трьох разів заміщений галогеном,  
при цьому  $(C_3-C_4)$ -циклоалкіл може бути заміщений монофторметилом, дифторметилом або трифторметилом та аж до двох разів заміщений,  
при цьому  $(C_1-C_4)$ -алкокси може бути заміщений  $(C_3-C_4)$ -циклоалкілом та аж до трьох разів  
15 заміщений галогеном,  
при цьому  $(C_3-C_4)$ -циклоалкіл може бути моно- або дизаміщеним галогеном,  
при цьому  $(C_3-C_4)$ -циклоалкокси може бути аж до двох разів заміщений,  
при цьому  $R_8$  являє собою водень або фтор,  
при цьому  $R_9$  являє собою водень,  $(C_1-C_4)$ -алкіл,  $(C_1-C_4)$ -алкокси, галоген;  
20 при цьому  $(C_1-C_4)$ -алкіл може бути заміщений  $(C_1-C_4)$ -алкокси,  
 $n$  являє собою 0 або 1,  
 $m$  являє собою 0, 1 або 2,  
 $p$  являє собою 0, 1 або 2, та  
 $q$  являє собою 0, 1 або 2,  
25 та їх солі, сольвати та сольвати солей.  
Представлений винахід передбачає сполуки загальної формули (I)



- 30 в яких  
X являє собою S, N, O;  
Y являє собою N, S, O,  
при цьому, якщо X являє собою S, то Y являє собою N;  
Z являє собою C, O, N,  
35 при цьому, якщо X являє собою N та Y являє собою N, то Z являє собою O;

$R_1$  являє собою 5- або 6-членний гетероарил, феніл,  
 при цьому 5 - 6-членний гетероарил може бути заміщений від 1 до 2 замісниками,  
 незалежно один від одного вибраними з групи з  $(C_1-C_4)$ -алкілу,  $(C_1-C_4)$ -алкокси, галогену;  
 при цьому  $(C_1-C_4)$ -алкіл може бути аж до трьох разів заміщений галогеном,  
 5 при цьому  $(C_1-C_4)$ -алкокси може бути аж до трьох разів заміщений галогеном,  
 при цьому феніл може бути заміщений від 1 до 2 замісниками, незалежно один від одного  
 вибраними з групи з  $(C_1-C_4)$ -алкілу,  $(C_3-C_5)$ -циклоалкілу,  $(C_1-C_4)$ -алкокси, ціано, гідрокси,  
 галогену;  
 при цьому  $(C_1-C_4)$ -алкіл може бути аж до трьох разів заміщений галогеном,  
 10  $R_2$  являє собою водень,  $(C_1-C_4)$ -алкіл;  
 при цьому  $(C_1-C_4)$ -алкіл може бути аж до трьох разів заміщений галогеном,  
 або  
 разом з атомом вуглецю, до якого  $R_2$  є приєднаним, утворює  $(C_3-C_4)$ -циклоалکیلне кільце,  
 $R_3$  являє собою водень,  $(C_1-C_4)$ -алкіл,  
 15 при цьому  $(C_1-C_4)$ -алкіл може бути аж до трьох разів заміщений галогеном,  
 $R_4$  являє собою водень,  $(C_1-C_4)$ -алкіл,  $(C_3-C_4)$ -циклоалкіл, феніл, галоген;  
 при цьому  $(C_1-C_4)$ -алкіл може бути аж до трьох разів заміщений галогеном, та феніл може  
 бути заміщений галогеном,  
 $R_5$  являє собою водень,  $(C_1-C_4)$ -алкіл,  $(C_1-C_4)$ -алкокси, галоген,  
 20  $R_6$  являє собою групу формули a), b), c), d), e), f) або g)



25 при цьому \*\*\* позначає місце приєднання до сусіднього піперидинового кільця,  
 при цьому  $R_7$  являє собою водень,  $(C_1-C_4)$ -алкіл,  $(C_3-C_4)$ -циклоалкіл,  $(C_1-C_4)$ -алкокси,  $(C_3-C_4)$ -  
 циклоалкокси, феніл,  
 при цьому  $(C_1-C_4)$ -алкіл може бути заміщений  $(C_3-C_4)$ -циклоалкілом,  $(C_1-C_4)$ -алкокси,  $(C_3-C_4)$ -  
 30 циклоалкокси та аж до трьох разів заміщений галогеном,  
 при цьому  $(C_1-C_4)$ -алкокси може бути заміщений  $(C_3-C_4)$ -циклоалкілом та аж до трьох разів  
 заміщений галогеном,  
 при цьому  $(C_3-C_4)$ -циклоалкіл може бути заміщений монофторметилом, дифторметилом або  
 трифторметилом та аж до двох разів заміщений,  
 35 при цьому  $(C_1-C_4)$ -алкокси може бути заміщений  $(C_3-C_4)$ -циклоалкілом та аж до трьох разів  
 заміщений галогеном,  
 при цьому  $(C_3-C_4)$ -циклоалкіл може бути моно- або дизаміщеним галогеном,  
 при цьому  $(C_3-C_4)$ -циклоалкокси може бути аж до двох разів заміщений,  
 при цьому  $R_8$  являє собою водень або фтор,  
 40 при цьому  $R_9$  являє собою водень,  $(C_1-C_4)$ -алкіл,  $(C_1-C_4)$ -алкокси, галоген;  
 при цьому  $(C_1-C_4)$ -алкіл може бути заміщений  $(C_1-C_4)$ -алкокси,

n являє собою 0 або 1,  
 m являє собою 0, 1 або 2,  
 p являє собою 0, 1 або 2, та  
 q являє собою 0, 1 або 2,

5 та їх солі, сольвати та сольвати солей.

Сполуки за винаходом являють собою сполуки формули (I) та їх солі, сольвати та сольвати солей, сполуки, які охоплюються формулою (I) та являють собою формули зазначені нижче та їх солі, сольвати та сольвати солей, та сполуки, які охоплюються формулою (I) та є наведеними нижче як робочі приклади та їх солі, сольвати та сольвати солей, якщо сполуки, які

10 охоплюються формулою (I) та є зазначеними нижче, вже не є солями, сольватами та сольватами солей.

Сполуки за представленим винаходом існують у вигляді N-оксидів, S-оксидів сполук формули (I) та їх солей, сольватів та сольватів солей.

15 Переважні солі в контексті представленого винаходу являють собою фізіологічно прийнятні солі сполук відповідно до винаходу. Охопленіми також є солі, які самі не є прийнятними для фармацевтичного застосування, проте, наприклад, можуть використовуватись для виділення, очищення або зберігання сполук відповідно до винаходу.

Відповідна фармацевтично прийнятна сіль сполуки за представленим винаходом може представляти собою, наприклад, кислотну-адитивну сіль сполуки за представленим винаходом, 20 яка містить атом азоту, у ланцюзі або в кільці, наприклад, яка є достатньо основним, така як кислотна-адитивна сіль з неорганічною кислотою, або "мінеральною кислотою", такою як, наприклад, хлористоводнева, бромистоводнева, йодистоводнева, сірчана, сульфамінова, дисульфатна, фосфорна або азотна кислота, наприклад, або з органічною кислотою, такою як, наприклад, мурашина кислота, оцтова кислота, ацетооцтова кислота, піровиноградна кислота, 25 трифтороцтова кислота, пропіонова кислота, масляна кислота, гексанова кислота, гептанова кислота, ундеканова кислота, лауринова кислота, бензойна кислота, саліцилова кислота, 2-(4-гідроксибензоїл)бензойна кислота, камфорна кислота, корична кислота, циклопентанпропіонова кислота, диглюконова кислота, 3-гідрокси-2-нафтоєва кислота, ніотинова кислота, памоїнова кислота, пектинова кислота, 3-фенилпропіонова кислота, півалова кислота, 2-гідроксіетансульфонова кислота, ітаконова кислота, трифторометансульфонова кислота, додецилсірчана кислота, етансульфонова кислота, бензолсульфонова кислота, пара-толуолсульфонова кислота, метансульфонова кислота, 2-нафталінсульфонова кислота, нафталіндисульфорова кислота, камфоросульфорова кислота, лимонна кислота, винна кислота, стеаринова кислота, молочна кислота, щавлева кислота, малінова кислота, 35 бурштинова кислота, яблучна кислота, адипінова кислота, альгінова кислота, малеїнова кислота, фумарова кислота, D-глюконова кислота, манделева, аскорбінова кислота, глюкогептанова кислота, гліцерофосфорна кислота, аспарагінова кислота, сульфосаліцилова кислота або тіоціанова кислота.

Крім того, інша відповідна фармацевтично прийнятна сіль сполуки за представленим винаходом, 40 яка є достатньо кислотною, представляє собою сіль лужного металу, наприклад, сіль натрію або калію, сіль лужноземельного металу, наприклад, сіль кальцію, магнію або стронцію, або сіль алюмінію або цинку, або сіль амонію, отримана з аміаку або з органічного первинного, вторинного або третинного аміну, який містить від 1 до 20 атомів вуглецю, такого як етиламін, діетиламін, триетиламін, етилдїізопропіламін, моноетаноламін, діетаноламін, 45 триетаноламін, дициклогексиламін, диметиламіноетанол, діетиламіноетанол, три(гідроксиметил)амінометан, прокаїн, дибензиламін, N-метилморфолін, аргінін, лізин, 1,2-етилендіамін, N-метилпіперидин, N-метилглюкамін, N,N-диметилглюкамін, N-етилглюкамін, 1,6-гександіамін, глюкозамін, саркозин, сериол, 2-аміно-1,3-пропандіол, 3-аміно-1,2-пропандіол, 4-аміно-1,2,3-бутантріол, або сіль з четвертинним іоном амонію, який має від 1 до 20 атомів вуглецю, такий як тетраметиламоній, тетраетиламоній, тетра(н-пропіл)амоній, тетра(н-бутил)амоній, N-бензил-N,N,N-триметиламоній, холін або бензалконій.

Кваліфіковані фахівці в даній галузі також будуть визнавати, що можливим є отримувати кислотну-адитивні солі заявлених сполук за реакцією сполук з відповідною неорганічною або органічною кислотою з використанням будь-якого з багатьох відомих способів. Альтернативно, 55 солі лужних та лужноземельних металів з кислотними сполуками за представленим винаходом отримують шляхом взаємодії сполук за представленим винаходом з відповідною основою з використанням різних відомих способів.

Представлений винахід включає всі можливі солі сполук за представленим винаходом, у вигляді окремих солей, або у вигляді будь-якої суміші із зазначених солей, в будь-якому співвідношенні. 60

В представленому тексті, зокрема в експериментальній частині, для синтезу проміжних сполук та прикладів за представленим винаходом, коли сполука зазначається як сольова форма з відповідною основою або кислотою, точний стехіометричний склад зазначеної сольової форми, яку отримують за відповідним способом отримання та/або очистки, є, в більшості випадків, невідомим. Якщо не зазначено інше, суфікси в хімічних назвах або структурних формулах, які відносяться до солей, таких як "гідрохлорид", "трифтороацетат", "натрієва сіль", або " $x \text{ HCl}$ ", " $x \text{ CF}_3\text{COOH}$ ", " $x \text{ Na}^+$ ", наприклад, означають сольову форму, причому стехіометрія такої сольової форми не є вказаною. Це застосовується аналогічним чином до випадків, в яких проміжні сполуки синтезу або приклади сполук або їх солі були отримані як сольвати, такі як гідрати, за описаними способами отримання та/або очищення.

Сольвати в контексті за винаходом є описаними як такі форми сполук відповідно до винаходу, які утворюють комплекс у твердому або рідкому стані шляхом координації з молекулами розчинника. Гідрати представляють собою особливу форму сольватів, в яких відбувається координація з водою. Як сольвати в контексті представленого винаходу переважними є гідрати.

В залежності від їх структури сполуки відповідно до винаходу можуть існувати в різних стереоізомерних формах, тобто, у формі конфігураційних ізомерів або, необов'язково, також у формі конформаційних ізомерів (енантіомерів та/або діастереомерів, включаючи такі, які стосуються атропоізомерів). Таким чином, представлений винахід охоплює енантіомери та діастереоізомери, а також їх відповідні суміші. З таких сумішей енантіомерів та/або діастереомерів можливим є виділити стереоізомерно однорідні компоненти за відомим способом. Перевага для даної мети надається застосуванню хроматографічних способів, зокрема хроматографії ВЕРХ на ахіральній або хіральной фазах розділення. У випадку карбонових кислот, як проміжних продуктів або кінцевих продуктів, розділення, альтернативно, є також можливим за допомогою діастереомерних солей з використанням хіральных амінових основ.

В контексті представленого винаходу, термін "енантіомерно чистий", слід розуміти, як такий, що означає, що відповідна сполука є присутньою в абсолютній конфігурації хірального центра в енантіомерному надлишку більше, ніж 95 %, переважно більше, ніж 98 %. Енантіомерний надлишок, е.н., розраховують в даному документі, оцінюючи хроматограму аналізу ВЕРХ на хіральной фазі, використовуючи наступну формулу:

$$\text{е.н.} = \frac{|\text{Енантіомер 1 (Відсоток площі)} - \text{Енантіомер 2 (Відсоток площі)}|}{|\text{Енантіомер 1 (Відсоток площі)} + \text{Енантіомер 2 (Відсоток площі)}|} \times 100\%$$

Якщо сполуки за представленим винаходом можуть знаходитись в таутомерних формах, то представлений винахід охоплює всі таутомерні форми.

Представлений винахід також включає всі прийнятні ізотопні варіанти сполук згідно з винаходом. Ізотопний варіант сполуки відповідно до винаходу слід розуміти, як такий, що означає, сполуку, в якій щонайменше один атом в межах сполуки відповідно до винаходу є заміненим на інший атом з таким самим атомним числом, але з іншою атомною масою, ніж атомна маса, яка звичайна або переважно зустрічається в природі ("неприродна фракція"). Вираз "неприродна фракція" слід розуміти, як такий, що означає фракцію такого ізотопу вищу, ніж його природна частота. Природна частота ізотопів, як працює у зв'язку з цим, може бути знайдено в "Isotopic Compositions of the Elements 1997", Pure Appl. Chem., 70(1), 217-235, 1998. Приклади ізотопів, які можуть бути включені в сполуку відповідно до винаходу, включають водень, вуглець, азот, кисень, фосфор, сірку, фтор, хлор, бром та йод, такі як  $^2\text{H}$  (дейтерій),  $^3\text{H}$  (тритій),  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{33}\text{P}$ ,  $^{33}\text{S}$ ,  $^{34}\text{S}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{36}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{82}\text{Br}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{129}\text{I}$  та  $^{131}\text{I}$ . Деякі ізотопні варіанти сполуки відповідно до винаходу, такі як, зокрема, ті, в які введені один або декілька радіоактивних ізотопів, можуть бути корисними, наприклад, для дослідження механізму дії або розподілення активного інгредієнта в організмі; зважаючи на порівняно просте отримання та здатність до детектування, для даної мети, зокрема, є прийнятними сполуки, мічені ізотопами  $^3\text{H}$  або  $^{14}\text{C}$ . Більше того, включення ізотопів, таких як, наприклад, дейтерій, може в результаті призвести до певних терапевтичних переваг як наслідок більшої метаболічної стабільності сполуки, таких як, наприклад, подовження періоду напів-виведення з організму або зниження необхідної ефективної дози; таким чином, такі модифікації сполук згідно з винаходом можуть, якщо це доречно, також являти собою переважний варіант здійснення представленого винаходу. Що стосується лікування та/або профілактики розладів, зазначених в даному документі, ізотопний(і) варіант(и) сполук загальної формули (I) переважно містять дейтерій ("сполуки загальної формули (I)", які містять дейтерій). Ізотопні варіанти сполук загальної формули (I), в які включені один або декілька радіоактивних ізотопів, таких як  $^3\text{H}$  або  $^{14}\text{C}$ , є корисними, наприклад, в дослідженнях розподілення лікарського засобу та/або субстрату в тканинах. Дані ізотопи є особливо

переважними завдяки зручності їх включення та виявлення. Ізотопи, які випускають позитрон, такі як  $^{18}\text{F}$  або  $^{11}\text{C}$ , можуть бути включеними в сполуку загальної формули (I). Дані ізотопні варіанти сполук загальної формули (I) є прийнятними у використанні щодо застосування візуалізації *in vivo*. Дейтерій-вмісні та  $^{13}\text{C}$ -вмісні сполуки загальної формули (I) можуть використовуватися в мас-спектрометричних аналізах в обсязі доклінічних або клінічних досліджень. (H. J. Leis et al., *Curr. Org. Chem.*, 1998, 2, 131). Ізотопні варіанти сполук відповідно до представленого винаходу можуть бути отримані за загальноприйнятими способами, відомими кваліфікованим фахівцям в даній галузі, наприклад за способами, описаними нижче та процедурами, описаними в робочих прикладах, шляхом використання відповідних ізотопних модифікацій відповідних реагентів та/або вихідних сполук.

Ізотопні варіанти сполук загальної формули (I) зазвичай можуть бути одержані за способами, відомими кваліфікованому фахівцю в даній галузі, такими, як ті, які описані на схемах та/або в прикладах в даному документі, шляхом заміни реагента на ізотопний варіант зазначеного реагента, переважно на дейтерій-вмісний реагент. В залежності від бажаних місць дейтерування, в деяких випадках можливим є включити дейтерій із  $\text{D}_2\text{O}$  або безпосередньо в сполуки, або в реагенти, які можуть використовуватись для синтезу таких сполук (Esaki et al., *Tetrahedron*, 2006, 62, 10954; Esaki et al., *Chem. Eur. J.*, 2007, 13, 4052). Також описаними є фотохімічний спосіб дейтерування та тритіювання (Y. Y. Loh et al., *Science* 10.1126/science.aar9674 (2017). Газоподібний дейтерій також є корисним реагентом для включення дейтерію в молекули. Швидкий шлях введення дейтерію являє собою каталітичне дейтерування олефінових зв'язків (H. J. Leis et al., *Curr. Org. Chem.*, 1998, 2, 131; J. R. Morandi et al., *J. Org. Chem.*, 1969, 34 (6), 1889) та ацетиленових зв'язків (N. H. Khan, *J. Am. Chem. Soc.*, 1952, 74 (12), 3018; S. Chandrasekhar et al., *Tetrahedron*, 2011, 52, 3865). Для безпосереднього обміну дейтерію на водень у вуглеводнів, які містять функціональні групи, також можливим є використовувати металеві каталізатори (тобто Pd, Pt, та Rh) в присутності газоподібного дейтерію (J. G. Atkinson et al., *US Patent* 3966781). Різноманітні дейтеровані реагенти та синтетичні білдинг-блоки є комерційно доступними від таких компаній, як, наприклад, C/D/N Isotopes, Quebec, Canada; Cambridge Isotope Laboratories Inc., Andover, MA, USA; та CombiPhos Catalysts, Inc., Princeton, NJ, USA. Подальша інформація стосовно попереднього рівня техніки щодо обміну дейтерій - водень може бути знайдена, наприклад, в Hanzlik et al., *J. Org. Chem.*, 1990, 55, 3992-3997; R. P. Hanzlik et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1989, 160, 844; P. J. Reider et al., *J. Org. Chem.*, 1987, 52, 3326-3334; M. Jarman et al., *Carcinogenesis*, 1993, 16(4), 683-688; J. Atzrodt et al., *Angew. Chem., Int. Ed.* 2007, 46, 7744; K. Matoishi et al., 2000, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1519-1520; K. Kassahun et al., *WO* 2012/112363.

Термін "сполука загальної формули (I), яка містить дейтерій" визначається, як сполука загальної формули (I), в якій один або декілька атомів водню є заміщеними на один або декілька атомів дейтерію, та в якій вміст дейтерію в кожному дейтерированому положенні в сполуці загальної формули (I) є вищим, ніж природний вміст дейтерію, який становить приблизно 0,015 %. Більш конкретно, в сполуці загальної формули (I), яка містить дейтерій, вміст дейтерію в кожному дейтерированому положенні сполуки загальної формули (I) є вищим, ніж 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 % або 80 %, переважно вищим, ніж 90 %, 95 %, 96 % або 97 %, навіть більш переважно вище, ніж 98 % або 99 % в даному положенні або даних положеннях. Мається на увазі, що вміст дейтерію в кожному дейтерированому положенні не залежить від вмісту дейтерію в інших дейтерованих положеннях.

Селективне включення одного або декілької атомів дейтерію в сполуку загальної формули (I) може змінювати фізико-хімічні властивості (наприклад, кислотність [A. Streitwieser et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 1963, 85, 2759; C. L. Perrin et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, 129, 4490], основність [C. L. Perrin, et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, 125, 15008; C. L. Perrin in *Advances in Physical Organic Chemistry*, 44, 144; C. L. Perrin et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, 127, 9641], ліпофільність [B. Testa et al., *Int. J. Pharm.*, 1984, 19(3), 271]) та/або метаболічний профіль молекули та може в результаті призводити до зміни співвідношення вихідної сполуки до метаболітів або кількості утворених метаболітів. Такі зміни можуть в результаті призвести до певних терапевтичних переваг та, отже, можуть бути переважними в деяких випадках. Повідомлялося про зниження швидкості метаболізму та метаболічних перемикань, де співвідношення метаболітів змінюється (D. J. Kushner et al., *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 1999, 77, 79; A. E. Mutlib et al., *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 2000, 169, 102). Дані зміни у впливі батьківської сполуки та метаболітів можуть мати важливі наслідки щодо фармакодинаміки, переносимості та ефективності дейтеріє-вмісних сполук загальної формули (I). В деяких випадках заміщення на дейтерій знижує або усуває утворення небажаного або токсичного метаболіту та посилює утворення бажаного метаболіту (наприклад, Nevirapine: A. M. Sharma et al., *Chem. Res. Toxicol.*, 2013, 26, 410; Uetrecht et al.,

Chemical Research in Toxicology, 2008, 21, 9, 1862; Efavirenz: A. E. Mutlib et al., Toxicol. Appl. Pharmacol., 2000, 169, 102). В інших випадках основним ефектом дейтерування є зниження швидкості системного кліренсу. В результаті біологічний період напів-виведення сполуки збільшується. Потенційні клінічні переваги включають здатність підтримувати подібну системну експозицію зі зниженими піковими рівнями та підвищеними найнижчими рівнями. Це може в результаті призвести до зниження побічних ефектів та підвищення ефективності в залежності від співвідношення фармакокінетичних/фармакодинамічних показників конкретної сполуки. Індиплон (A. J. Morales et al., Abstract 285, The 15<sup>th</sup> North American Meeting of the International Society of Xenobiotics, San Diego, CA, October 12-16, 2008), ML-337 (C. J. Wenthur et al., J. Med. Chem., 2013, 56, 5208), та оданакатиб (K. Kassahun et al., WO2012/112363) являють собою приклади цього ефекту дейтерію. В ще інших випадках повідомлялося про те, що знижені показники метаболізму в результаті призводять до збільшення експозиції лікарського засобу без зміни швидкості системного виведення (наприклад, Rofecoxib: F. Schneider et al., Arzneim. Forsch. Drug. Res., 2006, 56, 295; Telaprevir: F. Maltais et al., J. Med. Chem., 2009, 52, 7993). Дейтеровані лікарські засоби, які демонструють даний ефект, можуть мати знижені вимоги щодо дозування (наприклад, меншу кількість доз або більш низьку дозу для досягнення бажаного ефекту) та/або можуть викликати більш низькі метаболітні навантаження.

Сполука загальної формули (I) може мати декілька потенційних місць нападу для метаболізму. Для оптимізації вищеприписаного впливу на фізико-хімічні властивості та метаболічний профіль, можуть бути відібрані дейтерій-вмісні сполуки загальної формули (I), які мають певну структуру одного або декількох дейтерій-водневого(их) обміну(ів). Зокрема, атом(и) дейтерію дейтерій-вмісної(их) сполуки(и) загальної формули (I) є приєднаним(ими) до атома вуглецю та/або є розташованим(ими) в тих положеннях сполуки загальної формули (I), які представляють собою ділянки атакуювання ферментів для метаболізму, таких як, наприклад, цитохром P<sub>450</sub>.

Крім того, представлений винахід також включає проліки сполук за винаходом. Термін "проліки" в даному документі позначає сполуки, які самі по собі можуть бути біологічно активними або неактивними, але перетворюються під час перебування в організмі, наприклад, метаболічними або гідролітичними засобами, в сполуки згідно з винаходом.

Якщо не вказано інше, в контексті представленого винаходу замісники мають наступні значення:

Алкіл в контексті за винаходом являє собою алкільний радикал з лінійним або розгалуженим ланцюгом, який має певну зазначену кількість атомів вуглецю. Приклади включають: метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, 1-метилпропіл, трет-бутил, н-пентил, ізопентил, 1-етилпропіл, 1-метилбутил, 2-метилбутил, 3-метилбутил, н-гексил, 1-метилпентил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 4-метилпентил, 3,3-диметилбутил, 1-етилбутил, 2-етилбутил, 1,4-диметилпентил, 4,4-диметилпентил та 1,4,4-триметилпентил.

Алкокси в контексті за винаходом являє собою алкокси радикал з лінійним або розгалуженим ланцюгом, який має від 1 до 4 атомів вуглецю. Приклади включають: метокси, етокси, н-пропокси, ізопропокси, 1-метилпропокси, н-бутокси, ізобутокси та трет-бутокси.

Циклоалкокси в контексті за винаходом являє собою циклічний алкокси радикал, який має від 3 до 4 атомів вуглецю. Приклади включають: циклопропокси або циклобутокси.

Циклоалкіл або карбоцикл в контексті за винаходом являє собою моно-, полі- або спіроциклічний, переважно моно- або біциклічний, насичений карбоцикл, який має загалом від 3 до 8 кільцевих атомів. Моноциклічний насичений карбоцикл синонімічно називається як циклоалкіл. Приклади включають: циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклопентеніл, циклогексеніл, циклогексادیєніл, циклогептеніл, циклогептадієніл, спіро[2.3]гексил, спіро[2.4]гептил, спіро[2.5]октил, біцикло[1.1.1]пентил, біцикло[2.2.1]гептил, біцикло[4.1.0]гептил, біцикло[2.2.2]октил, трицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]децил. Переважним є моноциклічний циклоалкіл, який має від 3 до 5 атомів вуглецю. Приклади включають: циклопропіл, циклобутил або циклопентил.

5- або 6-членний гетероарил в контексті за винаходом являє собою моноциклічний ароматичний гетероцикл (гетероароматичний), який має загалом 5 або 6 кільцевих атомів, містить аж до трьох ідентичних або різних кільцевих гетероатомів з серій N, O та/або S та є приєднаним через кільцевий атом вуглецю або необов'язково через кільцевий атом атом. Приклади включають: фурил, піроліл, тієніл, піразоліл, імідазоліл, тіазоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, ізотіазоліл, тριαзоліл, оксадіазоліл, тіадіазоліл, тетразоліл, піридил, піримідиніл, піридазиніл або піразиніл.

Загалом, та, якщо не зазначається інше, гетероарильні групи включають всі можливі ізомерні форми, наприклад, таутомери та позиційні ізомери по відношенню до точки приєднання

залишка молекули. Таким чином, термін піридил охоплює, як необмежуючі приклади, 2-піридил, 3-піридил та 4-піридил, або термін тієніл охоплює 2-тієніл та 3-тієніл.

Галоген в контексті за винаходом включає фтор, хлор, бром та йод. Перевага надається хлору або фтору.

Коли радикали в сполуках за винаходом є заміщеними, радикали можуть бути моно- або полізаміщеними, якщо не зазначається інше. В контексті представленого винаходу, всі радикали, які зустрічаються більше, ніж один раз, є визначеними незалежно один від одного. Коли радикали в сполуках за винаходом є заміщеними, радикали можуть бути моно- або полізаміщеними, якщо не зазначається інше. Переважним є заміщення одним замісником або двома ідентичними або різними замісниками.

В контексті представленого винаходу, термін "лікування" або "який лікує" включає гальмування, уповільнення, затримання, полегшення, ослаблення, обмеження, зменшення, пригнічення, витиснення або виліковування захворювання, стану, розладу, ураження або проблем зі здоров'ям, або розвитку, поширення або прогресування таких станів та/або симптомів таких станів. Термін "терапія" слід розуміти в даному документі як такий, що є синонімом терміну "лікування".

Терміни "попередження", "профілактики" та "запобігання" використовуються синонімічно в контексті представленого винаходу та стосуються уникнення або зменшення ризику, набуття, зазнавання, перенесення або отримання захворювання, стану, розладу, ураження або проблем зі здоров'ям, або розвитку, або прогресування таких станів та/або симптомів таких станів.

Лікування або попередження захворювання, стану, розладу, ураження або проблем зі здоров'ям може бути частковим або повним.

Переважа надається в контексті представленого винаходу сполукам формули (I), в яких

X являє собою S або N;

Y являє собою N, S або O,

при цьому, якщо X являє собою S, то Y являє собою N;

Z являє собою CR<sub>4</sub>, N або O,

при цьому, якщо X являє собою N та Y являє собою N, то Z являє собою O;

при цьому, якщо X являє собою S, то Z являє собою N або CR<sub>4</sub>

R<sub>1</sub> являє собою піридиніл, піразоліл, тiazоліл, тієніл, феніл,

при цьому піридиніл може бути заміщений від 1 до 2 замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи з (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-алкілу, фтору, хлору, трифторметилу, трифторметокси,

при цьому піразоліл може бути заміщений від 1 до 2 замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи з (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-алкілу, фтору, хлору, трифторметилу,

при цьому тiazоліл може бути заміщений від 1 до 2 замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи з фтору, хлору,

при цьому тієніл може бути заміщений від 1 до 2 замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи з фтору, хлору,

при цьому феніл може бути заміщений від 1 до 2 замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи з (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-алкілу, (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>)-циклоалкілу, метокси, ціано, гідрокси, фтору, хлору, трифторметилу;

R<sub>2</sub> являє собою водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-алкіл,

або

разом з атомом вуглецю, до якого R<sub>2</sub> є приєднаним, утворює циклопропільне кільце,

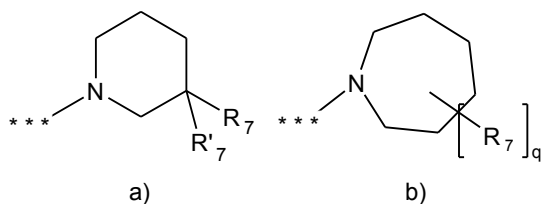
R<sub>3</sub> являє собою водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-алкіл;

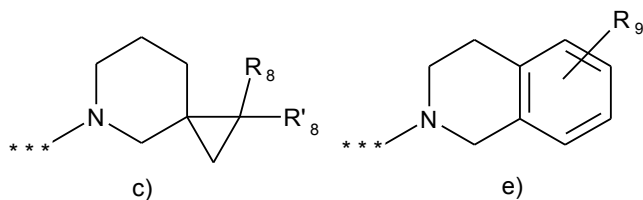
R<sub>4</sub> являє собою водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-алкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>)-циклоалкіл, трифторметил, бром, хлор, феніл;

при цьому феніл може бути заміщений галогеном,

R<sub>5</sub> являє собою водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-алкіл, метокси, фтор;

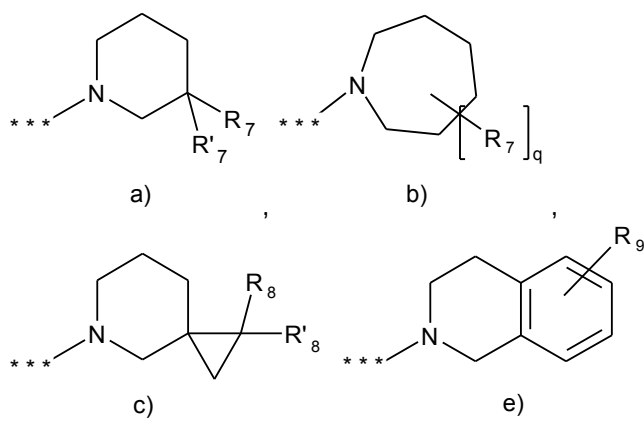
R<sub>6</sub> являє собою групу формули a), b), c) або e),



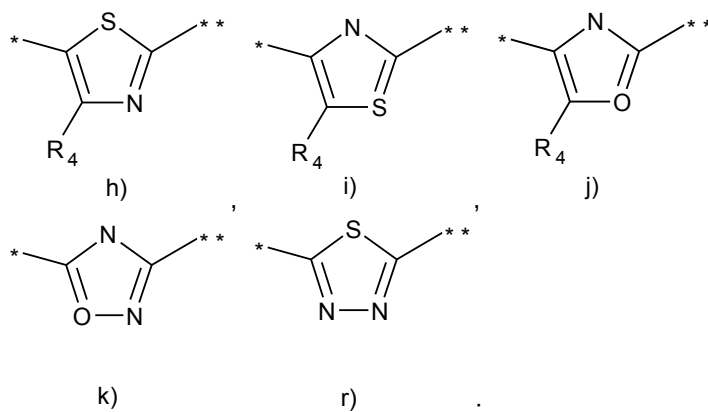


при цьому \*\*\* позначає місце приєднання до сусіднього піперидинового кільця, при цьому  $R_7$  або  $R'_7$  незалежно один від одного являють собою водень,  $(C_1-C_4)$ -алкіл,  $(C_3-C_4)$ -циклоалкіл,  $(C_1-C_2)$ -алкокси,  $(C_3-C_4)$ -циклоалкокси, монофторметил, дифторметил, трифторметил, дифторметокси, феніл, при цьому  $(C_1-C_4)$ -алкіл може бути заміщений метокси, н-бутокс, циклопропілом, циклобутокс та аж до двох разів заміщений фтором, при цьому метокси може бути заміщений циклопропілом, циклобутилом, трифторметилом, при цьому циклопропіл може бути заміщений монофторметилом, дифторметилом, трифторметилом, при цьому циклобутил може бути аж до двох разів заміщений фтором, при цьому н-бутокс може бути аж до двох разів заміщений фтором, при цьому  $(C_1-C_2)$ -алкокси може бути заміщений циклопропілом, циклобутилом, циклобутокс, трифторметилом, та при цьому циклопропіл та циклобутил може бути аж до двох разів заміщений фтором, при цьому  $(C_3-C_4)$ -циклоалкокси може бути аж до двох разів заміщений фтором, при цьому  $R_8$  або  $R'_8$  незалежно один від одного являють собою водень або фтор, при цьому  $R_9$  являє собою водень,  $(C_1-C_4)$ -алкіл,  $(C_1-C_2)$ -алкокси, метоксietил, фтор, хлор; n являє собою 0 або 1 та m являє собою 1 або 2, q являє собою 0 або 2, та їх солям, сольватам та сольватам солей.

Перевага надається в контексті представленого винаходу сполукам формули (I), в якій X являє собою S, N; Y являє собою N, S, O, при цьому, якщо x являє собою S, то Y являє собою N; Z являє собою C, O, при цьому, якщо x являє собою N та Y являє собою N, то Z являє собою O;  $R_1$  являє собою піридиніл, піразоліл, тіазоліл, тієніл, феніл, при цьому піридиніл може бути заміщений від 1 до 2 замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи з  $(C_1-C_2)$ -алкілу, фтору, хлору, трифторметилу, трифторметокси, при цьому піразоліл може бути заміщений від 1 до 2 замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи з  $(C_1-C_2)$ -алкілу, фтору, хлору, трифторметилу, при цьому тіазоліл може бути заміщений від 1 до 2 замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи з фтору, хлору, при цьому тієніл може бути заміщений від 1 до 2 замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи з фтору, хлору, при цьому феніл може бути заміщений від 1 до 2 замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи з  $(C_1-C_2)$ -алкілу,  $(C_3-C_4)$ -циклоалкілу, метокси, ціано, гідрокси, фтору, хлору, трифторметилу;  $R_2$  являє собою водень,  $(C_1-C_2)$ -алкіл, або разом з атомом вуглецю, до якого  $R_2$  є приєднаним, утворює циклопропільне кільце,  $R_3$  являє собою водень,  $(C_1-C_2)$ -алкіл;  $R_4$  являє собою водень,  $(C_1-C_2)$ -алкіл,  $(C_3-C_4)$ -циклоалкіл, трифторметил, бром, хлор, феніл; при цьому феніл може бути заміщений галогеном,  $R_5$  являє собою водень,  $(C_1-C_2)$ -алкіл, метокси, фтор;  $R_6$  являє собою групу формули a), b), c) або e),



при цьому \*\*\* позначає місце приєднання до сусіднього піперидинового кільця,  
 5 при цьому  $R_7$  або  $R'_7$  незалежно один від одного являють собою водень,  $(C_1-C_4)$ -алкіл,  $(C_3-C_4)$ -циклоалкіл,  $(C_1-C_2)$ -алкокси,  $(C_3-C_4)$ -циклоалкокси, монофторметил, дифторметил, трифторметил, дифформетокси, феніл,  
 при цьому  $(C_1-C_4)$ -алкіл може бути заміщений метокси, н-бутокс, циклопропілом, циклобутокс та аж до двох разів заміщений фтором,  
 10 при цьому метокси може бути заміщений циклопропілом, циклобутилом, трифторметилом, при цьому циклопропіл може бути заміщений монофторметилом, дифторметилом, трифторметилом,  
 при цьому циклобутил може бути аж до двох разів заміщений фтором,  
 при цьому н-бутокс може бути аж до двох разів заміщений фтором,  
 15 при цьому  $(C_1-C_2)$ -алкокси може бути заміщений циклопропілом, циклобутилом, циклобутокс, трифторметилом, та  
 при цьому циклопропіл та циклобутил може бути аж до двох разів заміщений фтором,  
 при цьому  $(C_3-C_4)$ -циклоалкокси може бути аж до двох разів заміщений фтором,  
 при цьому  $R_8$  або  $R'_8$  незалежно один від одного являють собою водень або фтор,  
 20 при цьому  $R_9$  являє собою водень,  $(C_1-C_4)$ -алкіл,  $(C_1-C_2)$ -алкокси, метоксietил, фтор, хлор;  $n$  являє собою 0 або 1 та  $m$  являє собою 1 або 2,  
 $q$  являє собою 0 або 2,  
 та їх солям, сольватам та сольватам солей.  
 25 В контексті представленого винаходу, перевага надається сполукам формули (I) в якій  
 X, Y та Z є вибраними таким чином, що ароматичне 5-членне кільце має структурну формулу h), i), j), k) або r),



при цьому \* позначає місце приєднання до карбонільної групи, та \*\* позначає місце приєднання до атома азоту сусіднього піперидинового кільця, та  
 35  $R_1$  являє собою піридиніл, піразоліл, тіазоліл, тієніл, феніл,  
 при цьому піридиніл може бути заміщений від 1 до 2 замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи з  $(C_1-C_2)$ -алкілу, фтору, хлору, трифторметилу, трифформетокси,

при цьому піразоліл може бути заміщений від 1 до 2 замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи з (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-алкілу, фтору, хлору, трифторметилу,

при цьому тіазоліл може бути заміщений хлором,

при цьому тієніл може бути заміщений фтором,

5 при цьому феніл може бути заміщений від 1 до 2 замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи з (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-алкілу, (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>)-циклоалкілу, метокси, ціано, гідрокси, фтору, хлору, трифторметилу;

R<sub>2</sub> являє собою водень, метил,

або

10 разом з атомом вуглецю, до якого R<sub>2</sub> є приєднаним, утворює циклопропільне кільце,

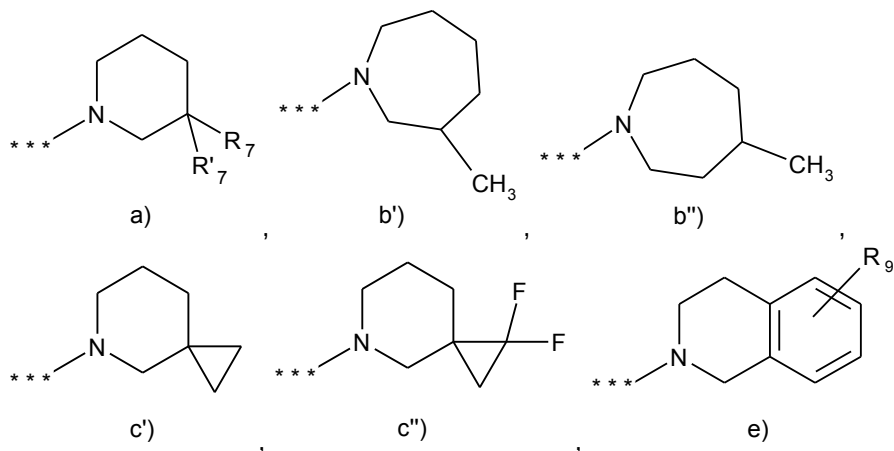
R<sub>3</sub> являє собою водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-алкіл;

R<sub>4</sub> являє собою водень, метил, етил, циклопропіл, трифторметил, бром, хлор, феніл;

при цьому феніл може бути заміщений хлором,

R<sub>5</sub> являє собою водень, фтор;

15 R<sub>6</sub> являє собою групу формули a), b'), b''), c'), c'') або e),



20 при цьому \*\*\* позначає місце приєднання до сусіднього піперидинового кільця,

при цьому R<sub>7</sub> або R'<sub>7</sub> незалежно один від одного являють собою водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>)-циклоалкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-алкокси, (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>)-циклоалкокси, монофторметил, дифторметил, трифторметил, дифторметокси, феніл,

при цьому (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл може бути заміщений метокси, н-бутокс, циклопропілом, циклобутокс та аж до двох разів заміщений фтором,

25 при цьому метокси може бути заміщений циклопропілом, циклобутилом, трифторметилом,

при цьому циклопропіл може бути заміщений монофторметилом, дифторметилом, трифторметилом,

при цьому циклобутил може бути аж до двох разів заміщений фтором,

30 при цьому н-бутокс може бути аж до двох разів заміщений фтором,

при цьому (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-алкокси може бути заміщений циклопропілом, циклобутилом, циклобутокс, трифторметилом, та

при цьому циклопропіл та циклобутил може бути аж до двох разів заміщений фтором,

при цьому (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>)-циклоалкокси може бути аж до двох разів заміщений фтором,

35 при цьому R<sub>9</sub> являє собою водень, метил, трет-бутил, метокси, метоксиметил, фтор, хлор;

n являє собою 0 або 1 та

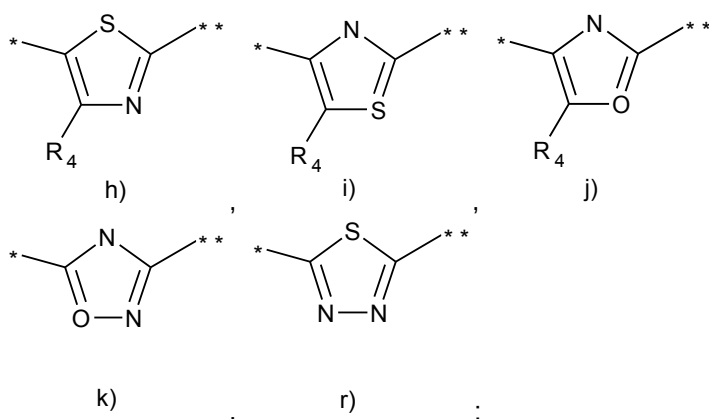
m являє собою 1 або 2,

та їх солям, сольватам та сольватам солей.

В контексті представленого винаходу, перевага надається сполукам формули (I),

40 в якій

X, Y та Z являє собою групу формули h), i), j), k) або (r),



при цьому \* позначає місце приєднання до карбонільної групи, та \*\* позначає місце приєднання до атома азоту сусіднього піперидинового кільця, та

R<sub>1</sub> являє собою піридиніл, піразоліл, тіазоліл, тієніл, феніл, при цьому піридиніл може бути заміщений від 1 до 2 замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи з (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-алкілу, фтору, хлору, трифторметилу, трифторметокси,

при цьому піразоліл може бути заміщений від 1 до 2 замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи з (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-алкілу, фтору, хлору, трифторметилу,

при цьому тіазоліл може бути заміщений хлором,

при цьому тієніл може бути заміщений фтором,

при цьому феніл може бути заміщений від 1 до 2 замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи з (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-алкілу, (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>)-циклоалкілу, метокси, ціано, гідрокси, фтору, хлору, трифторметилу;

R<sub>2</sub> являє собою водень, метил, або

разом з атомом вуглецю, до якого R<sub>2</sub> є приєднаним, утворює циклопропільне кільце,

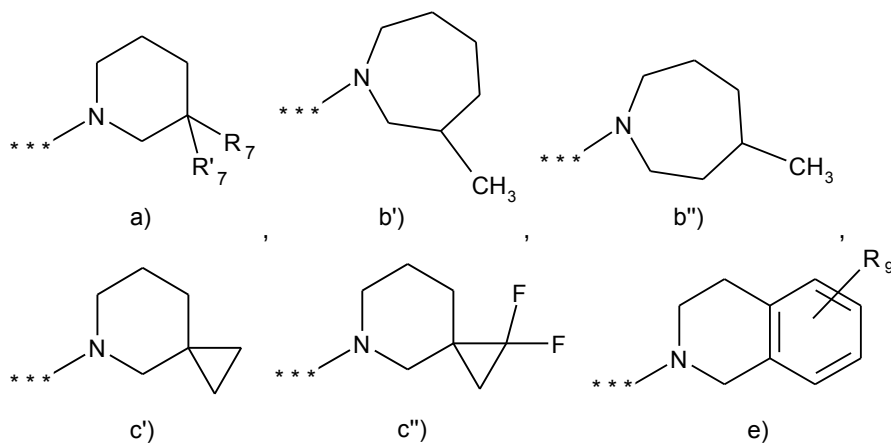
R<sub>3</sub> являє собою водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-алкіл;

R<sub>4</sub> являє собою водень, метил, етил, циклопропіл, трифторметил, бром, хлор, феніл;

при цьому феніл може бути заміщений хлором,

R<sub>5</sub> являє собою водень, фтор;

R<sub>6</sub> являє собою групу формули а), б'), б''), с'), с'') або е),



при цьому \*\*\* позначає місце приєднання до сусіднього піперидинового кільця,

при цьому R<sub>7</sub> або R'<sub>7</sub> незалежно один від одного являють собою водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>)-циклоалкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-алкокси, (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>)-циклоалкокси, монофторметил, дифторметил, трифторметил, дифторметокси, феніл,

при цьому (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл може бути заміщений метокси, н-бутокс, циклопропілом, циклобутокс та аж до двох разів заміщений фтором,

при цьому метокси може бути заміщений циклопропілом, циклобутилом, трифторметилом,

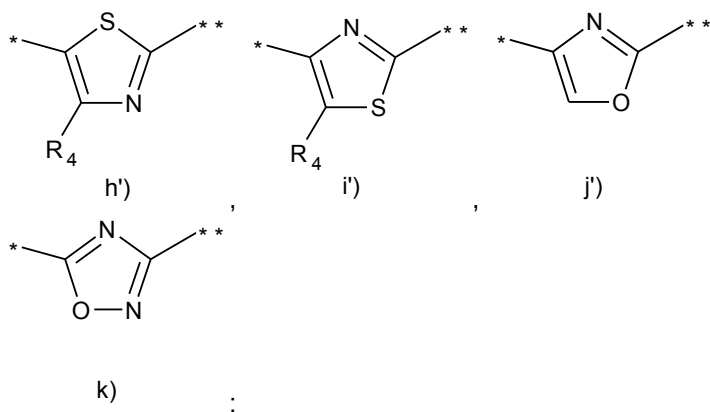
при цьому циклопропіл може бути заміщений монофторметилом, дифторметилом, трифторметилом,

при цьому циклобутил може бути аж до двох разів заміщений фтором,  
 при цьому н-бутокс може бути аж до двох разів заміщений фтором,  
 при цьому (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-алкокси може бути заміщений циклопропілом, циклобутилом,  
 циклобутокси, трифторметилом та

5 при цьому циклопропіл та циклобутил може бути аж до двох разів заміщений фтором,  
 при цьому (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>)-циклоалкокси може бути аж до двох разів заміщений фтором,  
 при цьому R<sub>9</sub> являє собою водень, метил, трет-бутил, метокси, метоксиметил, фтор, хлор;  
 n являє собою 0 або 1 та  
 m являє собою 1 або 2,  
 10 та їх солям, сольватам та сольватам солей.

В контексті представленого винаходу, перевага надається сполукам формули (I)  
 в якій

X, Y та Z є вибраними таким чином, що ароматичне 5-членне кільце має структурну  
 15 формулу h'), i'), j') або k),



R<sub>1</sub> являє собою піридиніл, 2-етилпіридиніл, 4,6-диметилпіридиніл, 3,5-дифторпіридиніл, 3-  
 20 фторпіридиніл, 4-трифторметилпіридиніл, 6-трифторметилпіридиніл, 5-хлор-3-фторпіридиніл, 3-  
 хлор-5-фторпіридиніл, 3-метилпіридиніл, 4-метилпіридиніл, 6-метилпіридиніл, 3-хлорпіридиніл,  
 5-хлорпіридиніл, 6-трифторметоксипіридиніл, феніл, 2-метилфеніл, 3-метилфеніл, 4-  
 метилфеніл, 3-метоксифеніл, 4-трифторметилфеніл, 2-хлорфеніл, 3-хлорфеніл, 4-хлорфеніл, 2-  
 25 фторфеніл, 3-фторфеніл, 4-фторфеніл, 3-гідроксифеніл, 2,5-дифторфеніл, 5-хлор-2-  
 гідроксифеніл, 5-фтор-2-метоксифеніл, 5-хлор-2-фторфеніл, 2-хлор-5-фторфеніл, 2-хлор-4-  
 фторфеніл, 3-ціано-4-фторфеніл, 2-циклопропілфеніл, 4-хлор-1-метил-1H-піразоліл, 5-хлор-1,3-  
 тіазоліл, 5-фтор-2-тієніл;

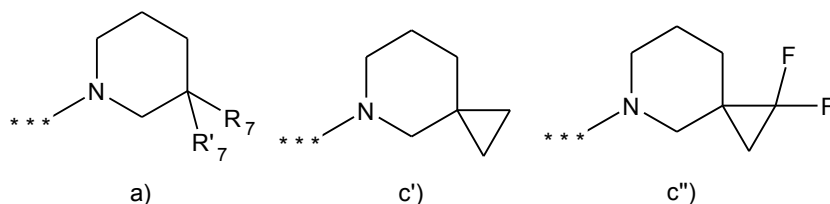
R<sub>2</sub> являє собою водень або метил;

R<sub>3</sub> являє собою водень, метил;

30 R<sub>4</sub> являє собою водень, етил, трифторметил;

R<sub>5</sub> являє собою водень, фтор;

R<sub>6</sub> являє собою групу формули a), c') або c'')



35 при цьому \*\*\* позначає місце приєднання до сусіднього піперидинового кільця,

при цьому R<sub>7</sub> та R'<sub>7</sub> незалежно один від одного являють собою водень, метил, етил, н-  
 пропіл, ізопропіл, трет-бутил, 2-фторетил, циклопропіл, циклобутил, циклопропілметил,  
 метокси, етокси, метоксиметил, монофторметил, дифторметил, трифторметил, дифторметокси,  
 40 3,3-дифторциклобутилметокси, циклобутилметокси, циклопропілметокси,  
 циклопропілметоксиметил, циклобутилоксиметил, 3-фторбутилоксиметил, 3,3-  
 дифторциклобутилметоксиметил, 2,2,2-трифторетокси, 2,2,2-трифторетоксиметил, 2,2-  
 дифторциклопропілметокси, циклобутилокси, 3,3-дифторциклобутилокси,

фторметилциклопропілметокси,  
трифторметилциклопропілметокси, фтор;

дифторметилциклопропілметокси,

n являє собою 0 або 1 та

m являє собою 1,

5 та їх солям, сольватам та сольватам солей.

Перевага надається в контексті представленого винаходу сполукам формули (I), в якій

X, Y та Z являють собою 1,3-тіазоліл, 1,3-оксазоліл, 1,2,4-оксадіазоліл;

10 R<sub>1</sub> являє собою піридиніл, 2-етилпіридиніл, 4,6-диметилпіридиніл, 3,5-дифторпіридиніл, 3-фторпіридиніл, 4-трифторметилпіридиніл, 6-трифторметилпіридиніл, 5-хлор-3-фторпіридиніл, 3-хлор-5-фторпіридиніл, 3-метилпіридиніл, 4-метилпіридиніл, 6-метилпіридиніл, 3-хлорпіридиніл, 5-хлорпіридиніл, 6-трифторметоксипіридиніл, феніл, 2-метилфеніл, 3-метилфеніл, 4-метилфеніл, 3-метоксифеніл, 4-трифторметилфеніл, 2-хлорфеніл, 3-хлорфеніл, 4-хлорфеніл, 2-фторфеніл, 3-фторфеніл, 4-фторфеніл, 3-гідроксифеніл, 2,5-дифторфеніл, 5-хлор-2-гідроксифеніл, 5-фтор-2-метоксифеніл, 5-хлор-2-фторфеніл, 2-хлор-5-фторфеніл, 2-хлор-4-фторфеніл, 3-ціано-4-фторфеніл, 2-циклопропілфеніл, 4-хлор-1-метил-1H-піразоліл, 5-хлор-1,3-тіазоліл, 5-фтор-2-тієніл;

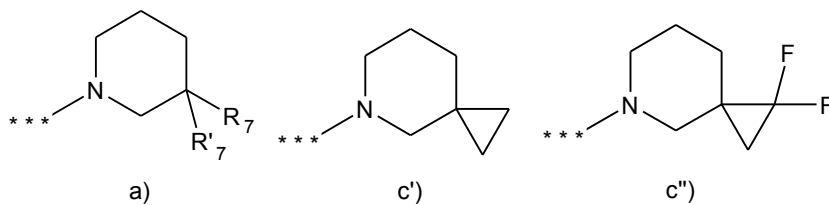
R<sub>2</sub> являє собою водень або метил;

R<sub>3</sub> являє собою водень, метил;

R<sub>4</sub> являє собою водень або метил, етил, трифторметил;

20 R<sub>5</sub> являє собою водень, фтор;

R<sub>6</sub> являє собою групу формули a), c') або c'')



25 при цьому \*\*\* позначає місце приєднання до сусіднього піперидинового кільця,

при цьому R<sub>7</sub> та R'<sub>7</sub> незалежно один від одного являють собою водень, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, трет-бутил, 2-фторетил, циклопропіл, циклобутил, циклопропілметил, метокси, етокси, метоксиметил, монофторметил, дифторметил, трифторметил, дифторметокси, 3,3-дифторциклобутилметокси, циклобутилметокси, циклопропілметокси, циклопропілметоксиметил, циклобутилоксиметил, 3-фторбутилоксиметил, 3,3-дифторциклобутилметоксиметил, 2,2,2-трифторетокси, 2,2,2-трифторетоксиметил, 2,2-дифторциклопропілметокси, циклобутилокси, 3,3-дифторциклобутилокси, фторметилциклопропілметокси, дифторметилциклопропілметокси, трифторметилциклопропілметокси, фтор;

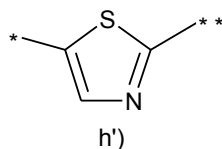
35 n являє собою 0 або 1 та

m являє собою 1,

та їх солям, сольватам та сольватам солей.

В контексті представленого винаходу, перевага надається сполукам формули (I), в якій

40 X, Y та Z є вибраними таким чином, що ароматичне 5-членне кільце має структурну формулу h')



45 R<sub>1</sub> являє собою піридиніл, 2-етилпіридиніл, 4,6-диметилпіридиніл, 3,5-дифторпіридиніл, 3-фторпіридиніл, 4-трифторметилпіридиніл, 6-трифторметилпіридиніл, 5-хлор-3-фторпіридиніл, 3-хлор-5-фторпіридиніл, 3-метилпіридиніл, 4-метилпіридиніл, 6-метилпіридиніл, 3-хлорпіридиніл, 5-хлорпіридиніл, 6-трифторметоксипіридиніл, феніл, 2-метилфеніл, 3-метилфеніл, 4-метилфеніл, 3-метоксифеніл, 4-трифторметилфеніл, 2-хлорфеніл, 3-хлорфеніл, 4-хлорфеніл, 2-фторфеніл, 3-фторфеніл, 4-фторфеніл, 3-гідроксифеніл, 2,5-дифторфеніл, 5-хлор-2-гідроксифеніл, 5-фтор-2-метоксифеніл, 5-хлор-2-фторфеніл, 2-хлор-5-фторфеніл, 2-хлор-4-

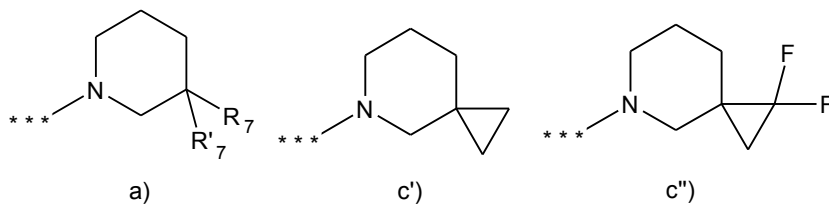
фторфеніл, 3-ціано-4-фторфеніл, 2-циклопропілфеніл, 4-хлор-1-метил-1Н-піразоліл, 5-хлор-1,3-тіазоліл, 5-фтор-2-тіеніл;

R<sub>2</sub> являє собою водень або метил;

R<sub>3</sub> являє собою водень;

5 R<sub>5</sub> являє собою водень, фтор;

R<sub>6</sub> являє собою групу формули а), с') або с'')



10 при цьому \*\*\* позначає місце приєднання до сусіднього піперидинового кільця,

при цьому R<sub>7</sub> та R'<sub>7</sub> незалежно один від одного являють собою водень, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, трет-бутил, 2-фторетил, циклопропіл, циклобутил, циклопропілметил, метокси, етокси, метоксиметил, монофторметил, дифторметил, трифторметил, дифторметокси, 3,3-дифторциклобутилметокси, циклобутилметокси, циклопропілметокси, циклопропілметоксиметил, циклобутилоксиметил, 3-фторбутилоксиметил, 3,3-дифторциклобутилметоксиметил, 2,2,2-трифторетокси, 2,2,2-трифторетоксиметил, 2,2-дифторциклопропілметокси, циклобутилокси, 3,3-дифторциклобутилокси, фторметилциклопропілметокси, дифторметилциклопропілметокси, трифторметилциклопропілметокси, фтор;

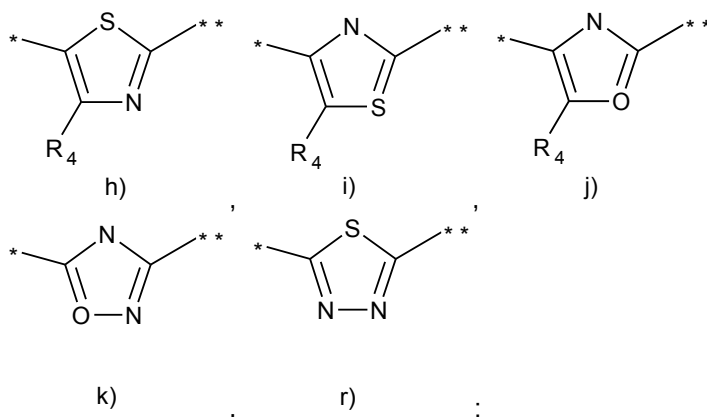
20 n являє собою 0 або 1 та

m являє собою 1,

та їх солям, сольватам та сольватам солей.

Конкретний варіант здійснення представленого винаходу стосується сполук формули (I), в якій

25 X, Y та Z є вибраними таким чином, що ароматичне 5-членне кільце має структурну формулу h), i), j), k) або r);



30

при цьому \* позначає місце приєднання до карбонільної групи, та \*\* позначає місце приєднання до атома азоту сусіднього піперидинового кільця, та

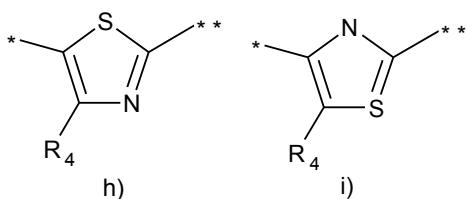
R<sub>4</sub> являє собою водень, метил, етил, циклопропіл, трифторметил, бром, хлор, феніл;

при цьому феніл може бути заміщений хлором,

35 та їх солей, сольватів та сольватів солей.

Конкретний переважний варіант здійснення представленого винаходу стосується сполук формули (I), в якій

X, Y та Z являє собою групу формули (h) або (i);

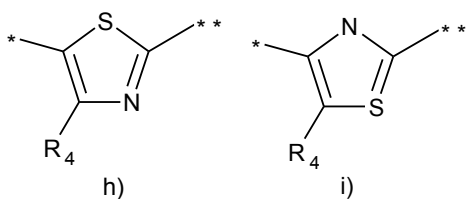


при цьому \* позначає місце приєднання до карбонільної групи, та \*\* позначає місце приєднання до атома азоту сусіднього піперидинового кільця, та

5 R<sub>4</sub> являє собою водень, метил, етил, циклопропіл, трифторметил, бром, хлор, феніл;  
при цьому феніл може бути заміщений хлором,  
та їх солей, сольватів та сольватів солей.

Конкретний переважний варіант здійснення представленого винаходу стосується сполук формули (I), в якій

10 X, Y та Z є вибраними таким чином, що ароматичне 5-членне кільце має структурну формулу (h) або i);

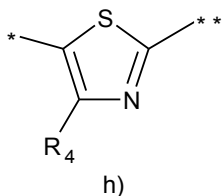


15 при цьому \* позначає місце приєднання до карбонільної групи, та \*\* позначає місце приєднання до атома азоту сусіднього піперидинового кільця, та

R<sub>4</sub> являє собою водень, метил, етил, циклопропіл, трифторметил, бром, хлор, феніл;  
при цьому феніл може бути заміщений хлором,  
та їх солей, сольватів та сольватів солей.

20 Дуже особливо переважний варіант здійснення представленого винаходу стосується сполук формули (I), в якій

X, Y та Z являє собою групу формули (h);

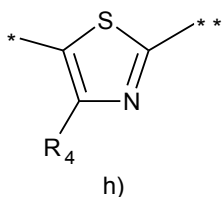


25 при цьому \* позначає місце приєднання до карбонільної групи, та \*\* позначає місце приєднання до атома азоту сусіднього піперидинового кільця, та

R<sub>4</sub> являє собою водень, метил, етил, трифторметил,  
та їх солей, сольватів та сольватів солей.

30 Дуже особливо переважний варіант здійснення представленого винаходу стосується сполук формули (I), в якій

X, Y та Z є вибраними таким чином, що ароматичне 5-членне кільце має структурну формулу h);

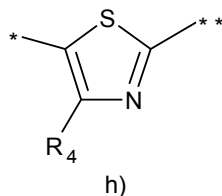


при цьому \* позначає місце приєднання до карбонільної групи, та \*\* позначає місце приєднання до атома азоту сусіднього піперидинового кільця, та

R<sub>4</sub> являє собою водень, метил, етил, трифторметил, та їх солей, сольватів та сольватів солей.

Дуже особливо переважний варіант здійснення представленого винаходу стосується сполук формули (I), в якій

- 5 X, Y та Z є вибраними таким чином, що ароматичне 5-членне кільце має структурну формулу h);



- 10 при цьому \* позначає місце приєднання до карбонільної групи, та \*\* позначає місце приєднання до атома азоту сусіднього піперидинового кільця, та

R<sub>4</sub> являє собою водень, та їх солей, сольватів та сольватів солей.

- 15 Конкретний варіант здійснення представленого винаходу стосується сполук формули (I), в якій

R<sub>1</sub> являє собою піридиніл, піразоліл, тіазоліл, тієніл, феніл;

при цьому піридиніл може бути заміщений від 1 до 2 замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи з (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-алкілу, фтору, хлору, трифторметилу, трифторметокси,

- 20 при цьому піразоліл може бути заміщений від 1 до 2 замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи з метилу, хлору,

при цьому тіазоліл може бути заміщений хлором,

при цьому тієніл може бути заміщений фтором,

при цьому феніл може бути заміщений від 1 до 2 замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи з (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-алкілу, (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>)-циклоалкілу, метокси, ціано, гідрокси, фтору, хлору,

- 25 трифторметилу;

та їх солей, сольватів та сольватів солей.

Конкретний переважний варіант здійснення представленого винаходу стосується сполук формули (I), в якій

R<sub>1</sub> являє собою піридиніл, феніл,

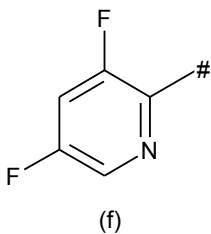
- 30 при цьому піридиніл може бути заміщений від 1 до 2 замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи з метилу, етилу, фтору, хлору, трифторметилу, трифторметокси,

при цьому феніл може бути заміщений від 1 до 2 замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи з метилу, циклопропілу, метокси, ціано, гідрокси, фтору, хлору, трифторметилу;

- 35 та їх солей, сольватів та сольватів солей.

Дуже особливо переважний варіант здійснення представленого винаходу стосується сполук формули (I), в якій

R<sub>1</sub> являє собою групу формули (f);



- 40

де # позначає місце приєднання до сусідньої  $-\text{[CHR}_2\text{]}_n\text{NR}_3\text{CO}-$  групи,

та їх солей, сольватів та сольватів солей.

Конкретний варіант здійснення представленого винаходу стосується сполук формули (I), в

- 45 якій

R<sub>2</sub> являє собою водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл;

при цьому (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл може бути аж до трьох разів заміщений галогеном,

або разом з атомом вуглецю, до якого R<sub>2</sub> є приєднаним, утворює (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>)-циклоалکیلне

кільце,

та їх солей, сольватів та сольватів солей.

Конкретний переважний варіант здійснення представленого винаходу стосується сполук формули (I), в якій

5  $R_2$  являє собою водень, метил, або разом з атомом вуглецю, до якого  $R_2$  є приєднаним, утворює циклопропільне кільце;

та їх солей, сольватів та сольватів солей.

Дуже особливо переважний варіант здійснення представленого винаходу стосується сполук формули (I), в якій

10  $R_2$  являє собою водень;

та їх солей, сольватів та сольватів солей.

Конкретний варіант здійснення представленого винаходу стосується сполук формули (I), в якій

$R_3$  являє собою водень,  $(C_1-C_4)$ -алкіл,

15 при цьому  $(C_1-C_4)$ -алкіл може бути аж до трьох разів заміщений галогеном,

та їх солей, сольватів та сольватів солей.

Конкретний переважний варіант здійснення представленого винаходу стосується сполук формули (I), в якій

$R_3$  являє собою водень, метил;

20 та їх солей, сольватів та сольватів солей.

Дуже особливо переважний варіант здійснення представленого винаходу стосується сполук формули (I), в якій

$R_3$  являє собою водень;

та їх солей, сольватів та сольватів солей.

25 Конкретний варіант здійснення представленого винаходу стосується сполук формули (I), в якій

$R_4$  являє собою водень, метил, етил, циклопропіл, трифторметил, бром, хлор, феніл;

при цьому феніл може бути заміщений хлором,

та їх солей, сольватів та сольватів солей.

30 Конкретний переважний варіант здійснення представленого винаходу стосується сполук формули (I), в якій

$R_4$  являє собою водень, метил, етил, трифторметил,

та їх солей, сольватів та сольватів солей.

Дуже особливо переважний варіант здійснення представленого винаходу стосується сполук формули (I), в якій

35  $R_4$  являє собою водень,

та їх солей, сольватів та сольватів солей.

Конкретний варіант здійснення представленого винаходу стосується сполук формули (I), в якій

40  $R_5$  являє собою водень,  $(C_1-C_4)$ -алкіл,  $(C_1-C_4)$ -алкокси, галоген,

та їх солей, сольватів та сольватів солей.

Конкретний переважний варіант здійснення представленого винаходу стосується сполук формули (I), в якій

$R_5$  являє собою водень, фтор,

45 та їх солей, сольватів та сольватів солей.

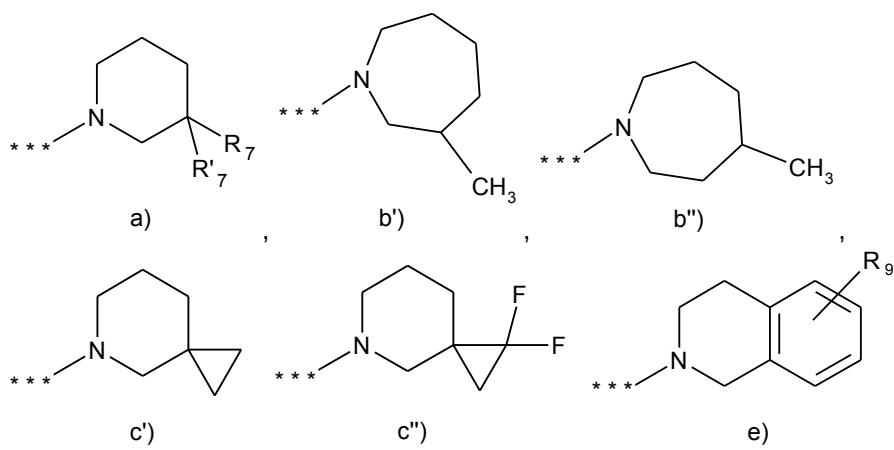
Дуже особливо переважний варіант здійснення представленого винаходу стосується сполук формули (I), в якій

$R_5$  являє собою водень,

та їх солей, сольватів та сольватів солей.

50 Конкретний варіант здійснення представленого винаходу стосується сполук формули (I), в якій

$R_6$  являє собою групу формули a), b'), b'') або c'), c'') або e),



при цьому \*\*\* позначає місце приєднання до сусіднього піперидинового кільця та

5  $R_7$  являє собою водень або метил,

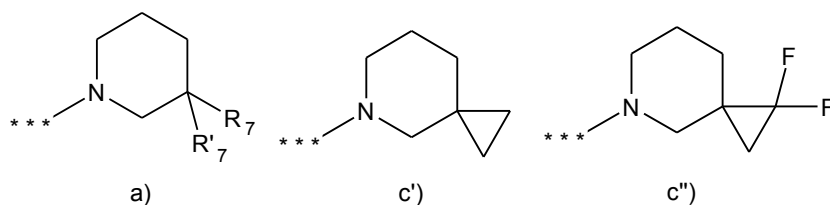
$R'_7$  являє собою водень, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, трет-бутил, 2-фторетил, циклопропіл, циклобутил, циклопропілметил, метокси, етокси, метоксиметил, монофторметил, дифторметил, трифторметил, диформетокси, 3,3-дифторциклобутилметокси, циклобутилметокси, циклопропілметокси, циклопропілметоксиметил, циклобутилоксиметил, 3-фторбутилоксиметил, 3,3-дифторциклобутилметоксиметил, 2,2,2-трифторетокси, 2,2,2-трифторетоксиметил, 2,2-дифторциклопропілметокси, циклобутилокси, 3,3-дифторциклобутилокси, фторметилциклопропілметокси, дифторметилциклопропілметокси, трифторметилциклопропілметокси, фтор,

$R_9$  являє собою водень, метил, трет-бутил, метокси, метоксиметил, фтор, хлор;

15 та їх солей, сольватів та сольватів солей.

Конкретний переважний варіант здійснення представленого винаходу стосується сполук формули (I), в якій

$R_6$  являє собою групу формули a), c') або c''),



при цьому \*\*\* позначає місце приєднання до сусіднього піперидинового кільця, та

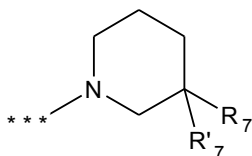
$R_7$  являє собою водень,

25  $R'_7$  являє собою водень, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, трет-бутил, 2-фторетил, циклопропіл, циклобутил, циклопропілметил, метокси, етокси, метоксиметил, монофторметил, дифторметил, трифторметил, диформетокси, 3,3-дифторциклобутилметокси, циклобутилметокси, циклопропілметокси, циклопропілметоксиметил, циклобутилоксиметил, 3-фторбутилоксиметил, 3,3-дифторциклобутилметоксиметил, 2,2,2-трифторетокси, 2,2,2-трифторетоксиметил, 2,2-дифторциклопропілметокси, циклобутилокси, 3,3-дифторциклобутилокси, фторметилциклопропілметокси, дифторметилциклопропілметокси, трифторметилциклопропілметокси, фтор,

30 та їх солей, сольватів та сольватів солей.

Дуже особливо переважний варіант здійснення представленого винаходу стосується сполук формули (I), в якій

35  $R_6$  являє собою групу формули a),



a)

при цьому \*\*\* позначає місце приєднання до сусіднього піперидинового кільця, та R<sub>7</sub> являє собою водень,

5 R<sub>7</sub> являє собою метил, етил, ізопропіл, пропіл, етокси, метоксиметил, монофторметил, дифторметил, трифторметил, 3,3-дифторциклобутилметокси, 2,2,2-трифторетоксиметил, циклопропілметил, 1-фторметилциклопропілметоксиметил, 1-дифторметилциклопропілметоксиметил, 1-трифторметилциклопропілметоксиметил, циклобутилметокси, циклопропілметокси, циклобутилоксиметил, циклопропілметоксиметил, 3,3-дифторциклобутилметоксиметил, 3-фторбутилоксиметил, 2,2-дифторциклопропілметокси, циклобутилокси, 3,3-дифторциклобутилокси, 2-фторетил, циклопропіл, циклобутил, 2-метоксіетил, трет-бутил,

та їх солей, сольватів та сольватів солей.

15 Конкретний варіант здійснення представленого винаходу стосується сполук формули (I), в якій

n являє собою 0 або 1,

та їх солей, сольватів та сольватів солей.

Конкретний переважний варіант здійснення представленого винаходу стосується сполук формули (I), в якій

20 n являє собою 1,

та їх солей, сольватів та сольватів солей.

Конкретний варіант здійснення представленого винаходу стосується сполук формули (I), в якій

25 m являє собою 1 або 2,

та їх солей, сольватів та сольватів солей.

Конкретний переважний варіант здійснення представленого винаходу стосується сполук формули (I), в якій

m являє собою 1,

та їх солей, сольватів та сольватів солей.

30 Конкретний варіант здійснення представленого винаходу стосується сполук формули (I), в якій

r являє собою 0, 1 або 2,

та їх солей, сольватів та сольватів солей.

35 Конкретний переважний варіант здійснення представленого винаходу стосується сполук формули (I), в якій

r являє собою 1.

Конкретний варіант здійснення представленого винаходу стосується сполук формули (I), в якій

q являє собою 0 або 2,

40 та їх солей, сольватів та сольватів солей.

Конкретний переважний варіант здійснення представленого винаходу стосується сполук формули (I), в якій

q являє собою 2,

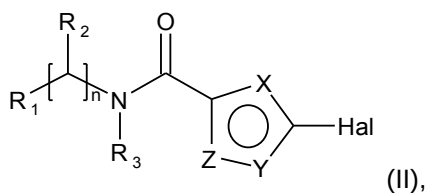
та їх солей, сольватів та сольватів солей.

45 Окремі визначення радикалів, зазначені у відповідних комбінаціях або переважних комбінаціях радикалів, незалежно від відповідних комбінацій зазначених радикалів, також замінюються, за бажанням, визначеннями радикалів інших комбінацій.

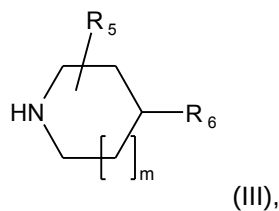
Дуже особлива перевага надається комбінаціям з двох або більше із вищезазначених переважних діапазонів.

50 Далі винахід передбачає спосіб одержання сполук формули (I) або їх солей, їх сольватів або сольватів їх солей, за яким

[A] сполуки формули (II)

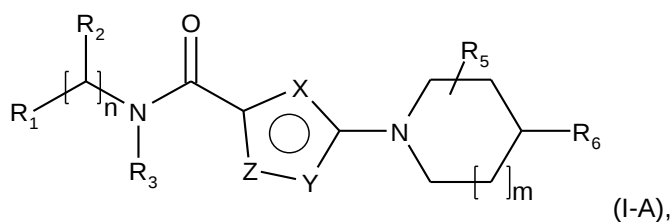


- в якій  
 X, Y, Z, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> та R<sub>4</sub> та n мають значення представлені вище,  
 5 Hal являє собою групу, яка відщеплюється, переважно хлор, бром, йод, або метилсульфоніл, взаємодіють в присутності основи зі сполуками формули (III)



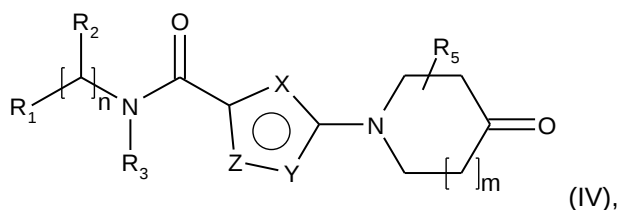
10

- в якій  
 R<sub>5</sub> та R<sub>6</sub> та m мають значення представлені вище,  
 з отриманням сполук формули (I-A)



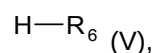
15

- або  
 [B] сполуки формули (IV)



20

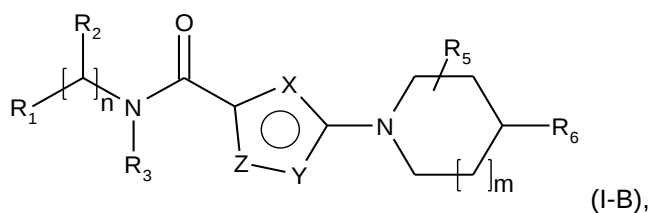
- в якій  
 X, Y, Z, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> та R<sub>5</sub> та n та m мають значення представлені вище,  
 25 взаємодіють зі сполуками формули (V)



25

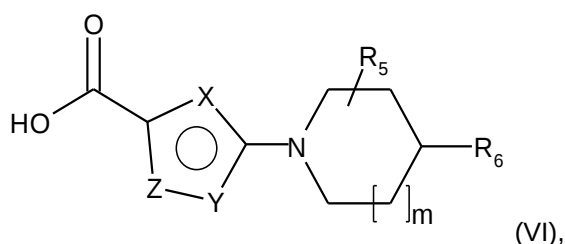
- в якій  
 R<sub>6</sub> має значення, наведені вище,  
 30 в присутності відновлюючого агента та необов'язково кислоти, переважно боргідридів лужних металів та оцтової кислоти, з отриманням сполук формули (I-B)

30



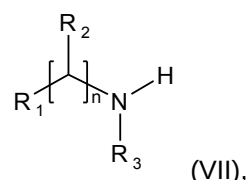
або  
[C] сполуки формули (VI)

5



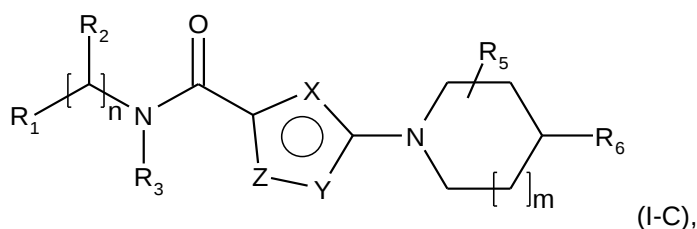
в якій  
X, Y, Z, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> та R<sub>6</sub> та n та m мають значення представлені вище,  
взаємодіють зі сполуками формули (VII)

10



в якій  
R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> та R<sub>3</sub> та n мають значення представлені вище,  
в присутності конденсуючого або активуючого агента, переважно сполука фосфору, з  
отриманням сполук формули (I-C)

15



20

та сполук формул (I-A), (I-B), (I-C), отриманих таким чином, необов'язково розділяють на їх енантіомери, та/або діастереомери, та/або необов'язково перетворюють з використанням відповідних (i) розчинників та/або (ii) кислот їх сольватів, солей та/або сольватів солей.

Реакція сполуки (II) зі сполукою (III) на стадії [A] способу для отримання сполуки (I-A) являє собою заміщення Hal-групи в сполуці (II) на атом азоту піперидинового кільця сполуки (III), де реакція, в залежності від реакційноздатності в окремому випадку, може здійснюватися, наприклад, шляхом нагрівання в розчиннику або диспергаторі.

25

Прийнятні основи для стадії [A] способу являють собою, зокрема, карбонати лужних металів, такі як натрію карбонат, калію карбонат або цезію карбонат, основу третинного аміну, таку як триетиламін, N,N-діізопропілетиламін, N-метилморфолін (NMM), N-метилпіперидин (NMP), піридин, 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундек-7-ен (DBU), 1,10-о-фенантролін або 4-N,N-диметиламінопіридин (DMAP). Основа, яка використовується, переважно являє собою натрію карбонат, калію карбонат або цезію карбонат. Додавання каталізатора алкілування, наприклад, літію броміду, натрію йодиду, калію йодиду, тетра-н-бутиламонію броміду, міді (I) йодиду або бензилтриетиламонію хлориду, може бути переважним.

30

35

Основа переважно використовується в еквімолярній кількості або в надлишку, як правило, в 1 - 5 разів, переважно в 5 разів, молярної кількості.

Крім того, реакція може також проходити з паладієвим каталізатором, використовуючи  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ , цезію карбонат, як допоміжну основу, та наступні ліганди: 1,1'-[1,1'-бінафталін]-2,2'-діілбіс[1,1-дифенілфосфін] або 1,1'-(9,9-диметил-9H-ксантен-4,5-дііл)біс[1,1-дифенілфосфін] (дивіться літературні джерела WO 2008052934 або WO 2015017305).

Прийнятні інертні розчинники для стадії [A] способом являють собою, наприклад, прості ефіри, такі як діетиловий ефір, діізопропіловий простий ефір, метил-трет-бутиловий простий ефір, тетрагідрофуран, 1,4-діоксан, 1,2-диметоксіетан або біс(2-метоксіетил)овий простий ефір, вуглеводні, такі як бензол, толуол, ксилол, пентан, гексан, гептан, циклогексан або фракції мінеральних олив, або диполлярні апротонні розчинники, такі як ацетон, метилетилкетон, ацетонітрил, N,N-диметилформамід (ДМФ), N,N-диметилацетамід (DMA), диметилсульфоксид (ДМСО), N,N'-диметилпропіленсечовина (DMPU) або N-метилпіролідінон (NMP). Можливим також є використовувати суміші таких розчинників. Перевага надається використанню ацетонітрилу або диметилформаміду.

Реакція (II) + (III)  $\rightarrow$  (I-A) як правило, проводиться в температурному діапазоні від 0 °C до +150 °C, переважно від +20 °C до +100 °C.

Реакція сполуки (IV) з (V) для отримання сполуки (I-B) на стадії [B] способом являє собою відновне амінування. Прийнятними відновлюючими агентами для відновного амінування є боргідриди лужних металів, загальноприйнятих для таких цілей, такі як натрію боргідрид, натрію ціаноборгідрид або натрію триацетоксиборгідрид; перевага надається використанню натрію триацетоксиборгідриду. Додавання кислоти, такої як оцтова кислота, зокрема, та/або дегідратуючого агента, наприклад, молекулярного сита або триметилортоформіату або триетилортоформіату, може бути переважним в даних реакціях.

Прийнятні розчинники для даних реакцій, зокрема, являють собою спирти, такі як метанол, етанол, н-пропанол або ізопропанол, прості ефіри, такі як діізопропіловий простий ефір, метил-трет-бутиловий простий ефір, тетрагідрофуран, 1,4-діоксан або 1,2-диметоксіетан, полярні апротонні розчинники, такі як ацетонітрил або N,N-диметилформамід (ДМФ) або суміші таких розчинників; перевага надається використанню тетрагідрофурану. Реакції, як правило, відбуваються в межах температурного діапазону від 0 °C до +50 °C.

Захисна група PG, яка використовується в сполуці (XI) або (XI'), може являти собою звичайну аміно-захисну групу, наприклад, трет-бутоксикарбоніл (Boc), бензилоксикарбоніл (Z) або (9H-флуорен-9-ілметокси)карбоніл (Fmoc); перевага надається використанню трет-бутоксикарбоніл (Boc). Видалення захисної групи на стадії способом відбувається за відомими способами. Таким чином, трет-бутоксикарбонільна група зазвичай відщеплюється шляхом обробки сильною кислотою, такою як хлороводнева, бромоводнева або трифтороцтова кислоти, в інертному до розчиннику, такому як діетиловий ефір, 1,4-діоксан, діхлорметан або оцтова кислота. У випадку бензилоксикарбонілу, як захисної групи, переважно видаляється гідрогенолізом в присутності відповідного паладієвого каталізатору, такого як, наприклад, паладій на активованому вугіллі. (9H-Флуорен-9-ілметокси)карбонільна група, як правило, відщеплюється з використанням аміної основи, такої як діетиламін або піперидин [дивіться, наприклад, T.W. Greene та P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, New York, 1999; P.J. Kocienski, Protecting Groups, 3<sup>rd</sup> edition, Thieme, 2005].

Стадія [B] способом (VI) + (VII)  $\rightarrow$  (I-C) [утворення амід] проводиться за відомим способом з використанням конденсуючих або активуючих агентів. Прийнятними такими агентами є, наприклад, карбодііміди, такі як N,N'-діетил-, N,N'-дипропіл-, N,N'-діізопропіл-, N,N'-дициклогексилкарбодіімід (DCC) або N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодііміду гідрохлорид (EDC), похідні фосгену, такі як N,N'-карбонілдіімідазол (CDI) або ізобутилхлорформіат, сполуки 1,2-оксазолію, такі як 2-етил-5-феніл-1,2-оксазолій-3-сульфат або 2-трет-бутил-5-метилізоксазолію-перхлорат, ациламіно-сполуки, такі як 2-етоксі-1-етоксикарбоніл-1,2-дигідрохінолін,  $\alpha$ -хлоренаміни, такі як 1-хлор-N,N,2-триметилпроп-1-ен-1-амін, похідні 1,3,5-триазуну, такі як 4-(4,6-диметокси-1,3,5-триазин-2-іл)-4-метилморфолінію хлорид, сполуки фосфору, такі як ангідрид н-пропанфосфонової кислоти (PPA, T3P®), діетиловий складний ефір ціанофосфонової кислоти, дифенілфосфорилазид (DPPA), біс-(2-оксо-3-оксазолідиніл)фосфорилхлорид, бензотриазол-1-ілокси-три(диметиламіно)фосфонію гексафторофосфат або бензотриазол-1-ілокси-три(піролідіно)фосфонію гексафторофосфат (PyBOP), або сполуки уронію, такі як О-(бензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію тетрафтороборат (TBTU), О-(1H-1-хлорбензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію тетрафтороборат (TCTU), О-(бензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфат (HBTU), О-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфат (HATU) або 2-(2-оксо-1-(2H)-піридил)-1,1,3,3-тетраметилуронію тетрафтороборат (TPTU), необов'язково в комбінації з додатковими допоміжними засобами, такими як 1-гідроксибензотриазол (HOBt) або N-гідроксисукцинімід

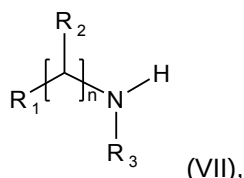
(HOSu), та прийнятні основи являють собою карбонати лужних металів, наприклад, натрію карбонат або калію карбонат, або основи третинного аміну, такі як триетиламін, N-метилморфолін (NMM), N-метилпіперидин (NMP), DIPEA, піридин або 4-N,N-диметиламінопіридин (DMAP). Конденсуючий агент або активуючий агент, який

5 використовується, переважно являє собою O-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфат (HATU) в комбінації з N,N-діізопропілетиламіном, як основою.

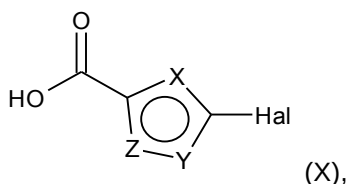
Прийнятні інертні розчинники для даних реакцій утворення амідів представляють собою, наприклад, простий ефіри, такі як діетиловий ефір, діізопропіловий простий ефір, метил-трет-бутиловий простий ефір, тетрагідрофуран, 1,4-діоксан, 1,2-диметоксіетан або біс(2-метоксіетил)овий простий ефір, вуглеводні такі як бензол, толуол, ксилол, пентан, гексан або циклогексан, галогеновані вуглеводні, такі як дихлорметан, трихлорметан, тетрахлорид вуглецю, 1,2-дихлоретан, трихлоретилен або хлорбензол, або полярні апротонні розчинники, такі як ацетон, метилетилкетон, етилацетат, ацетонітрил, бутиронітрил, піридин, диметилсульфоксид

10 (DMSO), N,N-диметилформамід (DMF), N,N'-диметилпропіленсечовина (DMPU) або N-метилпіролідінон (NMP); можливим також є використовувати суміші таких розчинників. Перевага надається використанню дихлорметану, 1,2-дихлоретану, тетрагідрофурану, N,N-диметилформаміду або суміші даних розчинників. Реакції, як правило, проводять в межах температурного діапазону від -20 °C до +60 °C, переважно від 0 °C до +40 °C.

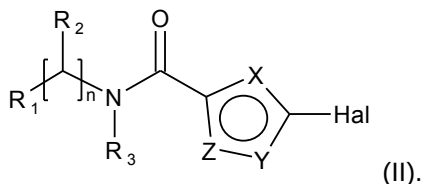
20 Зі свого боку, сполуки формули (II) можуть бути отримані за способами, відомими з літератури [утворення амідів] шляхом взаємодії з аміном (VII)



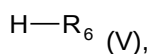
25 в якій  
R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> та R<sub>3</sub> та n мають значення представлені вище,  
під впливом конденсуючого або активуючого агента зі сполукою формули (X)



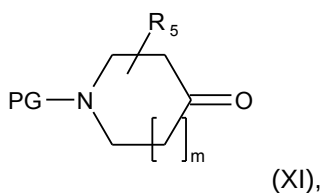
30 в якій  
X, Y, Z, R<sub>4</sub> та Hal мають значення представлені вище,  
з отриманням сполуки формули (II)



35 Сполуки формули (III) можуть бути отримані за способами відомими з літератури [відновне амінування] шляхом взаємодії з аміном (V)



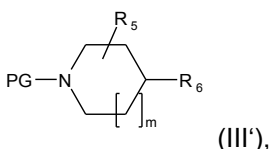
в якому  
R<sub>6</sub> має значення, наведені вище,  
із захищеною похідною піперидину формули (XI)



в якій

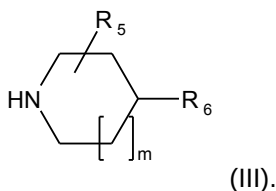
$R_5$  та  $m$  мають значення представлені вище, та

- 5 PG являє собою прийнятну аміно-захисну групу, переважно трет-бутоксикарбоніл, бензилоксикарбоніл або ((9H-флуорен-9-ілметокси)карбоніл з отриманням сполук формули (III')



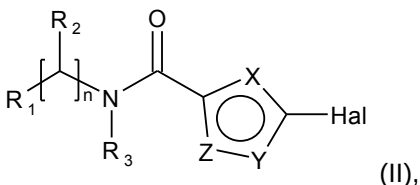
10

в яких PG та  $R_5$  та  $R_6$  та  $m$  мають значення представлені вище, з наступним видаленням захисної групи PG з отриманням сполуки формули (III)



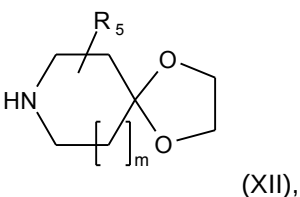
15

Сполуки формули (IV) можуть бути отримані за способом, відомим з літератури [алкілування], шляхом взаємодії сполук формули (II)



20

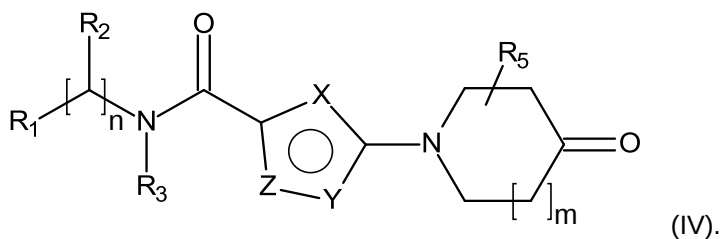
в якій X, Y, Z,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  та  $R_4$  та Hal та  $n$  мають значення представлені вище, в присутності основи зі сполуками формули (XII)



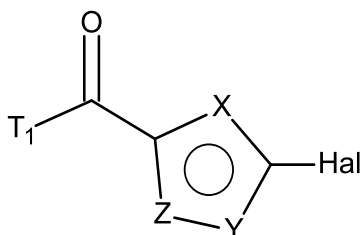
25

в якій  $R_5$  та  $m$  мають значення представлені вище,

з наступним розщепленням в кислотних умовах для отримання сполуки (IV)

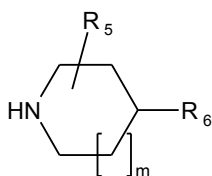


Зі свого боку, сполуки формули (VI) можуть бути отримані за способом відомими з літератури [алкілювання] шляхом взаємодії сполук формули (XIII)



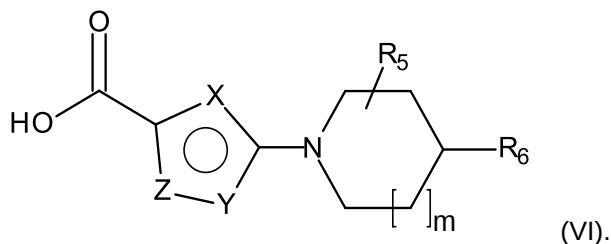
(XIII),

в якій X, Y, Z, R<sub>4</sub> та Hal мають значення представлені вище, та T<sub>1</sub> являє собою -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл, в присутності основи, зі сполуками формули (III)



(III),

в якій R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> та m мають значення представлені вище, та гідролізування в умовах, відомих з літератури з отриманням сполук формули (VI)



Гідроліз складноєфірної групи T<sub>1</sub> проводиться з використанням загальноприйнятих способів, шляхом обробки складних ефірів в інертних розчинниках з кислотами або основами, при цьому в останньому варіанті солі, які спочатку утворюються, перетворюються у вільні карбонові кислоти шляхом обробки кислотою. У випадку трет-бутилових складних ефірів, гідроліз складних ефірів переважно здійснюють з використанням кислот.

Прийнятні інертні розчинники для даних реакцій являють собою воду або органічні розчинники загальноприйняті для розщеплення складних ефірів. Вони переважно включають спирти, такі як метанол, етанол, н-пропанол, ізопропанол, н-бутанол або трет-бутанол, прості ефіри, такі як діетиловий ефір, тетрагідрофуран, 1,4-діоксан або 1,2-диметоксіетан, або інші розчинники, такі як дихлорметан, ацетон, метилетилкетон, N,N-диметилформамід або диметилсульфоксид. В рівній мірі можливим є використовувати суміші даних розчинників. У випадку основного гідролізу складних ефірів, перевага надається використанню суміші води з діоксаном, тетрагідрофураном, метанолом, етанолом та/або диметилформамідом. У випадку реакції з використанням трифтороцтової кислоти, перевага надається використанню

дихлорметану, та у випадку реакції з використанням гідрогенхлориду перевага надається використанню тетрагідрофурану, діетилового ефіру, діоксану або води.

Прийнятні основи представляють собою загальноприйняті неорганічні основи. Вони включають, зокрема, гідроксиди лужних металів або лужноземельних металів, такий як, наприклад, гідроксид літію, гідроксид натрію, гідроксид калію або гідроксид барію, або карбонати лужних металів або лужноземельних металів, такі як карбонат натрію, карбонат калію або карбонат кальцію. Перевага надається застосуванню літію гідроксиду, натрію гідроксиду або калію гідроксиду.

Прийнятні кислоти для гідролізу складного ефіру представляють собою, як правило, сірчану кислоту, гідрохлоридну/хлороводневу кислоту, гідробромідну/бромоводневу кислоту, фосфорну кислоту, оцтову кислоту, трифтороцтову кислоту, толуолсульфонову кислоту, метансульфонову кислоту або трифторметансульфонову кислоту або їх суміш за необхідності з додаванням води. Перевага надається хлороводневій або трифтороцтовій кислотам у випадку трет-бутилових складних ефірів, та хлороводневій кислоті у випадку метилових складних ефірів.

Гідроліз складного ефіру, як правило, проводиться в межах температурного діапазону від  $-20^{\circ}\text{C}$  до  $+120^{\circ}\text{C}$ , переважно при від  $0^{\circ}\text{C}$  до  $+80^{\circ}\text{C}$ .

Отримання сполук відповідно до винаходу може бути проілюстроване як приклад за наступною схемою реакції:

Схема 1

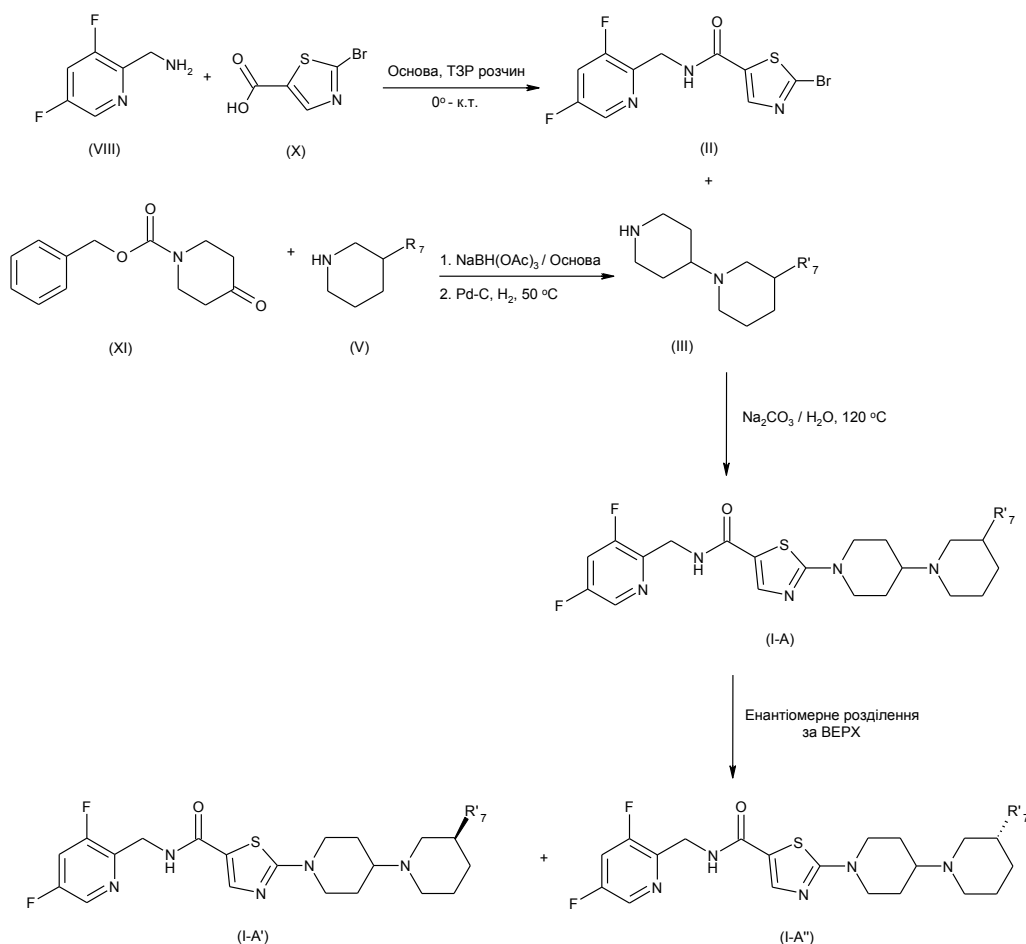


Схема 2

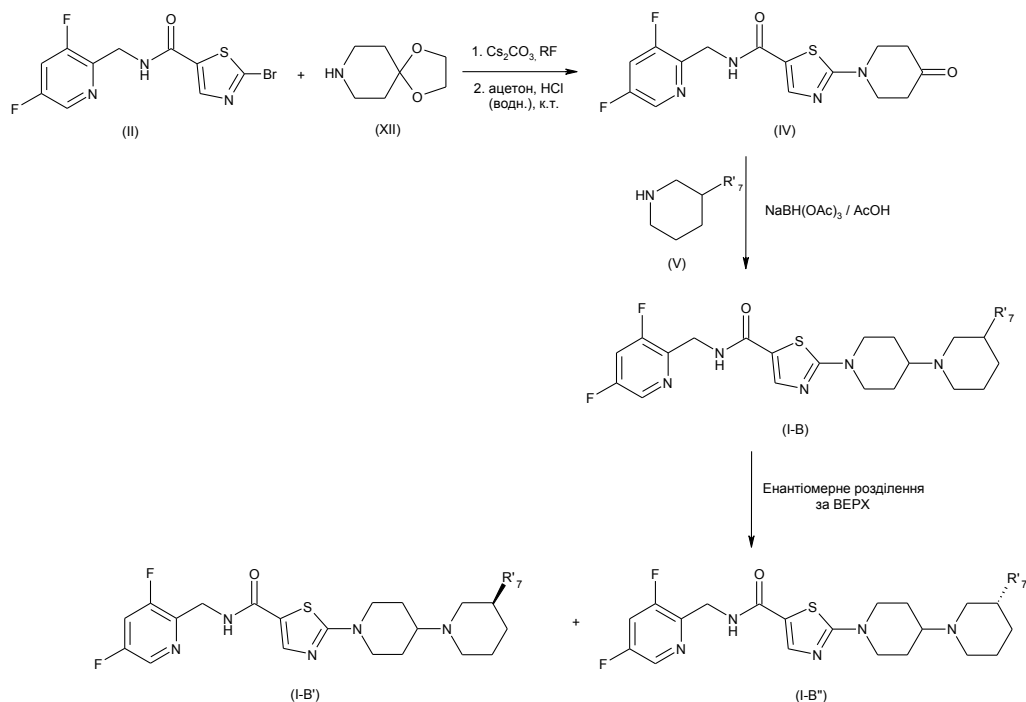
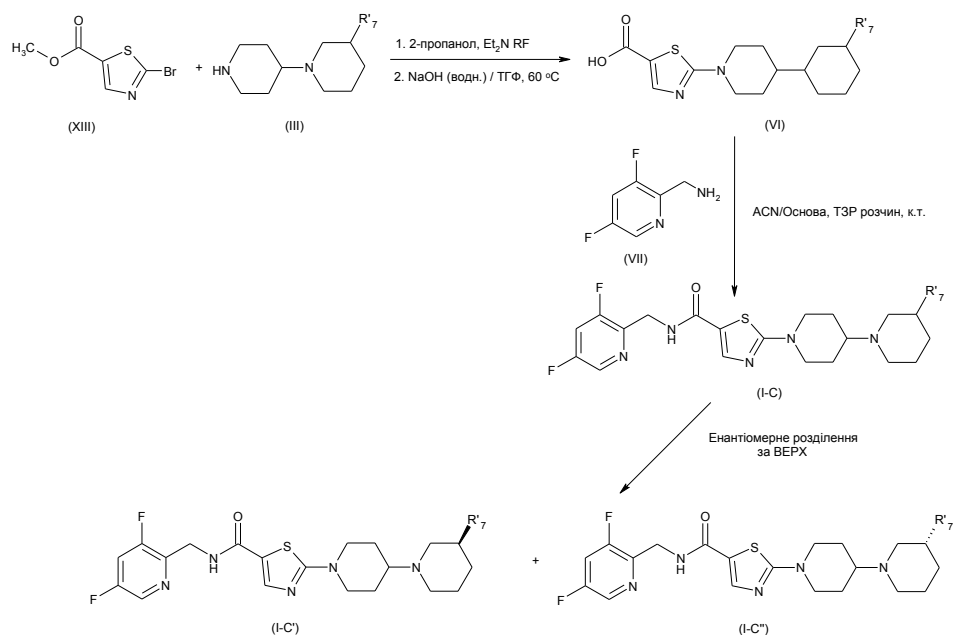


Схема 3



5

Сполуки за винаходом демонструють цінні фармакологічні властивості та можуть використовуватись для попередження та лікування захворювань у людей та тварин.

Сполуки відповідно до винаходу являють собою потенційні та селективні антагоністи  $\alpha_{2C}$ -адренергічного рецептора та, таким чином, є прийнятними для лікування та/або попередження розладів та патологічних процесів, зокрема тих, які спричиняються активацією або активованим  $\alpha_{2C}$ -адренергічним рецептором, та захворювань вторинних до пошкодження, пов'язаного з  $\alpha_{2C}$ -адренергічним рецептором.

Сполуки відповідно до винаходу використовуються в способі лікування та/або попередження утрудненого дихання, дисфагії, периферичних та серцево-судинних розладів та розладів периферичної та центральної нервової системи.

Сполуки відповідно до винаходу також використовуються в способі лікування та/або попередження утрудненого дихання, включаючи утруднене дихання, спричинене сном, такі як центральне та обструктивне апное уві сні, хропіння (первинне та обструктивне хропіння),

дисфагія, периферичних та серцево-судинних розладів, включаючи діабетичну мікроангіопатію, та розладів периферичної та центральної нервової системи, включаючи нейродегенеративні та нейрозапальні розлади.

В контексті представленого винаходу, вони включають зокрема розлади, такі як утруднене дихання та утруднене дихання, спричинене сном, такі як, *inter alia*, обструктивне апное уві сні (у дорослих та дітей), первинне хропіння, обструктивне хропіння (синдром опору верхніх дихальних шляхів, важке хропіння, синдром гіпнопное), центральне апное уві сні, дихання Чейна-Стокса, первинне апное уві сні в дитячому віці, явна подія, яка загрожує життю, центральне апное уві сні як результат застосування лікарського засобу або застосування інших речовин, синдром гіповентиляції при ожирінні, порушення центрального дихального центру, раптова смерть немовлят, синдром первинної альвеолярної гіповентиляції, післяопераційна гіпоксія та апное, м'язові респіраторні розлади, респіраторні розлади після тривалої вентиляції, респіраторні розлади під час адаптації у високогір'ї, гострі та хронічні легеневі захворювання з гіпоксією та гіперкапнією, пов'язана зі сном необструктивна альвеолярна гіповентиляція та вроджений синдром центральної альвеолярної гіповентиляції, та дисфагія.

Сполуки відповідно до винаходу переважно використовуються в способі лікування та/або попередження утрудненого дихання, включаючи утрудненого дихання, спричинені сном, такі як, *inter alia*, обструктивне апное уві сні (у дорослих та дітей), первинне хропіння, обструктивне хропіння (синдром опору верхніх дихальних шляхів, важке хропіння, синдром гіпнопное), центральне апное уві сні, дихання Чейна-Стокса, первинне апное уві сні в дитячому віці, явна подія, яка загрожує життю, центральне апное уві сні як результат застосування лікарського засобу або застосування інших речовин, синдром гіповентиляції при ожирінні, порушення центрального дихального центру, раптова смерть немовлят, синдром первинної альвеолярної гіповентиляції, післяопераційна гіпоксія та апное, м'язові респіраторні розлади, респіраторні розлади після тривалої вентиляції, респіраторні розлади під час адаптації у високогір'ї, гострі та хронічні легеневі захворювання з гіпоксією та гіперкапнією, пов'язана зі сном необструктивна альвеолярна гіповентиляція та вроджений синдром центральної альвеолярної гіповентиляції, та дисфагія.

В контексті представленого винаходу, периферичні та серцево-судинні розлади включають діабетичну мікроангіопатію, діабетичні виразки на кінцівках, зокрема, для сприяння загоєнню ран діабетичної виразки стопи, діабетичну серцеву недостатність, діабетичні коронарні мікросудинні серцеві розлади, тромбоемболічні розлади та ішемії, периферичні розлади кровообігу, феномен Рейно, системну склеродермію, синдром CREST, порушення мікроциркуляції та переміжну кульгавість.

Так само з перевагою, сполуки відповідно до винаходу використовуються в способі лікування та/або попередження периферичних та серцево-судинних розладів, включаючи діабетичну мікроангіопатію, діабетичні виразки на кінцівках, зокрема для сприяння загоєнню ран діабетичної виразки стопи, діабетичну серцеву недостатність, діабетичні коронарні мікросудинні серцеві розлади, тромбоемболічні розлади та ішемії, периферичні розлади кровообігу, феномен Рейно, системну склеродермію, синдром CREST, порушення мікроциркуляції та переміжну кульгавість.

Крім того, сполуки відповідно до винаходу можуть використовуватися в способі лікування та/або попередження розладів периферичної та центральної нервової системи, таких як деменція, депресія, шизофренія, синдром дефіциту уваги з або без гіперактивності (ADHS), синдром Туретта, посттравматичний стресовий розлад, obsесивно-компульсивний розлад, блефароспазм або інші вогнищеві дистонії, викликаний лікарськими засобами психоз, скронева епілепсія з психозом, панічний розлад, розлади, викликані зміною статевих гормонів, розсіяний склероз, хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона та хвороба Хантінгтона, захворювання Піка, захворювання Вільсона, прогресуючий надядерний парез, кортикобазальна дегенерація, тауопатія, фронтотемпоральна деменція та паркінсонізм хромосоми 17, багатосистемна атрофія, спиноцеребелярна атаксія, атрофія спинобульбарної мускулатури типу Кеннеді, атаксія Фрідрейха, дентаторубро-паллідудейна атрофія, аміотрофічний латеральний склероз, первинний латеральний склероз, спинальна м'язова атрофія, захворювання Крейтцфельда-Якоба та варіанти захворювання Крейтцфельда-Якоба, дитяча нейроаксональна дистрофія, нейродегенерація із відкладенням заліза в мозку, дегенерація фронтотемпоральної долі з системою убиквітин-протеасоми та сімейна енцефалопатія з включенням нейросерпину.

Сполуки відповідно до винаходу переважно використовуються в способі лікування та/або попередження розладів периферичної та центральної нервової системи, включаючи деменцію, депресію, шизофренію, синдром дефіциту уваги з або без гіперактивності (ADHS), синдром Туретта, посттравматичний стресовий розлад, obsесивно-компульсивний розлад,

блефароспазм або інші вогнищеві дистонії, викликаний лікарськими засобами психоз, скронева епілепсія з психозом, панічний розлад, розлади, викликані зміною статевих гормонів, розсіяний склероз, хворобу Альцгеймера, хворобу Паркінсона, хворобу Хантінгтона.

Сполуки відповідно до винаходу також використовуються в способі лікування та/або попередження розладів периферичної та центральної нервової системи, таких як деменція, депресія, шизофренія, синдром дефіциту уваги з або без гіперактивності (ADHS), синдром Туретта, посттравматичний стресовий розлад, obsесивно-компульсивний розлад, блефароспазм або інші вогнищеві дистонії, викликаний лікарськими засобами психоз, скронева епілепсія з психозом, панічний розлад, розлади, викликані зміною статевих гормонів, розсіяний склероз, хвороба Альцгеймера, Хвороба Паркінсона та хвороба Хантінгтона, захворювання Піка, захворювання Вільсона, прогресуючий надядерний парез, кортикобазальна дегенерація, тауопатія, фронтотемпоральна деменція та паркінсонізм хромосоми 17, багатосистемна атрофія, спиноцеребелярна атаксія, атрофія спинобульбарної мускулатури типу Кеннеді, атаксія Фрідрейха, дентаторубро-паллідудейна атрофія, аміотрофічний латеральний склероз, первинний латеральний склероз, спинальна м'язова атрофія, захворювання Крейтцфельда-Якоба та варіанти захворювання Крейтцфельда-Якоба, дитяча нейроаксональна дистрофія, нейродегенерація із відкладенням заліза в мозку, дегенерація фронтотемпоральної долі з системою убиквітин-протеасоми та сімейна енцефалопатія з включенням нейросерпину.

Сполуки за винаходом, крім того, є також прийнятними для лікування та/або попередження серцево-судинних розладів, таких як, наприклад, аритмії, передсердні та шлуночкові аритмії та порушення провідності, такі як, наприклад, атріовентрикулярні блокади I-III ступенів, надшлуночкова тахіаритмія, фібриляція передсердь, тріпотіння передсердь, фібриляція шлуночків, тріпотіння шлуночків, шлуночкова тахіаритмія, тахікардія Torsade de pointes, передсердна та шлуночкова екстрасистоли, атріовентрикулярні (AV-)екстрасистоли, синдром слабкості синусового вузла, непритомності, атріовентрикулярна (AV-)вузлова реентрі тахікардія, високий артеріальний тиск (гіпертонія), серцева недостатність, коронарне захворювання серця, стабільна та нестабільна стенокардія, ниркова гіпертензія, периферичні та серцево-судинні розлади, синдром Вольфа-Паркінсона-Уайта, гострий коронарний синдром (ACS), аутоімунні захворювання серця (перикардит, ендокардит, вальволіт, аортит, кардіоміопатія), кардіоміопатія боксера, аневризми, шок, такі як кардіогенний шок, септичний шок та анафілактичний шок, а також для лікування та/або попередження тромбоемболічних порушень та ішемій, таких як ішемія міокарда, інфаркт міокарда, інсульт, гіпертрофія серця, транзисторні та ішемічні напади, прееклампсія, запальні серцево-судинні захворювання, спазми коронарної артерії та периферичних артерій, набрякові утворення, такі як набряк легенів, набряк мозку, нирковий набряк або застійний набряк при серцевій недостатності, порушення периферичного кровообігу, реперфузійні травми, артеріальні та венозні тромбози, мікроальбумінурія, недостатність міокарда, ендотеліальна дисфункція, ураження мікросудин та макросудин (васкуліт), та також для попередження рестенозу, наприклад, після тромболітичної терапії, черезшкірних транслюмінальних ангіопластик (РТА), черезшкірних транслюмінальних коронарних ангіопластик (РТСА), трансплантації серця та обхідних операцій, легенева артеріальна гіпертензія (РАН) та інші форми легеневої гіпертензії (РН).

В контексті представленого винаходу, термін "серцева недостатність" охоплює як гострі та хронічні прояви серцевої недостатності, та також специфічні або споріднені форми захворювання, такі як гостра декомпенсована серцева недостатність, правостороння серцева недостатність, лівостороння серцева недостатність, глобальна недостатність, ішемічна кардіоміопатія, розширена кардіоміопатія, гіпертрофічна кардіоміопатія, ідіопатична кардіоміопатія, вроджені вади серця, вади серцевого клапана, пов'язана з вадами серцевого клапана серцева недостатність, стеноз мітрального клапана, недостатність мітрального клапана, стеноз аортального клапана, недостатність аортального клапана, стеноз тристулкового клапана, недостатність тристулкового клапана, стеноз легеневого клапана, недостатність легеневого клапана, комбіновані вади серцевого клапана, запалення серцевого м'яза (міокардит), хронічний міокардит, гострий міокардит, вірусний міокардит, діабетична серцева недостатність, алкогольна кардіоміопатія, порушення зберігання серця та діастолічна та систолічна серцева недостатність.

Сполуки за винаходом також можуть використовуватися для лікування та/або попередження астматичних захворювань різних ступенів тяжкості з переміжним або персистуючим перебігом (рефрактивна астма, бронхіальна астма, алергічна астма, внутрішня астма, зовнішня астма, спричинена медикаментами або пилом астма), різних форм бронхіту (хронічний бронхіт, інфекційний бронхіт, еозинофільний бронхіт), бронхоектазії, пневмонії, "легень фермера" та споріднених захворювань, кашлю та застудних захворювань (хронічного запального кашлю,

іатрогенного кашлю), запалень слизової оболонки носа (включаючи медикаментозний риніт, вазомоторний риніт та сезонний алергічний риніт, наприклад, сінову лихоманку) та поліпів.

Крім того, сполуки за винаходом є прийнятними для лікування та/або попередження захворювань нирок, зокрема, ниркової недостатності та гострого порушення функції нирок. В контексті представленого винаходу, терміни "ниркова недостатність" та "недостатність функції нирок" включають як гострі, так і хронічні їх прояви, а також основні або пов'язані з ними ниркові захворювання, такі як гіперперфузія нирок, внутрішньодіалітична гіпотензія, обструктивна уропатія, гломерулопатії, гломерулонефрит, гострий гломерулонефрит, гломерулосклероз, тубулоінтерстиціальні захворювання, нефропатичні захворювання, такі як первинне та вроджене захворювання нирок, нефрит, імунологічні захворювання нирок, такі як відторгнення трансплантатів нирок та спричинене імунним комплексом захворювання нирок, викликана токсичними речовинами нефропатія, викликана контрастними агентами нефропатія, діабетична та недіабетична нефропатія, пієлонефрит, кісти нирок, нефросклероз, гіпертензивний нефросклероз та нефротичний синдром, які діагностично можуть бути охарактеризовані, наприклад, аномальним зменшенням виділення креатиніну та/або води, аномальним підвищенням концентрації сечовини, азоту, калію та/або креатиніну в крові, зміненою активністю ниркових ферментів, таких як, наприклад, глутамілсинтетаза, зміненою осмолярністю або кількістю сечі, збільшеною мікроальбумінурією, макроальбумінурією, ураженням клубочків та артеріол, тубулярною дилатацією, гіперфосфатемією та/або необхідністю в діалізі. Представлений винахід включає також застосування сполук у відповідності з винаходом для лікування та/або попередження наслідків ниркової недостатності, таких як, наприклад, гіпертонія, набряк легень, серцева недостатність, уремія, анемія, порушення електролітного обміну (наприклад гіперкаліємія, гіпонатріємія) та порушення кісткового метаболізму та вуглеводного обміну.

Крім того, сполуки за винаходом є прийнятними для лікування та/або попередження розладів захворювань сечостатевої системи, таких як, наприклад, доброякісний синдром передміхурової залози (BPS), доброякісна гіперплазія передміхурової залози (BPH), доброякісне збільшення передміхурової залози (BPE), порушення спорожнення сечового міхура (BOO), синдроми нижніх сечовивідних шляхів (LUTS), нейрогенний гіперактивний сечовий міхур (OAB), нетримання сечі, наприклад, змішане нетримання сечі, позивне нетримання сечі, стресове нетримання сечі або перенаповнене нетримання сечі (MUI, UII, SUI, OUI), тазові болі, та також еректильна дисфункція та жіноча сексуальна дисфункція.

Сполуки за винаходом є, крім того, прийнятними для лікування та/або попередження запальних захворювань та аутоімунних захворювань, таких як, наприклад, ревматоїдні захворювання, запальні захворювання очей, сепсис (SIRS), хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), гострий респіраторний синдром (ARDS), гостра травма легенів (ALI), дефіцит альфа-1-антитрипсину (AATD), легенева емфізема (наприклад, легенева емфізема, викликана сигаретним димом), кістозний фіброз (CF), поліорганна недостатність (MODS, MOF), запальні захворювання нирок, хронічне запалення кишечника (IBD, хвороба Крона, виразковий коліт), панкреатит, перитоніт, цистит, уретрит, простатит, епідиміт, оофорит, сальпінгіт, вульвовагініт, та також для лікування та/або попередження фіброзних захворювань внутрішніх органів, таких як, наприклад, легені, серце, нирка, кістковий мозок та, зокрема, печінка, та також дерматологічних фіброзів та фіброзних захворювань ока. В контексті представленого винаходу, термін "фіброзні захворювання" включає, зокрема, розлади, такі як фіброз печінки, цироз печінки, легеневий фіброз, ендоміокардіальний фіброз, нефропатія, гломерулонефрит, інтерстиціальний фіброз нирок, фіброзне ураження внаслідок діабету, фіброз кісткового мозку, перитонеальний фіброз та подібні фіброзні захворювання, склеродермія, морфеа, келоїди, гіпертрофічні рубці, невуси, діабетична ретинопатія, проліферативна вітроретінопатія та захворювання сполучної тканини (наприклад, саркоїдоз). Сполуки за винаходом також можуть використовуватись для сприяння загоєнню ран, для боротьби з післяопераційними рубцями, наприклад, після хірургічної глаукоми та в косметичних цілях в процесах старіння або ороговіння шкіри.

Крім того, сполуки за винаходом є прийнятними для лікування та/або профілактики неопластичних розладів, таких як, наприклад, рак шкіри, рак молочної залози, рак легені, рак товстої кишки та рак передміхурової залози.

Крім того, сполуки за винаходом можуть використовуватись для лікування та/або попередження артеріосклерозу, порушення метаболізму ліпідів та дисліпідемії (гіполіпопротеїнемії, гіпертригліцеридемії, гіперліпідемії, комбінованої гіперліпідемії, гіперхолестеринемії, абеталіпопротеїнемії, ситостеролемії), ксантоматозу, захворювання Танжера, адипозитасу, ожиріння, метаболічних порушень (метаболічного синдрому,

гіперглікемії, інсулінозалежного діабету, неінсулінозалежного діабету, гестаційного діабету, гіперінсулінемії, резистентності до інсуліну, непереносимості глюкози та діабетичних наслідків, таких як ретинопатія, нефропатія та нейропатія), анемії, таких як гемолітична анемія, зокрема, гемоглобінопатія, така як серповидноклітинна анемія та таласемія, мегалобластичні анемії, анемії з дефіцитом заліза, гостра анемія при втраті крові, перколяційні анемії та апластичні анемії, шлунково-кишкових та черевних розладів (глоситу, гінгівіту, періодонтиту, езофагіту, еозинофільного гастроентериту, мастоцитозу, хвороби Крона, коліту, проктиту, свербіжу заднього проходу, діареї, целіакії, гепатиту, фіброзу печінки, цирозу печінки, панкреатиту та холециститу), захворювань центральної нервової системи та нейродегенеративних захворювань (інсульту, епілепсії, депресії), імунних захворювань, захворювань щитоподібної залози (гіпертиреоз), шкірних захворювань (псоріазу, акне, екземи, нейродерміту, численних форм дерматиту, кератиту, бульозу, васкуліту, целюліту, панікуліту, червоного вовчаку, еритеми, лімфоми, раку шкіри, синдрому солодкого, синдрому Вебер-Крістіаніна, утворення рубців, формування бородавок, обморожування), запальних очних захворювань (сакоїдозу, блефариту, кон'юнктивіту, іриту, увеїту, хороїдиту, офтальміту), вірусних захворювань (спричинених грипом, адено- та коронавірусами, такими як, наприклад, HPV, HCMV, ВІЛ, SARS), захворювань скелета та суглобів та також скелетних м'язів, запальних новоутворень артерій (різні форми артериту, такі як, наприклад, ендартерит, мезартерит, периартеріїт, панартерит, ревматоїдна артерія, деформаційна артерія, скронева артерія, черепна артерія, гігантацелюлярна артерія та гранулематозний артерит, а також синдром Гортон, синдром Чурга-Стросса та артрит Такайясу), синдром Мукла-Велла, захворювання Кікучі, поліхондрит, склеродермія та також інші запальні захворювання із запальними або імунологічними компонентами, такі як, наприклад, катаракта, кахексія, остеопороз, подагра, нетримання сечі, проказа, синдром Сезарі та паранеопластичний синдром, відповіді на відторгнення після трансплантації органів, та загоєння рани та ангіогенез, особливо при хронічних ранах.

Через їх профіль властивості сполуки відповідно до представленого винаходу переважно є прийнятними для лікування та/або попередження утрудненого дихання, включаючи утрудненого дихання, спричинене сном, таке як центральне та обструктивне апное уві сні, хропіння (первинне та обструктивне хропіння), дисфагія, периферичні та серцево-судинні розлади, включаючи діабетичну мікроангіопатію, та розлади периферичної та центральної нервової системи, включаючи нейродегенеративні та нейрозапальні розлади.

Зазначені вище, добре охарактеризовані захворювання у людей також можуть спостерігатись зі співставною етіологією у тварин-ссавців, та для їх лікування може застосовуватись сполука за представленим винаходом.

В контексті представленого винаходу включений термін "лікування" або "лікувати" охоплює гальмування, уповільнення, затримання, полегшення, ослаблення, обмеження, зменшення, пригнічення, витиснення або виліковування захворювання, стану, розладу, ураження або проблем зі здоров'ям, або розвитку, або прогресування таких станів та/або симптомів таких станів. Термін "терапія" слід розуміти в даному документі як синонім терміну "лікування".

Терміни "попередження", "профілактики" та "запобігання" використовуються синонімічно в контексті представленого винаходу та стосуються уникнення або зменшення ризику, набуття, зазнавання, перенесення або отримання захворювання, стану, розладу, ураження або проблем зі здоров'ям, або розвитку, або прогресування таких станів та/або симптомів таких станів.

Лікування або попередження захворювання, стану, розладу, ураження або проблем зі здоров'ям може бути частковим або повним.

Представлений винахід, таким чином, крім того, передбачає застосування сполук за винаходом для лікування та/або попередження захворювань, зокрема, вищезазначених захворювань.

Представлений винахід, крім того, передбачає застосування сполук за винаходом для виробництва лікарського засобу для лікування та/або попередження захворювань, зокрема, вищезазначених захворювань.

Представлений винахід крім того, передбачає лікарський засіб, який містить щонайменше одну зі сполук за винаходом для лікування та/або попередження захворювань, зокрема, вищезазначених захворювань.

Представлений винахід крім того, передбачає застосування сполук за винаходом в способі лікування та/або попередження захворювань, зокрема, вищезазначених захворювань.

Представлений винахід крім того, передбачає спосіб лікування та/або попередження захворювань, зокрема, вищезазначених захворювань, використовуючи ефективну кількість щонайменше однієї зі сполук за винаходом.

Сполуки за винаходом можуть використовуватись самостійно або, за необхідності, в

комбінації з однією або декількома іншими фармакологічно активними речовинами, за умови, що дана комбінація не призводить до небажаних та неприйнятних побічних ефектів. Представлений винахід, таким чином, крім того, передбачає лікарські засоби, які містять щонайменше одну зі сполук за винаходом та один або декілька додаткових активних інгредієнтів, зокрема, для лікування та/або попередження вищезазначених захворювань.

Переважні приклади активних інгредієнтів комбінації, прийнятних для даної мети, включають:

- блокатори TASK1-каналу та TASK3-каналу, такі як, наприклад та переважно, ті, які є розкритими в WO 2017/097792 A1, WO 2017/097671 A1, WO 2018/015196 A1, WO 2018/228907 A1, WO 2018/228909 A1;

- антагоністи рецептора P2 × 3, такі як, наприклад та переважно, гефаліксант;
- стимулятори дихання такі як, наприклад та переважно, теофілін, доксапрам, ніцетамід, кофеїн;

- психостимулюючі сполуки, такі як, наприклад та переважно, модафініл, армодафініл;

- амфітаміни та похідні амфітаміну, такі як, наприклад, та переважно, амфітамін, метамфітамін, метилфенідат;

- інгібітори зворотного захоплення серотоніну, такі як, наприклад, та переважно флуоксетин, пароксетин, циталопрам, есциталопрам, серталін, флувоксамін, тразодон;

- попередник серотоніну, такі як, наприклад та переважно, L-триптофан;

- селективний інгібітор зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну, такий як, наприклад та переважно, венлафаксин, дулоксетин;

- норадренергічні та специфічні серотонінергічні антидепресанти, такі як, наприклад та переважно, міртазапін;

- селективні інгібітори зворотного захоплення норадреналіну, такі як, наприклад та переважно, ребоксетин та ребоксетин;

- антагоністи мускаринового рецептора, такі як, наприклад та переважно, оксibuтинін;

- трициклічні антидепресанти, такі як, наприклад та переважно, амітриптилін, протриптилін, доксепін, триміпрамін, іміпрамін, кломіпрамін, дезипрамін;

- агоністи ГАМК, такі як, наприклад та переважно, баклофен;

- альфа-симпатоміметики, такі як, наприклад та переважно, ксилометазолін, оксиметазолін, фенілефрін, нафазолін, тетризолін, трамазолін;

- глюкокортикоїди, такі як, наприклад та переважно, флутиказон, будесонід, беклометазон, мометазон, тиксокортолу півалат, триамцинолону ацетонід;

- агоністи та антагоністи каннабіоїдних рецепторів;

- інгібітори карбоангідрази, такі як, наприклад та переважно, ацетазоламід, метазоламід та диклофенамід;

- антагоністи опіоїдних та бенздіазепінових рецепторів, такі як, наприклад та переважно, флумазенил, налоксон, налтрексон;

- інгібітори холінергестери, такі як, наприклад та переважно, неостигмін, піридостигмін, фізостигмін, донепезил, галантамін, ривастигмін;

- N-метил-D-аспартатні та глутаматні антагоністи, такі як, наприклад та переважно, амантадин, мемантин, сабелузол;

- агоністи нікотинних рецепторів;

- антагоністи лейкотриєнового рецептора, такі як, наприклад та переважно, монтелукаст, трипелукаст;

- антагоністи допамінового рецептора, такі як, наприклад та переважно, дромперідон, метоклопрамід, бензамід, бутирофенон, фенотіазин;

- знижуючі апетит засоби, такі як, наприклад та переважно, сибутрамін, топірамат, інгібітори ліпази, антагоністи каннабіоїдних рецепторів, фентермін;

- інгібітори протонного насосу, такі як, наприклад та переважно, пантопразол, омепразол, есомепразол, лансопразол, рабепразол;

- гіпотензивні активні сполуки, наприклад та переважно з групи з антагоністів кальцію, антагоністів ангіотензину AII, інгібіторів ACE, інгібіторів вазопептидази, антагоністів ендотеліну ендотеліну, інгібіторів реніну, блокаторів альфа-рецептора, блокаторів бета-рецептора, антагоністи мінералокортикоїдного рецептора та також діуретики;

- активні сполуки, які змінюють ліпідний метаболізм, наприклад та переважно, з групи з агоністів тиреоїдного рецептора, інгібіторів синтезу холестерину, таких як, наприклад та переважно, інгібітори редуктази HMG-CoA або інгібітори синтезу сквалену, інгібітори ACAT, інгібітори CETP, інгібітори MTP, PPAR-альфа, PPAR-гама та/або PPAR-дельта агоністи, інгібіторів абсорбції холестерину, інгібіторів ліпази, адсорбентів полімерних жовчних кислот, інгібіторів реабсорбції жовчних кислот та антагоністів ліпопротеїна(ІВ);

- азоорганічні нітрати та NO-донори, наприклад, нітропрурид натрію, нітрогліцерин, мононітрат ізосорбиду, динітрат ізосорбиду, молсидомін або SIN-1, та інгаляційний NO;

- сполуки, які інгібують розкладання циклічного гуанозинмонофосфата (сGMP) та/або циклічного аденозинмонофосфата (сAMP), наприклад, інгібітори фосфодіестерази (PDE) 1, 2, 3, 4 та/або 5, зокрема PDE 5-інгібітори, такі як сілденафіл, варденафіл, тадалафіл, уденафіл, дасантафіл, аванафіл, міроденафіл або лоденафіл;

- NO- та гем-незалежні активатори розчинної гуанілатциклази (sGC), такі як, зокрема, сполуки, описані в WO 01/19355, WO 01/19776, WO 01/19778, WO 01/19780, WO 02/070462 та WO 02/070510;

- NO-незалежні, але гем-залежні стимулятори розчинної гуанілатциклази (sGC), такі як, зокрема, ріоцигуат, та сполуки, описані в WO 00/06568, WO 00/06569, WO 02/42301, WO 03/095451, WO 2011/147809, WO 2012/004258, WO 2012/028647 та WO 2012/059549;

- сполуки, які впливають на енергетичний метаболізм серця, такі як, наприклад та переважно, етомоксир, дихлорацетат, ранолазин або триметазидин;

- антитромботичні агенти, наприклад та переважно з групи інгібіторів агрегації тромбоцитів, антикоагулянтів або профібринолітичних речовин;

- протиобструктивні агенти, такі як ті, які використовують, наприклад, для лікування хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) або бронхіальної астми, наприклад та переважно, з групи агоністів бета-адренергічного рецептора (бета-міметики), які вводяться інгаляційно або системно, та інгаляційних антимускаригенних речовин, які вводяться інгаляційно;

- протизапальні, імуномодуючі, імуносупресивні та/або цитотоксичні агенти, наприклад та переважно, з групи кортикостероїдів, які вводяться системно або інгаляційно, а також диметилфумарату, фінголімоду, глатирамерацетату, бета-інтерферону, наталізумабу, терифлуноміду, мітоксантрону, імуноглобулінів, ацетилцистеїну, монтелукасту, трипелукасту, азатіоприну, циклофосфаміду, гідроксикарбаміду, азитроміцину, IFN- $\gamma$ , пірфенідону або етанерсепту;

- сполуки, які інгібують каскад сигнальних трансдукцій, такі як, наприклад та переважно, з групи з інгібіторів кіназ, зокрема, із групи інгібіторів тирозинкінази та/або серин/треонінкінази, таких як, наприклад та переважно, нінтеданіб, дасатиніб, нілотиніб, босутиніб, регорафеніб, сорафеніб, сунітиніб, сидираніб, акситиніб, телатиніб, іматиніб, бриваніб, пазопаніб, ваталаніб, гефитиніб, ерлотиніб, лапатиніб, канертиніб, лестауртиніб, пелітиніб, семаксаніб або тандутиніб;

- аналоги простацикліну та агоністи IP-рецептор, такі як, наприклад та переважно, ілопрост, берапрост, трепростиніл, епопростенол або селексипаг;

- антагоністи ендотелінового рецептора, такі як, наприклад та переважно, босентан, дарусентан, амбрісентан або ситакссентан;

- сполуки, які інгібують людську нейтрофілеластазу (HNE), такі як, наприклад та переважно, сивелестат або DX-890 (Reltran);

- сполуки, які інгібують розкладання та модифікацію позаклітинного матриксу, такі як, наприклад та переважно інгібітори матриксних металлопротеаз (MMP), зокрема, інгібітори стромелізіну, колагеназ, желатиназ та агреканаз (в даному контексті зокрема MMP-1, MMP-3, MMP-8, MMP-9, MMP-10, MMP-11 та MMP-13) та металоеластази (MMP-12);

- сполуки, які блокують зв'язування серотоніну з його рецептором, наприклад та переважно антагоніст 5-HT<sub>2B</sub>-рецепторів, такий як PRX-08066;

- антагоніст факторів росту, цитокінів та хемокінів, наприклад та переважно, антагоніст TGF- $\beta$ , CTGF, IL-1, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-13 та інтегрини;

- сполуки, які інгібують Rho-кіназу, такі як наприклад та переважно фасудил, Y-27632, SLx-2119, BF-66851, BF-66852, BF-66853, KI-23095 або BA-1049; та/або

- антифібротичні агенти, такі як, наприклад та переважно пірфенідон, (LPA-1)-антагоніст лізофосфатидкислотного рецептора 1, CTGF-інгібітори, IL-4-антагоністи, IL-13-антагоністи, TGF- $\beta$ -антагоністи;

В конкретних переважних варіантах здійснення винаходу, сполуки за винаходом вводяться в комбінації з однією або декількома додатковими активними сполуками, вибраними з групи, яка складається з стимуляторів дихання, психостимулюючих сполук, інгібіторів зворотного захоплення серотоніну, норадреналіну, серотонінергічних та трициклічних антидепресантів, антагоністів P<sub>2X3</sub>, стимуляторів sGC, антагоністів мінералокортикоїдного рецептора, протизапальних лікарських засобів, імуномодуюючих лікарських засобів, імуносупресивних лікарських засобів та цитотоксичних лікарських засобів.

В переважному варіанті здійснення винаходу, сполуки за винаходом вводяться в комбінації

з агоністами бета-адренергічних рецепторів, таких як, наприклад та переважно, альбутерол, ізопротеренол, метапротеренол, тербуталін, фенотерол, формотерол, репротерол, сальбутамол або сальметерол.

В переважному варіанті здійснення винаходу, сполуки за винаходом вводяться в комбінації з з антихолінергенними речовинами, такими як, наприклад та переважно, іпратропіуму бромід, тіотропіуму бромід або окситропіуму бромід.

В переважному варіанті здійснення винаходу, сполуки за винаходом вводяться в комбінації з кортикостероїдами, такими як, наприклад та переважно, преднізон, преднізолон, метилпреднізолон, триамцинолон, дексаметазон, беклометазон, бетаметазон, флунізолід, будесонід або флутиказон.

Антитромботичні агенти переважно, як мається на увазі, означають сполуки із групи інгібіторів агрегації тромбоцитів, антикоагулянтів або профібринолітичних речовин.

В переважному варіанті здійснення винаходу, сполуки за винаходом вводяться в комбінації з інгібітором агрегації тромбоцитів, таким як, наприклад та переважно, аспірин, клопідогрель, тиклопідин або дипіридамо.

В переважному варіанті здійснення винаходу, сполуки за винаходом вводяться в комбінації з інгібітором тромбіну, таким як, наприклад та переважно, ксемелагатран, мелагатран, дабігатран, бівалирудин або клексан.

В переважному варіанті здійснення винаходу, сполуки за винаходом вводяться в комбінації з антагоністом GPIIb/IIIa, таким як, наприклад та переважно, тирофібан або абциксимаб.

В переважному варіанті здійснення винаходу, сполуки за винаходом вводяться в комбінації з інгібітором фактора Ха, таким як, наприклад та переважно, ривароксабан, апіксабан, фідексабан, разаксабан, фондапаринукс, ідрапаринукс, DU-176b, PMD-3112, YM-150, KFA-1982, EMD-503982, MCM-17, MLN-1021, DX 9065a, DPC 906, JTV 803, SSR-126512 або SSR-128428.

В переважному варіанті здійснення винаходу, сполуки за винаходом вводяться в комбінації з гепарином або з низькомолекулярною (LMW) похідною гепарину.

В переважному варіанті здійснення винаходу, сполуки за винаходом вводяться в комбінації з антагоністом вітаміну К, таким як, наприклад та переважно, кумарин.

Гіпотензивні агенти переважно, як мається на увазі, означають сполуки із групи антагоністів кальцію, антагоністів ангіотензину АII, інгібіторів АСЕ, антагоністів ендотеліну, інгібіторів реніну, блокаторів альфа-рецепторів, блокаторів бета-рецепторів, антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів, та діуретиків.

В переважному варіанті здійснення винаходу, сполуки за винаходом вводяться в комбінації з антагоністом кальцію, таким як, наприклад та переважно ніфедипін, амлодипін, верапаміл або дилтіазем.

В переважному варіанті здійснення винаходу, сполуки за винаходом вводяться в комбінації з блокатором альфа-1-рецепторів, таким як, наприклад, та з наданням переваги празосину.

В переважному варіанті здійснення винаходу, сполуки за винаходом вводяться в комбінації з блокатором бета-рецепторів, таким як, наприклад, та з наданням переваги пропранололу, атенололу, тимололу, піндололу, альпренололу, окспренололу, пенбутололу, бупранололу, метипранололу, надололу, мепіндололу, каразалола, соталола, метопрололу, бетаксололу, целіпрололу, бісопрололу, картеололу, есмололу, лабеталола, карведілолу, адапрололу, ландіололу, небівололу, епанололу або буциндололу.

В переважному варіанті здійснення винаходу, сполуки за винаходом вводяться в комбінації з антагоністом ангіотензину АII, таким як, наприклад, та з наданням переваги лосартану, кандесартану, валсартану, телмісартану або ембусартану.

В переважному варіанті здійснення винаходу, сполуки за винаходом вводяться в комбінації з інгібітором АСЕ, таким як, наприклад, та з наданням переваги еналаприлу, каптоприлу, лізиноприлу, раміприлу, делаприлу, фозиноприлу, хіноприлу, периндоприлу або трандоприлу.

В переважному варіанті здійснення винаходу, сполуки за винаходом вводяться в комбінації з антагоністом ендотеліну, таким як, наприклад, та з наданням переваги босентану, дарусентану, амбрисентану або ситаксентану.

В переважному варіанті здійснення винаходу, сполуки за винаходом вводяться в комбінації з інгібітором реніну, таким як, наприклад, та з наданням переваги аліскірену, SPP-600 або SPP-800.

В переважному варіанті здійснення винаходу, сполуки за винаходом вводяться в комбінації з антагоністом мінералокортикоїдного рецептора, таким як, наприклад, та з наданням переваги спіронолактону, еплеренону або фінеренону.

В переважному варіанті здійснення винаходу, сполуки за винаходом вводяться в комбінації з діуретиком, наприклад та переважно, фуросемідом, буметанідом, торасемідом,

бендофлуметіазидом, хлортіазидом, гідрохлортіазидом, гідрофлуметіазидом, метиклотіазидом, політіазидом, трихлорметіазидом, хлорталідоном, індапамідом, метолазоном, хінетазоном, ацетазоламідом, дихлорфенамідом, метазоламідом, гліцерином, ізосорбідом, манітом, амілоридом або триамтереном.

5 Модифікатори ліпідного метаболізму переважно, як мається на увазі, означають сполуки з групи інгібіторів CETP, агоністів тиреоїдного рецептора, інгібіторів синтезу холестерину, таких як інгібітори редуктази HMG-CoA або інгібітори синтезу сквалену, інгібіторів ACAT, інгібіторів MTP, PPAR-альфа, PPAR-гама та/або PPAR-дельта агоністів, інгібіторів абсорбції холестерину, адсорбентів полімерних жовчних кислот, інгібіторів реабсорбції жовчних кислот, інгібіторів ліпази та антагоністів ліпопротеїна(ів).

10 В переважному варіанті здійснення винаходу, сполуки за винаходом вводяться в комбінації з інгібітором CETP, таким як, наприклад, та з наданням переваги торцетрапібу (CP-529 414), JJT-705 або вакцині CETP (Avant).

15 В переважному варіанті здійснення винаходу, сполуки за винаходом вводяться в комбінації з агоністами тиреоїдного рецептора, такими як, наприклад, та з наданням переваги D-тироксину, 3,5,3'-трийодотироніну (T3), CGS 23425 або акситирому (CGS 26214).

20 В переважному варіанті здійснення винаходу, сполуки за винаходом вводяться в комбінації з інгібітором редуктази HMG-CoA з класу статинів, таким як, наприклад та переважно, ловастатин, симвастатин, правастатин, флувастатин, аторвастатин, розувастатин або питавастатин.

В переважному варіанті здійснення винаходу, сполуки за винаходом вводяться в комбінації з інгібітором синтезу сквалену, таким як, наприклад, та з наданням переваги BMS-188494 або TAK-475.

25 В переважному варіанті здійснення винаходу, сполуки за винаходом вводяться в комбінації з інгібітором ACAT, таким як, наприклад, та з наданням переваги авасимібу, мелинаміду, пактимібу, ефлюцимібу або SMP-797.

В переважному варіанті здійснення винаходу, сполуки за винаходом вводяться в комбінації з інгібітором MTP, таким як, наприклад, та з наданням переваги імплітапіду, BMS-201038, R-103757 або JTT-130.

30 В переважному варіанті здійснення винаходу, сполуки за винаходом вводяться в комбінації з PPAR-гама-агоністом, таким як, наприклад, та з наданням переваги піоглітазону або розиглітазону.

В переважному варіанті здійснення винаходу, сполуки за винаходом вводяться в комбінації з PPAR-дельта-агоністом, таким як, наприклад, та з наданням переваги GW 501516 або BAY 68-5042.

35 В переважному варіанті здійснення винаходу, сполуки за винаходом вводяться в комбінації з з інгібітором абсорбції холестерину, таким як, наприклад, та з наданням переваги езетимібу, тиквезиду або памаквезиду.

40 В переважному варіанті здійснення винаходу, сполуки за винаходом вводяться в комбінації з інгібітором ліпази, таким як, наприклад, та з наданням переваги орлістату.

В переважному варіанті здійснення винаходу, сполуки за винаходом вводяться в комбінації з полімерним адсорбентом жовчних кислот, таким як, наприклад, та з наданням переваги холестираміну, колестиполу, колесольваму, холестагелю або колестиміду.

45 В переважному варіанті здійснення винаходу, сполуки за винаходом вводяться в комбінації з з інгібітором реабсорбції жовчних кислот, таким як, наприклад, та з наданням переваги інгібіторам ASBT (= IBAT), наприклад, AZD-7806, S-8921, AK-105, BARI-1741, SC-435 або SC-635.

В переважному варіанті здійснення винаходу, сполуки за винаходом вводяться в комбінації з антагоністом ліпопротеїна(ів), таким як, наприклад, та з наданням переваги, гемкабену кальцію (CI-1027) або нікотиновій кислоті.

50 Особлива перевага надається дана комбінаціям сполук за винаходом з однією або декількома додатковими активними сполуками, вибраними з групи з стимуляторів дихання, психостимулюючих сполук, інгібіторів зворотного захоплення серотоніну, норадреналіну, серотонінергічних та трициклічних антидепресантів, sGC-стимуляторів, антагоністів мінералокортикоїдного рецептора, протизапальних лікарських засобів, імуномодулюючих лікарських засобів, імуносупресивних лікарських засобів та цитотоксичних лікарських засобів.

За необхідності, сполуки за винаходом можуть використовуватись в комбінації з одним або декількома іншими медичними засобами, за умови, що дана комбінація не призводить до небажаних та неприйнятних побічних ефектів. Переважні приклади медичних засобів, які є прийнятними для даної мети включають:

- прилад для вентиляції з позитивним тиском дихальних шляхів, такий як, наприклад та переважно, прилад CPAP (позитивного постійного тиску в дихальних шляхах), прилад BiPAP (двофазної вентиляції з позитивним тиском в дихальних шляхах) та прилад IPPV (переміжної вентиляції з позитивним тиском);

- 5 - нейростимулятори підязикового нерва - Nervus hypoglossus;
- внутрішньооральні засоби, такі як, наприклад та переважно, виступаючі вперед брекетти;
- назальний клапан односторонньої дії;
- назальні стенти.

Представлений винахід крім того, передбачає лікарські засоби, які містять щонайменше одну сполуку за винаходом, як правило, разом з одним або декількома інертними, нетоксичними, фармацевтично прийнятними ексципієнтами, а також їх застосування для цілей зазначених вище.

Сполуки за винаходом можуть діяти системно та/або місцево. Для даної мети вони можуть застосовуватися прийнятним способом, наприклад, пероральним, парентеральним, легеневим, назальним, фарингальним, сублінгвальним, лінгвальним, букальним, ректальним, дермальним, трансдермальним, очним, у вухо або як імплант або стент.

Сполуки за винаходом можуть вводитись в формах введення, прийнятних для даних способів введення.

Прийнятними формами введення для перорального введення є ті, які працюють відповідно до попереднього рівня техніки та вивільняють сполуки за винаходом швидко та/або модифікованим способом, та які містять сполуки за винаходом в кристалічній, та/або аморфній, та/або до розчиненій формі, такі як, наприклад, таблетки (таблетки без покриття або таблетки з покриттям, наприклад, покриттям стійким до шлункового соку, або покриттям з уповільнене розчинення або нерозчинним покриттям, яке контролює вивільнення сполуки за винаходом), таблетки або плівки/пастилки, які швидко розпадаються в ротовій порожнині, плівки/ліофілізати, капсули (наприклад, тверді або м'які желатинові капсули), покриті цукром таблетки, гранули, пелети, порошки, емульсії, суспензії, аерозолі або розчини.

Парентеральне введення може бути здійснене в обхід стадії абсорбції (наприклад, відбувається внутрішньовенно, внутрішньоартеріально, внутрішньосерцево, інтраспинально або внутрішньом'язово) або з включенням абсорбції (наприклад, відбувається інгаляційно, внутрішньом'язово, підшкірно, внутрішньошкірно, крізшкірно або внутрішньочеревно). Форми введення, які є прийнятними для парентерального введення, включають, серед іншого, препарати для ін'єкцій та інфузій у формі до розчинув, суспензій, емульсій, ліофілізатів або стерильних порошоків.

Для інших шляхів введення прийнятні приклади являють собою інгаляційні лікарські форми (включаючи порошоків інгалятори, небулайзери, дозовані аерозолі), назальні краплі, розчини або спреї, спреї для горла таблетки, плівки/вафлі або капсули для лінгвального, сублінгвального або буккального введення; супозиторії; вушні або очні препарати, вагінальні капсули, водні суспензії (лосьйони, взбовтані суміші), ліпофільні суспензії, мазі, креми, трансдермальні терапевтичні системи (такі як, наприклад, пластирі), молочко, пасти, піни, порошки-присипки, імпланти або стенти.

Перевага надається пероральному, парентеральному та місцевому введенню, зокрема, пероральному, внутрішньовенному, інтраназальному та фарингальному застосуванню.

Сполуки за винаходом можуть бути перетворені у зазначені форми введення. Це може бути досягнуто за відомим способом per se шляхом змішування з інертними, нетоксичними, фармацевтично прийнятними допоміжними речовинами. Дані допоміжні речовини включають, серед іншого, носії (наприклад, мікрокристалічну целюлозу, лактозу, манітол), розчинники (наприклад, рідкі поліетиленгліколи), емульгатори та диспергуючі або зволожуючі агенти (наприклад, натрію додецилсульфат, поліоксисорбітану олеат), зв'язуючі речовини (наприклад, полівінілпіролідон), синтетичні та природні полімери (наприклад, альбумін), стабілізатори (наприклад, антиоксиданти, наприклад, аскорбінова кислота), барвники (наприклад, неорганічні пігменти, наприклад оксиди заліза) та коректори смаку та/або запаху.

Загалом, як було виявлено, переважним є, у випадку парентерального застосування, вводити в кількості приблизно від 0,001 до 1 мг/кг, переважно приблизно від 0,01 до 0,5 мг/кг маси тіла, для досягнення ефективних результатів. У випадку перорального застосування дозування становить приблизно від 0,01 до 100 мг/кг, переважно приблизно від 0,01 до 20 мг/кг та найбільш переважно від 0,1 до 10 мг/кг маси тіла. У випадку внутрішньолегеневого застосування, кількість зазвичай становить приблизно від 0,1 до 50 мг на інгаляцію.

Незважаючи на це, в деяких випадках може знадобитися відхилення від встановлених кількостей, та, зокрема, в залежності від маси тіла, способу введення, індивідуальної реакції на

активний інгредієнт, природи препарату та часу, коли або інтервалу, протягом якого відбувається введення. Таким чином, в деяких випадках може виявитися достатнім введення меншої кількості, ніж зазначена вище мінімально допустима кількість, в той час як в інших випадках доводиться перевищувати зазначене вище обмеження. У випадку застосування

5

більшої кількості може виявитися доцільним розділення загальної дози на декілька окремих прийомів протягом доби.

Робочі приклади, які наводяться нижче, ілюструють винахід. Винахід не обмежується даними прикладами.

А. Приклади

10

Скорочення та абривіатури:

|           |                                                                       |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------|
| абс.      | абсолютний                                                            |
| Ас        | ацетил                                                                |
| водн.     | водний, водний розчин                                                 |
| Вос       | трет-бутоксикарбоніл                                                  |
| ш.        | широкий (в сигналі ЯМР)                                               |
| Пр.       | приклад                                                               |
| Вu        | бутил                                                                 |
| с         | концентрація                                                          |
| cat.      | каталітичний                                                          |
| СІ        | хімічна іонізація (в МС)                                              |
| д         | дублет (в ЯМР)                                                        |
| д.        | день(дні)                                                             |
| ДСІ       | пряма хімічна іонізація (в МС)                                        |
| дд        | дублет дублетів (в ЯМР)                                               |
| diamix    | діастереомерна суміш                                                  |
| ДМФ       | N,N-диметилформамід                                                   |
| ДМСО      | диметилсульфоксид                                                     |
| д кв      | дублет квартетів (в ЯМР)                                              |
| дт        | дублет триплетів (в ЯМР)                                              |
| від теор. | від теоретичного (в хімічному виході)                                 |
| EI        | іонізація електронним ударом (в МС)                                   |
| екв.      | еквівалент(и)                                                         |
| ЕСІ       | електроспрей іонізація (в МС)                                         |
| Et        | етил                                                                  |
| год.      | година(и)                                                             |
| НАТУ      | O-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфат |
| НОВt      | 1-гідрокси-1Н-бензотриазолу гідрат                                    |
| ВЕРХ      | високого тиску, високоефективна рідинна хроматографія                 |
| iPr       | ізопропіл                                                             |
| конц.     | концентрований (у випадку розчину)                                    |
| PX        | рідинна хроматографія                                                 |
| PX-МС     | рідинна хроматографія, сполучена з мас-спектрометрією                 |
| літ.      | література (посилання)                                                |
| м         | мультиплет (в ЯМР)                                                    |
| Me        | метил                                                                 |
| хв.       | хвилина(и)                                                            |
| МС        | мас-спектрометрія                                                     |
| ЯМР       | спектроскопія ядерно-магнітного резонансу                             |

|                |                                                |
|----------------|------------------------------------------------|
| Ph             | Феніл                                          |
| Pr             | пропіл                                         |
| кв             | квартет (в ЯМР)                                |
| кільк.         | кількісний (в хімічному виході)                |
| RP             | обернена фаза (у ВЕРХ)                         |
| к.т.           | кімнатна температура                           |
| R <sub>t</sub> | час утримання (in ВЕРХ, РХ-МС)                 |
| с              | синглет (в ЯМР)                                |
| т              | триплет (в ЯМР)                                |
| tBu            | трет-бутил                                     |
| ТФО            | трифтороцтова кислота                          |
| ТГФ            | тетрагідрофуран                                |
| УФ             | ультрафіолетова спектрометрія                  |
| об./об         | співвідношення об'єму до об'єму (щодо розчину) |
| раз.           | разом                                          |

Способи РХ-МС, ГХ-МС та ВЕРХ

Спосіб 1 (РХ-МС):

5 Тип приладу МС: Thermo Scientific FT-MS; тип приладу UHPLC+: Thermo Scientific UltiMate 3000; колонка: Waters, HSST3, 2,1 x 75 мм, C18 1,8 мкм; рухома фаза А: 1 л води + 0,01 % мурашиної кислоти; рухома фаза В: 1 л ацетонітрилу + 0,01 % мурашиної кислоти; градієнт: 0,0 хв. 10 % В → 2,5 хв. 95 % В → 3,5 хв. 95 % В; температура печі: 50 °С; швидкість потоку: 0,90 мл/хв.; УФ детектування: 210 нм/ оптимальний шлях інтегрування 210-300 нм.

10 Спосіб 2 (РХ-МС):

Тип приладу МС: прилад Waters TOF; тип приладу UPLC: Waters Acquity I-CLASS; колонка: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 мкм 50 x 1 мм; рухома фаза А: 1 л води + 0,100 мл 99 % сильної мурашиної кислоти; рухома фаза В: 1 л ацетонітрилу + 0,100 мл 99 % сильної мурашиної кислоти; градієнт: 0,0 хв. 90 % А → 1,2 хв. 5 % А → 2,0 хв. 5 % А; температура печі: 50 °С; швидкість потоку: 0,40 мл/хв.; УФ детектування: 210 нм.

Спосіб 3 (ГХ-МС):

Прилад: Thermo Scientific DSQII, Thermo Scientific Trace GC Ultra; колонка: Restek RTX-35MS, 15 м x 200 мкм x 0,33 мкм; постійна швидкість потоку з гелієм: 1,20 мл/хв.; температура печі: 60 °С; на вході: 220 °С; градієнт: 60 °С, 30 °С/хв. → 300 °С (утримання протягом 3,33 хв.).

20 Спосіб 4 (РХ-МС):

Прилад: система Waters ACQUITY SQD UPLC System; колонка: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 мкм 50 x 1 мм; рухома фаза А: 1 л води + 0,25 мл 99 % сильної мурашиної кислоти, рухома фаза В: 1 л ацетонітрилу + 0,25 мл 99 % концентрованої мурашиної кислоти; градієнт: 0,0 хв. 90 % А → 1,2 хв. 5 % А → 2,0 хв. 5 % А; температура печі: 50 °С; швидкість потоку: 0,40 мл/хв.; УФ детектування: 210 нм.

Спосіб 5 (РХ-МС):

Прилад: система Waters Single Quad MS System; прилад Waters UPLC Acquity; колонка: Waters BEH C18 1,7 мкм 50 x 2,1 мм; рухома фаза А: 1 л води + 1,0 мл (25 % концентрованого аміаку)/л, рухома фаза В: 1 л ацетонітрилу; градієнт: 0,0 хв. 92 % А → 0,1 хв. 92 % А → 1,8 хв. 5 % А → 3,5 хв. 5 % А; температура печі: 50 °С; швидкість потоку: 0,45 мл/хв.; УФ детектування: 210 нм.

Спосіб 6 (РХ-МС):

Прилад МС: прилад Waters SQD2 HPLC: Waters UPLC; колонка: Zorbax SB-Aq (Agilent), 50 мм x 2,1 мм, 1,8 мкм; рухома фаза А: вода + 0,025 % мурашиної кислоти, рухома фаза В: ацетонітрил (ULC) + 0,025 % мурашиної кислоти; градієнт: 0,0 хв. 98 %А-0,9 хв. 25 %А - 1,0 хв. 5 %А-1,4 хв. 5 %А - 1,41 хв. 98 %А - 1,5 хв. 98 %А; температура печі: 40 °С; швидкість потоку: 0,600 мл/хв.; УФ детектування: DAD; 210 нм.

Спосіб 7 (препаративна ВЕРХ):

Прилад: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5мкм 100x30 мм.  
40 Рухома фаза А: вода, рухома фаза В: ацетонітрил, рухома фаза С: 2 % аміаку у воді, рухома фаза D: ацетонітрил/вода (80 % за об'ємом/20 % за об'ємом) загальна швидкість потоку: 80 мл/хв., кімнатна температура, довжина хвилі 200-400 нм, Впорскування в колонку (повне впорскування).

Градієнтний профіль: рухома фаза А від 0 до 2 хв. 47 мл, рухома фаза В від 0 до 2 хв. 23

мл, рухома фаза А від 2 до 10 хв. від 47 мл до 23 мл та рухома фаза В від 23 мл до 47 мл, від 10 до 12 хв. 0 мл рухомої фази А та 70 мл рухомої фази В. Постійна швидкість потоку рухомої фази С та рухомої фази D-5 мл/хв., кожна протягом усього часу перебігу.

Спосіб 8 (препаративна ВЕРХ):

5 Прилад: система Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5мкм 100 x 30 мм.

Рухома фаза А: вода, рухома фаза В: ацетонітрил, рухома фаза С: 2 % аміаку у воді, рухома фаза D: ацетонітрил/вода (80 % за об'ємом/20 % за об'ємом) загальна швидкість потоку: 80 мл/хв., кімнатна температура, довжина хвилі 200-400 нм, Впорскування в колонку (повне впорскування).

10 Градієнтний профіль: рухома фаза А від 0 до 2 хв. 63 мл, рухома фаза В від 0 до 2 хв. 7 мл, рухома фаза А від 2 до 10 хв. від 63 мл до 39 мл та рухома фаза В від 7 мл до 31 мл, 10 до 12 хв. 0 мл рухомої фази А та 70 мл рухомої фази В. Постійна швидкість потоку рухомої фази С та рухомої фази D-5 мл/хв., кожна протягом усього часу перебігу.

Спосіб 9 (препаративна ВЕРХ):

15 Прилад: система Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5мкм 100 x 30 мм.

Рухома фаза А: вода, рухома фаза В: ацетонітрил, рухома фаза С: 2 % аміаку у воді, рухома фаза D: ацетонітрил/вода (80 % за об'ємом/20 % за об'ємом) загальна швидкість потоку: 80 мл/хв., кімнатна температура, довжина хвилі 200-400 нм, Впорскування в колонку (повне впорскування).

20 Градієнтний профіль: рухома фаза А від 0 до 2 хв. 55 мл, рухома фаза В від 0 до 2 хв. 15 мл, рухома фаза А від 2 до 10 хв. від 55 мл до 31 мл та рухома фаза В від 15 мл до 39 мл, від 10 до 12 хв. 0 мл рухомої фази А та 70 мл рухомої фази В. Постійна швидкість потоку рухомої фази С та рухомої фази D 5 мл/хв., кожна протягом усього часу перебігу.

Спосіб 10 (препаративна ВЕРХ):

25 Прилад: система Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5мкм 100 x 30 мм.

Рухома фаза А: вода, рухома фаза В: ацетонітрил, рухома фаза С: 2 % аміаку у воді, рухома фаза D: ацетонітрил/вода (80 % за об'ємом/20 % за об'ємом) загальна швидкість потоку: 80 мл/хв., кімнатна температура, довжина хвилі 200-400 нм, Впорскування в колонку (повне впорскування).

30 Градієнтний профіль: рухома фаза А від 0 до 2 хв. 39 мл, рухома фаза В від 0 до 2 хв. 31 мл, рухома фаза А від 2 до 10 хв. від 39 мл до 15 мл та рухома фаза В від 31 мл до 55 мл, 10 до 12 хв. 0 мл рухомої фази А та 70 мл рухомої фази В. Постійна швидкість потоку рухомої фази С та рухомої фази D 5 мл/хв., кожна протягом усього часу перебігу.

Спосіб 11 (препаративна ВЕРХ):

35 Прилад: Abimed Gilson 305; колонка: Reprosil C18 10 мкм, 250 мм × 30 мм; рухома фаза А: вода, рухома фаза В: ацетонітрил; градієнт: 0-3 хв. 10 % В, 3-27 хв. 10 % В → 95 % В, 27-34,5 хв. 95 % В, 34,5-35,5 хв. 95 % В → 10 % В, 35,5-36,5 хв. 10 % В; швидкість потоку: 50 мл/хв.; кімнатна температура; УФ детектування: 210 нм.

Спосіб 12 (PX-MC):

40 Прилад: система Waters ACQUITY SQD UPLC System; колонка: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 мкм 50 x 1 мм; рухома фаза А: 1 л води + 0,25 мл 99 % концентрованої мурашиної кислоти, рухома фаза В: 1 л ацетонітрилу + 0,25 мл 99 % концентрованої мурашиної кислоти; градієнт: 0,0 хв. 95 % А → 6,0 хв. 5 % А → 7,5 хв. 5 % А; температура печі: 50 °C; швидкість потоку: 0,35 мл/хв.; УФ детектування: 210 нм.

45 Додаткова інформація:

Описи моделей зв'язку сигналів  $^1\text{H}$ -ЯМР, які наводяться нижче, ґрунтуються на зовнішньому вигляді сигналів, які розглядаються, та не обов'язково відносяться до строгої, фізично правильної інтерпретації. Загалом, вказаний хімічний зсув відноситься до центру сигналу, який розглядається; у випадку широких мультиплетів, як правило, надається інтервал.

50 Всі дані в  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектрах вказують на хімічні зсуви  $\delta$  [м.ч.] = в м.ч.

Множинність протонних сигналів в  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектрах, наведених в наступних параграфах, відображає спостережувану форму сигналу в кожному випадку та не враховує явища сигналу вищого порядку. Як правило, інформація про хімічний зсув стосується центру відповідного сигналу. У випадку широких мультиплетів зазначається інтервал. Сигнали, які є прихованими або які частково перекриваються розчинниками або водою, або призначаються попередньо, або не вносяться до переліку. Значно уширені сигнали –викликані, наприклад, швидким обертанням частин молекули або за рахунок обміну протонами - також попередньо призначалися (часто вони називаються широким мультиплетом або широким синглетом) або не вносяться до переліку.

60 Дані  $^1\text{H}$ -ЯМР вибраних синтетичних проміжних сполук та робочих прикладів записуються у

вигляді переліків  $^1\text{H}$ -ЯМР-пиків. Для кожного піка сигналу вказується спочатку значення  $\delta$  [м.ч.] в м.ч. та потім інтенсивність сигналу повідомляється в круглих дужках. Пари чисел значення  $\delta$  [м.ч.] / інтенсивність сигналу для різних піків сигналів наводяться з відокремленням один від одного комою. Таким чином, перелік піків, наприклад, є описаним, використовуючи загальну форму:  $\delta[\text{м.ч.}]_1$  (інтенсивність<sub>1</sub>),  $\delta[\text{м.ч.}]_2$  (інтенсивність<sub>2</sub>),...,  $\delta[\text{м.ч.}]_i$  (інтенсивність<sub>i</sub>),...,  $\delta[\text{м.ч.}]_n$  (інтенсивність<sub>n</sub>).

Інтенсивність гострих сигналів корелює з висотою в см сигналів у друкованому вигляді спектру ЯМР, та в порівнянні з іншими сигналами показує реальні співвідношення інтенсивностей сигналу. У випадку широких сигналів, декілька піків або середина сигналу та їх відносна інтенсивність може бути показана в порівнянні з найбільш інтенсивним сигналом в спектрі. Перелік  $^1\text{H}$ -ЯМР піків є аналогічним до класичного  $^1\text{H}$ -ЯМР зчитування, та, таким чином, як правило, включає всі піки, наведені в класичній ЯМР інтерпретації. Більш того, аналогічно до класичних  $^1\text{H}$ -ЯМР роздруківок, вони можуть показувати сигнали розчинників, сигнали стереоізомерів цільових сполук, які є аналогічним чином представленими за винаходом та/або піки домішок. Піки стереоізомерів цільових сполук та/або піки домішок зазвичай демонструють в середньому більш низьку інтенсивність при порівнянні з піками цільових сполук (наприклад, з чистотою > 90 %). Такі стереоізомери та/або домішки можуть бути типовими для конкретного способу отримання. Таким чином, їх піки можуть допомогти розпізнати відтворення технологічного способу отримання на основі "відбитків пальців побічних продуктів". Фахівець, який обчислює піки цільових сполук з використанням відомих способів (MestreC, ACD-моделювання або використовуючи емпірично оцінені очікувані значення), може, за необхідності, відокремити піки цільових сполук, необов'язково використовуючи додаткові фільтри інтенсивності. Така операція буде подібною до відповідного вибору піку при класичній  $^1\text{H}$ -ЯМР інтерпретації. Детальний опис представлення ЯМР даних у вигляді переліків піків може бути знайденим в публікації "Citation of NMR Peaklist Data within Patent Applications" (дивіться Research Disclosure Database Number 605005, 2014, 1 August 2014 або <http://www.researchdisclosure.com/searching-disclosures>). При рутинному підборі піку, як описано в Research Disclosure Database Number 605005, параметр "Мінімальна висота" може бути скоригований між 1 % та 4 %. В залежності від типу хімічної структури та/або в залежності від концентрації сполуки, яка аналізується, може бути доцільним встановити параметр "Мінімальна висота" до значення <1 %.

Температури плавлення та діапазони плавлення, якщо зазначено, не є відкоригованими.

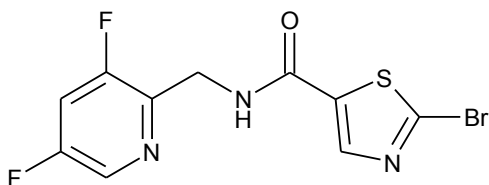
В тих випадках, коли продукти реакції отримували шляхом розтирання, перемішування або перекристалізації, часто можливим є виділити додаткові кількості продукту з відповідного маточного розчину за допомогою хроматографії. Однак, опис даної хроматографії в даному документі нижче обходить без, якщо тільки на даній стадії не можна виділити велику частину загального виходу.

Всі реактиви або реагенти, отримання яких не є описаною чітко в даному документі нижче, отримують комерційно із загальнодоступних джерел. Для всіх інших реактивів або реагентів, отримання яких також не є, аналогічним чином, описаним в даному документі нижче і які не були комерційно доступними або отриманими з джерел, які зазвичай не є доступними, посилання надається на опубліковану літературу, в якій описаним є їх отримання.

Вихідні матеріали та проміжні сполуки:

Приклад 1A

2-Бром-N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-5-карбоксамід



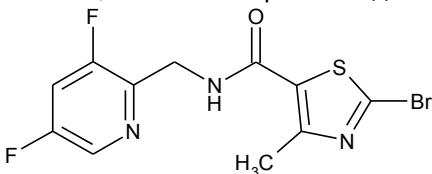
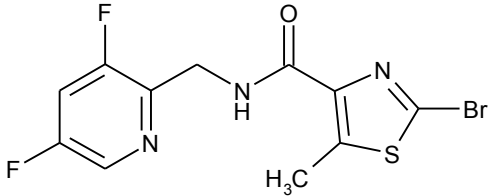
50,24 мл (288,41 ммоль) N,N-діізопропілетиламіну додавали до розчину 20 г (96,14 ммоль) 2-бром-1,3-тіазол-5-карбонової кислоти та 29,21 г (134,59 ммоль) 1-(3,5-дифторпіридин-2-іл)метанаміну дигідрохлориду в 450 мл ацетонітрилу, суміш охолоджували до 0 °C, використовуючи крижану баню та 74,4 мл (124,98 ммоль) 50 % концентрованого розчину ТЗР (2,4,6-трипропіл-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфоринан-2,4,6-триоксиду) в етилацетаті потім додавали по краплях до реакційного розчину. Після того, як додавання завершилось, реакційний розчин нагрівали до кімнатної температури та перемішували при даній температурі

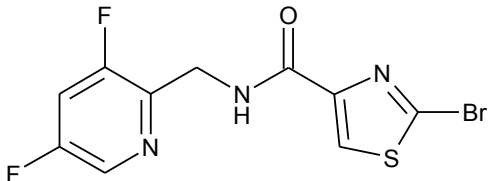
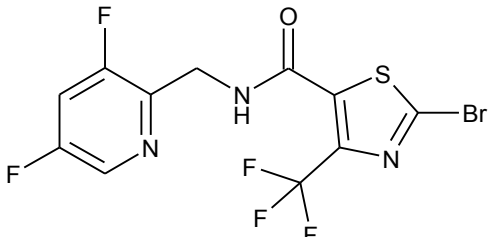
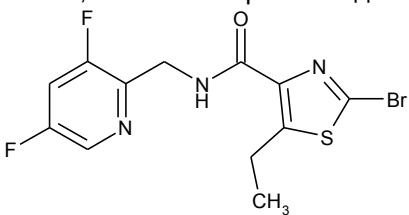
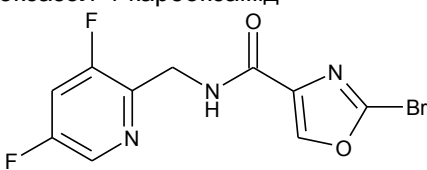
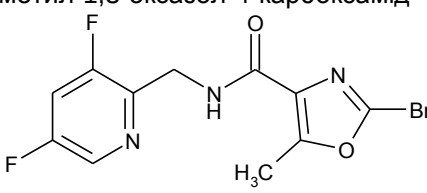
протягом 4 год. Приблизно 250 мл води потім додавали до розчину. Отриману в результаті водну фазу потім екстрагували 3х етилацетатом. Об'єднані органічні фази потім фільтрували через гідрофобний фільтр (гофрований фільтр MN 616 WA 1/4, D=12,5 см), сушили та концентрували насуху при зниженому тиску. Отриманий залишок розтирали з діетиловим ефіром та потім сушили на повітрі. Це давало 27,3 г (81,7 ммоль, 85 % від теоретичного) цільового продукту у вигляді світло-бежжевої твердої речовини. Відновлений маточний розчин випаровували насуху при зниженому тиску та отриманий в результаті залишок додатково чистили з використанням колонкової хроматографії на силікагелі (Isolera Biotage SNAP-Ultra 100 г колонка; рухома фаза: циклогексан/етилацетат 9:1 → градієнт понад 15 об.кол. (об.кол. = об'ємів колонки) → циклогексан/етилацетат 1:1). Це давало додаткових 2,1 г (6,28 ммоль, 6,5 % від теоретичного) цільової сполуки у вигляді білої твердої речовини.

$^1\text{H}$ -ЯМР (600 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta/\text{м.ч.}$ ): 4,59 (д, 2H), 7,90-7,95 (м, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,48 (д, 1H), 9,32 (ш. т, 1H).

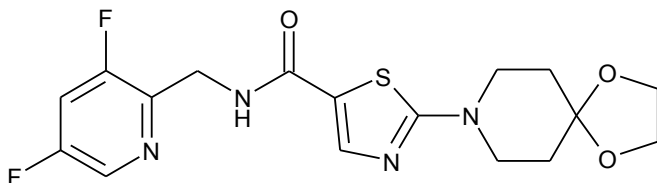
РХ-МС (спосіб 1):  $R_t=1,38$  хв.;  $m/z=333/335$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

За аналогією до приклада 1А, наступні сполуки з Приклада 2А до 8А отримували з вихідних матеріалів, зазначених в кожному випадку:

| Приклад | Назва/Структура/Вихідні матеріали                                                                                                                                                                                                                                                   | Аналітичні дані                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2А      | <p>2-бром-N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-4-метил-1,3-тіазол-5-карбоксамід</p>  <p>з 2-бром-4-метил-1,3-тіазол-5-карбонової кислоти та 1-(3,5-дифторпіридин-2-іл)метанаміну дигідрохлориду</p>   | <p><math>^1\text{H}</math>-ЯМР (600 МГц, <math>\text{DMSO-d}_6</math>, <math>\delta/\text{м.ч.}</math>): 2,48-2,56 (с, 3H, частково перекривається з <math>\text{DMSO}</math>), 4,56 (д, 2H), 7,91-7,97 (м, 1H), 8,48 (д, 1H), 8,83 (ш. т, 1H).<br/>РХ-МС (спосіб 1):<br/><math>R_t=1,55</math> хв.; <math>m/z=349/347</math> (<math>\text{M}+\text{H}</math>)<math>^+</math>.</p> |
| 3А      | <p>2-бром-N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-5-метил-1,3-тіазол-4-карбоксамід</p>  <p>з 2-бром-5-метил-1,3-тіазол-4-карбонової кислоти та 1-(3,5-дифторпіридин-2-іл)метанаміну дигідрохлориду</p> | <p><math>^1\text{H}</math>-ЯМР (600 МГц, <math>\text{DMSO-d}_6</math>, <math>\delta/\text{м.ч.}</math>): 2,48-2,56 (с, 3H, частково перекривається з <math>\text{DMSO}</math>), 4,56 (д, 2H), 7,90-7,97 (м, 1H), 8,48 (д, 1H), 8,83 (ш. т, 1H).<br/>РХ-МС (спосіб 1):<br/><math>R_t=1,51</math> хв.; <math>m/z=349/347</math> (<math>\text{M}+\text{H}</math>)<math>^+</math>.</p> |

|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                               |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 4A | <p>2-бром-N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід</p>  <p>з 2-бром-1,3-тіазол-4-карбонової кислоти та 1-(3,5-дифторпіридин-2-іл)метанаміну дигідрохлориду</p>                                   | <p><sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ/м.ч.): 4,60 (д, 2H), 7,89-7,96 (м, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,47 (д, 1H), 8,89 (ш. т, 1H).<br/>РХ-МС (спосіб 1):<br/>R<sub>t</sub>=1,56 хв.; m/z=333/335 (M+H)<sup>+</sup>.</p>                |
| 5A | <p>2-бром-N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-4-(трифторметил)-1,3-тіазол-5-карбоксамід</p>  <p>з 2-бром-4-(трифторметил)-1,3-тіазол-5-карбонової кислоти та 1-(3,5-дифторпіридин-2-іл)метанаміну дигідрохлориду</p> | <p>РХ-МС (спосіб 1):<br/>R<sub>t</sub>=1,71 хв.; m/z=401/403 (M+H)<sup>+</sup>.</p>                                                                                                                                                           |
| 6A | <p>2-бром-N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-5-етил-1,3-тіазол-4-карбоксамід</p>  <p>з 2-бром-5-етил-1,3-тіазол-4-карбонової кислоти та 1-(3,5-дифторпіридин-2-іл)метанаміну дигідрохлориду</p>                   | <p><sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ/м.ч.): 1,20 (т, 3H), 3,23 (кв, 2H), 4,58 (д, 2H), 7,89-7,96 (м, 1H), 8,47 (д, 1H), 8,73 (ш. т, 1H).<br/>РХ-МС (спосіб 1):<br/>R<sub>t</sub>=2,06 хв.; m/z=361/363 (M+H)<sup>+</sup>.</p> |
| 7A | <p>2-бром-N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-1,3-оксазол-4-карбоксамід</p>  <p>з 2-бром-1,3-оксазол-4-карбонової кислоти та 1-(3,5-дифторпіридин-2-іл)метанаміну дигідрохлориду</p>                               | <p><sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ/м.ч.): 4,57 (д, 2H), 7,89-7,95 (м, 1H), 8,46 (д, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,81 (ш. т, 1H).<br/>РХ-МС (спосіб 1):<br/>R<sub>t</sub>=1,37 хв.; m/z=317/319 (M+H)<sup>+</sup>.</p>                |
| 8A | <p>2-бром-N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-5-метил-1,3-оксазол-4-карбоксамід</p>  <p>з 2-бром-5-метил-1,3-оксазол-4-карбонової кислоти та 1-(3,5-дифторпіридин-2-іл)метанаміну дигідрохлориду</p>               | <p><sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ/м.ч.): 2,56 (с, 3H), 4,54 (д, 2H), 7,88-7,94 (м, 1H), 8,46 (д, 1H), 8,85 (ш. т, 1H).<br/>РХ-МС (спосіб 1):<br/>R<sub>t</sub>=1,64 хв.; m/z=331/333 (M+H)<sup>+</sup>.</p>                |

Приклад 9А  
 N-[(3,5-Дифторпіридин-2-іл)метил]-2-(1,4-діокса-8-азаспіро[4,5]декан-8-іл)-1,3-тіазол-5-карбоксамід



5

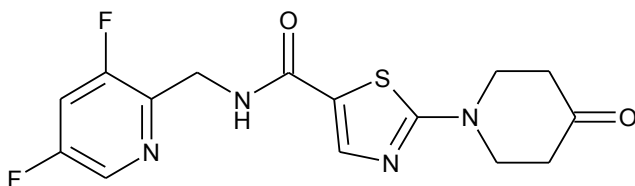
2 г (5,99 ммоль) 2-бром-N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-5-карбоксаміду розчиняли в 30 мл ТГФ, та додавали 4,88 г (14,96 ммоль) цезію карбонату. Потім 1,29 г (8,98 ммоль) 1,4-діокса-8-азаспіро[4,5]декану додавали до реакційного розчину, який потім перемішували при температурі кипіння зі зворотним холодильником протягом ночі. Після охолодження, реакційну суміш застосовували безпосередньо до силікагелю та чистили з використанням колонкової хроматографії на силікагелі (Isolera Biotage SNAP-Ultra 50 г колонка; рухома фаза: циклогексан/етилацетат 85:15 → градієнт понад 15 об.кол. (об.кол. = об'ємів колонки) → етилацетат). Отримані фракції продукту were потім об'єднували, концентрували на роторному випарнику та сушили при зниженому тиску. Це давало 1,40 г (3,53 ммоль, 99 % від теоретичного) цільової сполуки у вигляді світло-бежжевої твердої речовини.

<sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ/м.ч.): 1,71 (т, 4H), 3,56 (т, 4H), 3,92 (с, 4H), 4,53 (ш. д, 2H), 7,84 (с, 1H), 7,89-7,94 (м, 1H), 8,47 (д, 1H), 8,74 (т, 1H).

РХ-МС (спосіб 2): R<sub>t</sub>=0,73 хв.; m/z=397 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 10А

N-[(3,5-Дифторпіридин-2-іл)метил]-2-(4-оксопіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбоксамід



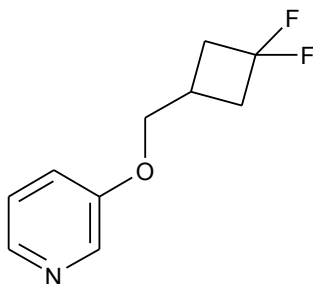
2,3 г (5,80 ммоль) N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-2-(1,4-діокса-8-азаспіро[4,5]декан-8-іл)-1,3-тіазол-5-карбоксаміду розчиняли в 15 мл ацетону, та додавали 15 мл напівконцентрованої водної гідрохлоридної кислоти. Реакційний розчин потім перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш потім концентрували на роторному випарнику та потім завантажували у воду. Водний розчин потім регулювали до pH 7, використовуючи насичений розчин натрію бікарбонату. Отриманий в результаті осад відфільтровували з відсмоктуванням, неодноразово промивали водою та сушили при зниженому тиску. Це давало 1,96 г (5,49 ммоль, 95 % від теоретичного) цільової сполуки у вигляді білої твердої речовини.

<sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ/м.ч.): 2,48-2,56 (т, 4H, частково перекривається з ДМСО), 3,82 (т, 4H), 4,54 (ш. д, 2H), 7,89 (с, 1H), 7,90-7,94 (м, 1H), 8,48 (д, 1H), 8,78 (т, 1H).

РХ-МС (спосіб 1): R<sub>t</sub>=1,09 хв.; m/z=353 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 11А

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



40

2 г (21,03 ммоль) піридин-3-олу розчиняли в 40 мл ТГФ, та додавали 7,17 г (27,34 ммоль)

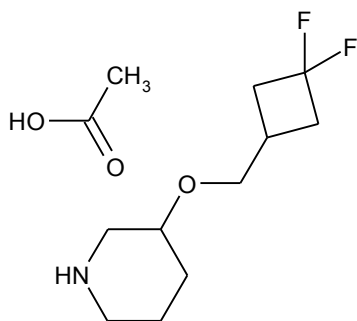
трифенілфосфіну. Прозорий розчин потім охолоджували до 0 °С. Додаткових 30 мл ТГФ додавали до отриманої в результаті суспензії. 5,53 г (27,34 ммоль) діізопропіл азодикарбоксилату додавали до даної суспензії, та суміш перемішували при даній температурі протягом 5 хв. 3,34 г (27,34 ммоль) (дифторциклобутил)метанолу розчиняли в 10 мл ТГФ, потім по краплях додавали та після завершення додавання, крижану баню видаляли. Через приблизно одну годину перемішування при кімнатній температурі утворювався прозорий жовтий розчин, який перемішували при даній температурі протягом ночі. Потім додавали воду, та реакційний розчин екстрагували тричі етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим розчином натрію хлориду, відокремлювали та фільтрували через гідрофобний фільтр (гофрований фільтр MN 616 WA 1/4, D=12,5 см), сушили та концентрували насуху при зниженому тиску. Отриманий залишок перемішували з приблизно 150 мл циклогексану. Осаджений трифенілфосфін оксид потім відфільтровували з відсмоктуванням та промивали декілька разів циклогексаном. Отримані фільтрати об'єднували та концентрували насуху при зниженому тиску. Це давало 3,69 г (18,52 ммоль, 88 % від теоретичного) цільової сполуки у вигляді жовтої олії. Отриману цільову сполуку далі піддавали взаємодії без додаткової очистки.

<sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ/м.ч.): 2,42-2,55 (м, 2H, частково перекривається з ДМСО), 2,55-2,64 (м, 1H), 2,68-2,78 (м, 2H). 4,11 (д, 2H), 7,30-7,36 (м, 1H), 7,37-7,43 (м, 1H), 8,18 (дд, 1H), 8,30 (д, 1H).

PX-МС (спосіб 1): R<sub>t</sub>=1,12 хв.; m/z=200 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 12A

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



2,5 г (12,55 ммоль) 3-[(3,3-дифторциклобутил)метокси]піридину розчиняли в 20 мл крижаної оцтової кислоти та гідрогенували, використовуючи H-Cube (ThalesNano H-Cube Pro™-1,7).

Умови реакції:

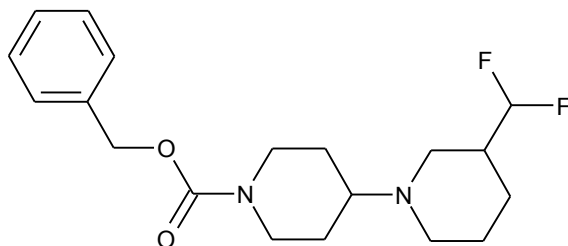
каталізатор: Pd/C 10 %; розчинник: крижана оцтова кислота; тиск в картриджі: 80 бар водню; швидкість потоку: 1 мл/хв.; температура: 80 °С

Після того, як реакція дійшла до завершення, реакційну суміш концентрували насуху. Отриманий залишок сушили при зниженому тиску при кімнатній температурі протягом ночі. Це давало 4,2 г цільової сполуки у вигляді жовтої олії. Цільову сполуку далі піддавали взаємодії без додаткової очистки.

ГХ-МС (спосіб 3): R<sub>t</sub>=3,87 хв.; m/z=205 (M-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O<sub>2</sub>)<sup>+</sup>.

Приклад 13A

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

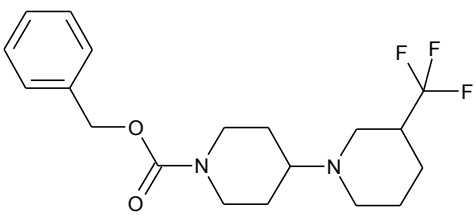
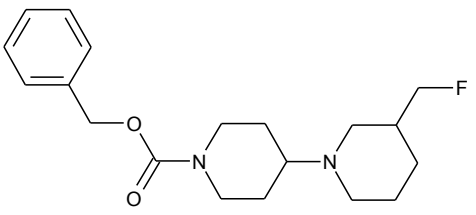
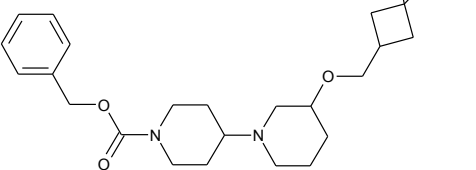


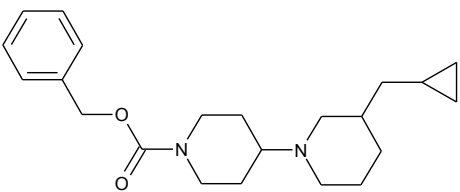
1 г (4,29 ммоль) бензил 4-оксопіперидин-1-карбоксилату, 883 мг (5,14 ммоль) 3-(диформетил)піперидину гідрохлориду (1:1) та 0,9 мл (5,14 ммоль) N,N-діізопропілетиламіну в 15 мл дихлорметану (невелику кількість 4Å молекулярного сита додатково додавали до реакційного розчину) перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Потім додавали

1,363 г (6,43 ммоль) натрію ацетоксиборгидриду, та потім перемішування реакційної суміші продовжували при кімнатній температурі протягом ночі. Молекулярні сита потім відфільтровували та промивали дихлорметаном, та отриманий в результаті фільтрат промивали двічі розчином натрію бікарбонату та один раз насиченим розчином натрію хлориду. Органічну фазу нарешті відокремлювали, та отриманий органічний розчин потім фільтрували через гідрофобні фільтри (гофрований фільтр MN 616 WA 1/4, D=12,5 см), сушили та концентрували насухо при зниженому тиску. Це давало 1,39 г (3,54 ммоль, purity 89 %, 83 % від теоретичного) цільової сполуки у вигляді прозорої безбарвної олії. Цільову сполуку далі піддавали взаємодії без додаткової очистки.

PX-МС (спосіб 1):  $R_t=1,04$  хв.;  $m/z=353$  (M+H)<sup>+</sup>.

За аналогією до прикладу 13A, наступні сполуки Прикладів з 14A до 17A отримували з вихідних матеріалів, зазначених в кожному випадку:

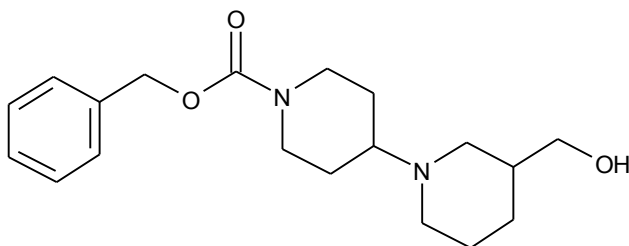
| Приклад | Назва/Структура/Вихідні матеріали                                                                                                                                                                                                                                                            | Аналітичні дані                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 14A     | Бензил 3-(трифторметил)[1,4'-біпіперидин]-1'-карбоксилат (рацемат)<br><br>з бензил 4-оксопіперидин-1-карбоксилату та 3-(трифторметил)піперидину                                                             | <sup>1</sup> H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> , δ/м.ч.): 1,15-1,24 (м, 1H), 1,24-1,38 (м, 2H), 1,38-1,48 (м, 1H), 1,69 (ш. д, 3H), 1,84 (ш. д, 1H), 2,06-2,17 (м, 2H), 2,31-2,42 (м, 1H), 2,48-2,58 (м, 1H, частково перекривається з DMSO), 2,68-2,88 (м, 3H), 2,92 (ш. д, 1H), 4,16 (ш. д, 2H), 5,06 (с, 2H), 7,29-7,41 (м, 5H).<br>PX-МС (спосіб 4):<br>$R_t=0,62$ хв.; $m/z=371$ (M+H) <sup>+</sup> .                                               |
| 15A     | бензил 3-(фторметил)[1,4'-біпіперидин]-1'-карбоксилат (рацемат)<br><br>з бензил 4-оксопіперидин-1-карбоксилату та 3-(фторметил)піперидину гідрохлориду (1:1)                                              | <sup>1</sup> H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> , δ/м.ч.): 0,96-1,04 (м, 1H), 1,25-1,35 (м, 2H), 1,37-1,46 (м, 1H), 1,60 (ш. д, 2H), 1,68 (ш. д, 2H), 1,77-1,89 (м, 1H), 2,00 (т, 1H), 2,13 (т, 1H), 2,39-2,47 (м, 1H), 2,64-2,88 (м, 4H), 4,02 (ш. д, 2H), 4,22-4,29 (м, 1H), 4,30-4,37 (м, 1H), 5,05 (с, 2H), 7,29-7,40 (м, 5H).<br>PX-МС (спосіб 1):<br>$R_t=1,02$ хв.; $m/z=335$ (M+H) <sup>+</sup> .                                                 |
| 16A     | бензил 3-[(3,3-дифторциклобутил)метокси][1,4'-біпіперидин]-1'-карбоксилат (рацемат)<br><br>з бензил 4-оксопіперидин-1-карбоксилату та 3-[(3,3-дифторциклобутил)метокси]піперидину ацетату (1:1) (рацемат) | <sup>1</sup> H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> , δ/м.ч.): 1,00-1,12 (м, 1H), 1,25-1,40 (м, 3H), 1,57-1,73 (м, 3H), 1,85-1,92 (м, 1H), 1,96 (т, 1H), 2,08 (т, 1H), 2,22-2,36 (м, 3H), 2,46 (т, 1H), 2,48-2,66 (м, 3H, частково перекривається з DMSO), 2,66-2,87 (м, 2H), 2,92 (ш. д, 1H), 3,21-3,29 (м, 1H), 3,40-3,50 (м, 2H), 4,03 (ш. д, 2H), 5,06 (с, 2H), 7,28-7,40 (м, 5H).<br>PX-МС (спосіб 4):<br>$R_t=0,69$ хв.; $m/z=423$ (M+H) <sup>+</sup> . |

|     |                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                 |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| 17A | <p>бензил 3-(циклопропілметил)[1,4'-біпіперидин]-1'-карбоксилат (рацемат)</p>  <p>з бензил 4-оксопіперидин-1-карбоксилату та 3-(циклопропілметил)піперидину (рацемат)</p> | <p>PX-MC (спосіб 4):<br/>R<sub>t</sub>=0,68 хв.; m/z=357 (M+H)<sup>+</sup>.</p> |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|

## Приклад 18A

гас-Бензил 3-(гідроксиметил)[1,4'-біпіперидин]-1'-карбоксилат

5

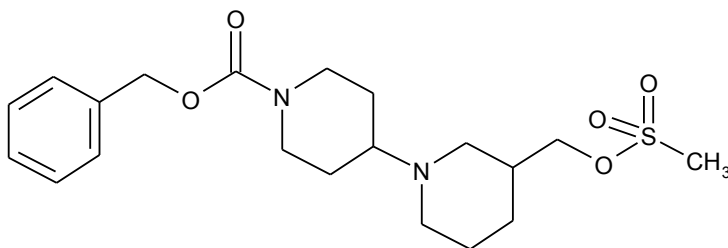


Оцтову кислоту (1,8 мл, 32 ммоль) додавали до розчину гас-бензил 4-оксопіперидин-1-карбоксилату (5,00 г, 21,4 ммоль) та піперидин-3-ілметанолу (4,94 г, 42,9 ммоль) в 50 мл дихлорметану, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Натрію триацетоксиборгідрид (5,45 г, 25,7 ммоль) потім додавали до реакція, та перемішування продовжували при кімнатній температурі. Через 2 год., додавали нас. розчин NaHCO<sub>3</sub>, та реакційну суміш екстрагували дихлорметаном. Органічну фазу промивали водою та сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Осушуючий агент відфільтровували з відсмоктуванням, фільтрат концентрували, та залишок застосовували до Isolute®. Суміш потім чистили з використанням колонкової хроматографії (Biotage® Isolera One; колонка: Snap Ultra 100 г; ДХМ/MeOH градієнт: 2 % MeOH-20 % MeOH; швидкість потоку 100 мл/хв.). Фракції, які містять продукт, об'єднували та концентрували, та залишок сушили у високому вакуумі. Це давало 4,37 г (чистота 100 %, 61 % від теоретичного) цільової сполуки.

PX-MC (спосіб 1): R<sub>t</sub>=0,92 хв.; MC (ECInoz.): m/z=333 [M+H]<sup>+</sup>.

## Приклад 19A

гас-Бензил 3-[(метилсульфоніл)окси]метил[1,4'-біпіперидин]-1'-карбоксилат

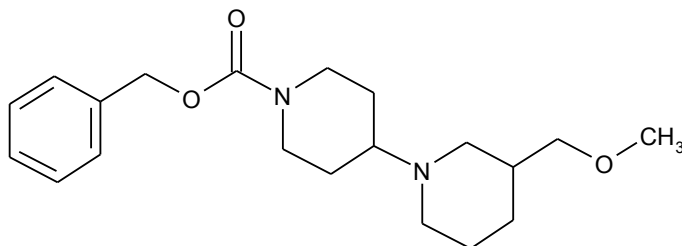


В атмосфері аргону, гас-бензил 3-(гідроксиметил)[1,4'-біпіперидин]-1'-карбоксилат (5,42 г, 16,3 ммоль) спочатку завантажували в 65 мл дихлорметану, додавали триетиламін (3,0 мл, 21 ммоль), та суміш охолоджували до 0 °C. При даній температурі, метансульфонілхлорид (1,5 мл, 20 ммоль) додавали по краплях. Суміш потім перемішували при 0 °C протягом 15 хв., після чого крижану баню видаляли, та перемішування продовжували при кімнатній температурі. Через 15 хв., реакційну суміш розбавляли дихлорметаном, та промивали послідовно 1 н. гідрохлоридною кислотою, нас. розчином NaHCO<sub>3</sub> та нас. розчином NaCl. Органічну фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували. Залишок сушили у високому вакуумі та піддавали подальшій взаємодії без додаткової очистки. Це давало 6,16 г (чистота 100 %, 92 % від теоретичного) цільової сполуки.

PX-МС (спосіб 12):  $R_t=1,39$  хв.; МС (ЕСІноз.):  $m/z=411$   $[M+H]^+$ .

Приклад 20А

гас-Бензил 3-(метоксиметил)[1,4'-біпіперидин]-1'-карбоксилат



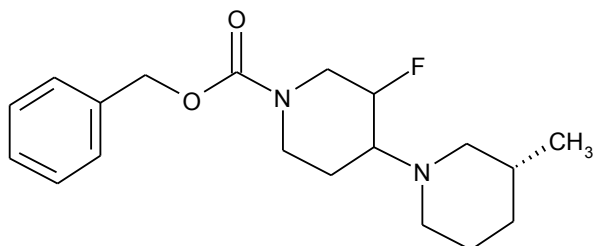
5

Розчин натрію метоксиду (840 мкл, 25 % в метанолі, 3,7 ммоль) додавали до розчину гас-бензил 3-{{(метилсульфоніл)окси}метил}[1,4'-біпіперидин]-1'-карбоксилату (500 мг, 1,22 ммоль) в 10 мл ДМФ, та суміш перемішували при 50 °С протягом ночі. Розчинник видаляли на роторному випарнику, та залишок розчиняли в етилацетаті та промивали послідовно водою та нас. розчином NaCl. Органічну фазу сушили над  $Na_2SO_4$ , фільтрували та концентрували. Залишок застосовували до Isolute®, та суміш чистили з використанням колонкової хроматографії (Biotage® Isolera One; колонка: Snap Ultra 25 г; ДХМ/MeOH градієнт: 2 % MeOH-20 % MeOH; швидкість потоку 75 мл/хв.). Фракції, які містять продукт, об'єднували та концентрували, та залишок сушили у високому вакуумі. Це давало 146 мг (чистота 100 %, 35 % від теоретичного) цільової сполуки.

PX-МС (спосіб 4):  $R_t=0,59$  хв.; МС (ЕСІноз.):  $m/z=347$   $[M+H]^+$ .

Приклад 21А

діаміх-Бензил (3R)-3'-фтор-3-метил[1,4'-біпіперидин]-1'-карбоксилат



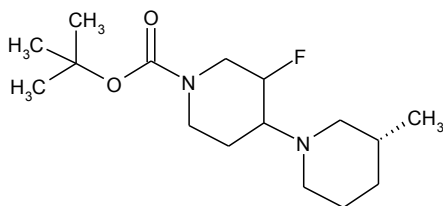
20

Оцтову кислоту (1,71 мл, 29,85 ммоль) додавали до розчину гас-бензил 3-фтор-4-оксопіперидин-1-карбоксилату (5 г, 19,9 ммоль) та (3R)-3-метилпіперидину (5,4 г, 39,8 ммоль) в 200 мл дихлорметану, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 год. Потім, додавали натрію триацетоксиборгідрид (5,06 г, 23,88 ммоль), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли дихлорметаном та промивали послідовно нас. розчином  $NaHCO_3$ , водою та нас. розчином NaCl. Органічну фазу сушили над  $Na_2SO_4$ , фільтрували та концентрували на роторному випарнику. Залишок застосовували до Isolute® та чистили з використанням колонкової хроматографії (Biotage® Isolera One; колонка: Snap Ultra 100 г; ДХМ/MeOH градієнт: 2 % MeOH-20 % MeOH; швидкість потоку 100 мл/хв.). Фракції, які містять продукт, об'єднували та концентрували, та залишок сушили у високому вакуумі. Це давало 5,13 г (чистота 55 %, 42 % від теоретичного) цільової сполуки.

PX-МС (спосіб 1):  $R_t=1,05$  хв.; МС (ЕСІноз.):  $m/z=335$   $[M+H]^+$ .

Приклад 22А

діаміх-трет-Бутил (3R)-3'-фтор-3-метил[1,4'-біпіперидин]-1'-карбоксилат



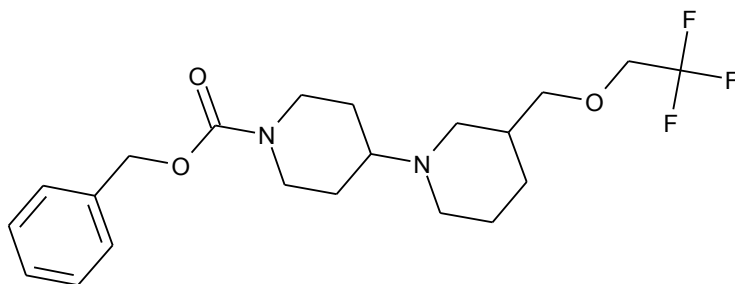
35

(3R)-3-Метилпіперидину гідрохлорид (6,24 г, 46,0 ммоль) спочатку завантажували в 250 мл 1,2-дихлоретану. Додавали N,N-діізопропілетиламін (8,0 мл, 46 ммоль), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 хв. Додавали гас-трет-бутил 3-фтор-4-оксопіперидин-1-карбоксилат (5,00 г, 23,0 ммоль) та оцтову кислоту (2,0 мл, 35 ммоль), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 год. Потім, додавали натрію триацетоксиборгідрид (5,85 г, 27,6 ммоль), та реакційну суміш потім перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли дихлорметаном та промивали послідовно нас. розчином  $\text{NaHCO}_3$ , водою та нас. розчином  $\text{NaCl}$ . Органічну фазу сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та концентрували. Залишок чистили, використовуючи препаративну ВЕРХ (прилад: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100 × 30 мм; рухома фаза А: вода, рухома фаза В: ацетонітрил, рухома фаза С: 2 % аміаку у воді, рухома фаза D: ацетонітрил/вода (80 % за об'ємом / 20 % за об'ємом); загальна швидкість потоку: 80 мл/хв.; кімнатна температура; довжина хвилі 200-400 нм, повне впорскування; градієнтний профіль: рухома фаза А від 0 до 2 хв. 47 мл, рухома фаза В від 0 до 2 хв. 23 мл, рухома фаза А від 2 до 10 хв. від 47 мл до 23 мл, та рухома фаза В від 23 мл до 47 мл, 10 до 12 хв. 0 мл рухомої фази А та 70 мл рухомої фази В. Постійна швидкість потоку рухомої фази С та рухомої фази D-5 мл/хв., кожна протягом усього часу перебігу). Фракції, які містять продукт, об'єднували та концентрували на роторному випарнику, та залишок сушили у високому вакуумі. Це давало 5,30 г (чистота 100 %, 77 % від теоретичного) цільової сполуки.

PX-MC (спосіб 4):  $R_t=0,52$  хв.; MC (ECIпоз.):  $m/z=301$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Приклад 23А

гас-Бензил 3-[(2,2,2-трифторетокси)метил][1,4'-біпіперидин]-1'-карбоксилат

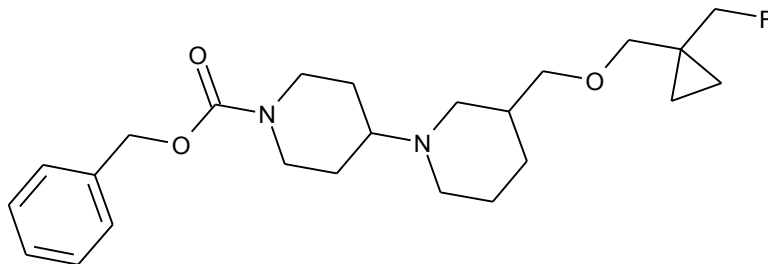


В атмосфері аргону, 2,2,2-трифторетанол (66 мкл, 910 мкмоль) спочатку завантажували в 5 мл ДМФ, та суміш охолоджували на крижаній бані до 0 °С. При даній температурі, додавали натрію гідриду (36,5 мг, чистота 60 %, 913 мкмоль), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Потім, додавали гас-бензил 3-[[[(метилсульфоніл)окси]метил][1,4'-біпіперидин]-1'-карбоксилат (250 мг, 609 мкмоль), та реакційну суміш перемішували при 60 °С. Через 6 год., додавали воду, та реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Органічну фазу промивали водою та нас. розчином  $\text{NaCl}$ , сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та концентрували. Залишок сушили у високому вакуумі. Це давало 218 мг (чистота 81 %, 70 % від теоретичного) цільової сполуки.

PX-MC (спосіб 1):  $R_t=1,33$  хв.; MC (ECIпоз.):  $m/z=415$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Приклад 24А

гас-Бензил 3-[[[1-(фторметил)циклопропіл]метокси]метил][1,4'-біпіперидин]-1'-карбоксилат



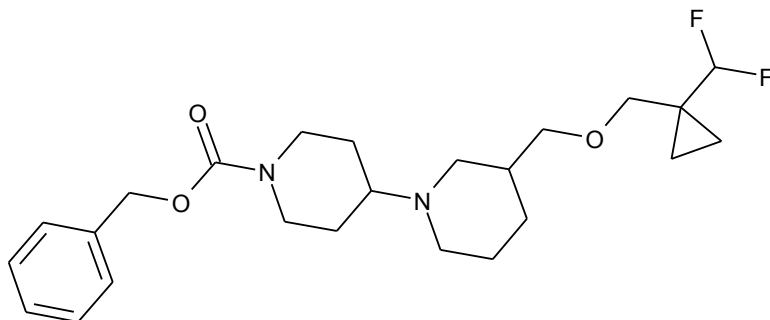
В атмосфері аргону, [1-(фторметил)циклопропіл]метанол (95,1 мг, 913 мкмоль) спочатку завантажували в 5 мл ДМФ, та суміш охолоджували на крижаній бані до 0 °С. При даній температурі, додавали натрію гідриду (36,5 мг, чистота 60 %, 913 мкмоль), та суміш

перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Потім, додавали гас-бензил 3-  
 {{{метилсульфоніл}окси}метил}[1,4'-біпіперидин]-1'-карбоксилат (250 мг, 609 мкмоль), та  
 реакційну суміш перемішували при 60 °С протягом ночі. Потім додавали воду, та реакційну  
 суміш екстрагували етилацетатом. Органічну фазу промивали водою та нас. розчином NaCl,  
 сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували. Залишок сушили у високому вакуумі. Це  
 давало 204 мг (чистота 40 %, 32 % від теоретичного) цільової сполуки.

PX-МС (спосіб 1): R<sub>t</sub>=1,36 хв.; МС (ЕСІпоз.): m/z=419 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 25А

гас-Бензил 3-{{{1-(дифторметил)циклопропіл}метокси}метил}[1,4'-біпіперидин]-1'-карбоксилат

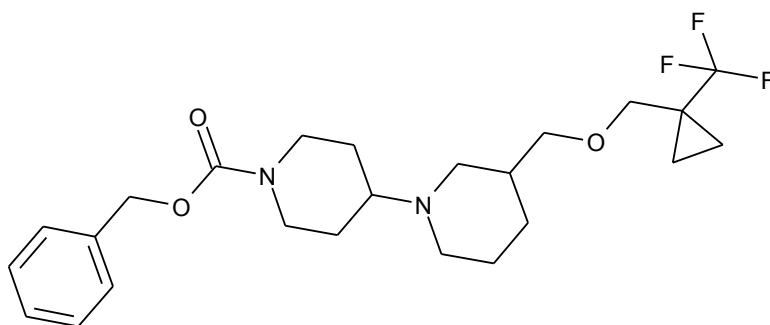


В атмосфері аргону, [1-(дифторметил)циклопропіл]метанол (112 мг, 913 мкмоль) спочатку  
 завантажували в 5 мл ДМФ, та суміш охолоджували на крижаній бані до 0 °С. При даній  
 температурі, додавали натрію гідриду (36,5 мг, чистота 60 %, 913 мкмоль), та суміш  
 перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Потім, додавали гас-бензил 3-  
 {{{метилсульфоніл}окси}метил}[1,4'-біпіперидин]-1'-карбоксилат (250 мг, 609 мкмоль), та  
 реакційну суміш перемішували при 60 °С. Через 6 год., додавали воду, та реакційну суміш  
 екстрагували етилацетатом. Органічну фазу промивали водою та нас. розчином NaCl, сушили  
 над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували. Залишок сушили у високому вакуумі. Це давало  
 197 мг (чистота 51 %, 37 % від теоретичного) цільової сполуки.

PX-МС (спосіб 1): R<sub>t</sub>=1,41 хв.; МС (ЕСІпоз.): m/z=437 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 26А

гас-Бензил 3-{{{1-(трифторметил)циклопропіл}метокси}метил}[1,4'-біпіперидин]-1'-  
 карбоксилат

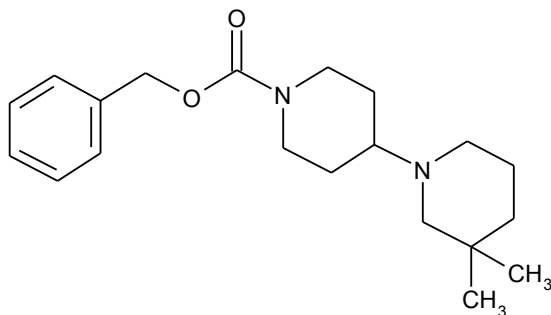


В атмосфері аргону, [1-(трифторметил)циклопропіл]метанол (128 мг, 913 мкмоль) спочатку  
 завантажували в 5 мл ДМФ, та суміш охолоджували на крижаній бані до 0 °С. При даній  
 температурі, додавали натрію гідриду (36,5 мг, чистота 60 %, 913 мкмоль), та суміш  
 перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Потім, додавали гас-бензил 3-  
 {{{метилсульфоніл}окси}метил}[1,4'-біпіперидин]-1'-карбоксилат (250 мг, 609 мкмоль), та  
 реакційну суміш перемішували при 60 °С. Через 6 год., додавали воду, та реакційну суміш  
 екстрагували етилацетатом. Органічну фазу промивали водою та нас. розчином NaCl, сушили  
 над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували. Залишок сушили у високому вакуумі. Це давало  
 212 мг (чистота 58 %, 44 % від теоретичного) цільової сполуки.

PX-МС (спосіб 1): R<sub>t</sub>=1,48 хв.; МС (ЕСІпоз.): m/z=455 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 27А

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

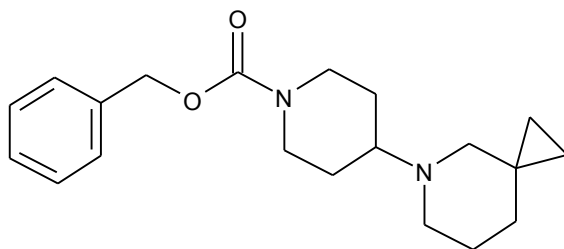


Оцтову кислоту (74 мкл, 1,3 ммоль) додавали до розчину бензил 4-оксопіперидин-1-карбоксилату (200 мг, чистота 58 %, 857 мкмоль) та 3,3-диметилпіперидину (240 мкл, 1,7 ммоль) в 7 мл дихлорметану, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 год. Потім, натрію триацетоксиборгідрид (218 мг, 1,03 ммоль) додавали до реакційної суміші, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Додавали нас. розчин  $\text{NaHCO}_3$ , та реакційну суміш екстрагували дихлорметаном. Органічну фазу промивали водою та нас. розчином  $\text{NaCl}$  та сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Осушуючий агент відфільтровували, фільтрат концентрували, та залишок сушили у високому вакуумі. Це давало 280 мг (чистота 81 %, 80 % від теоретичного) цільової сполуки.

PX-МС (спосіб 1):  $R_t=1,18$  хв.; МС (ЕСІпоз.):  $m/z=331$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Приклад 28А

Бензил 4-(5-азаспіро[2.5]октан-5-іл)піперидин-1-карбоксилат

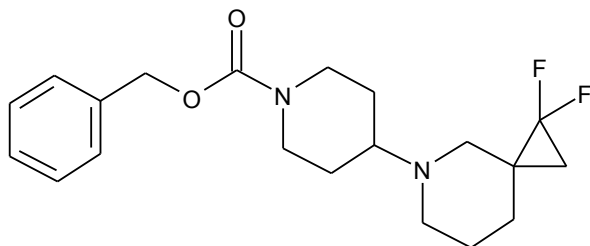


Оцтову кислоту (110 мкл, 1,9 ммоль) додавали до розчину бензил 4-оксопіперидин-1-карбоксилату (300 мг, 1,29 ммоль) та 5-азаспіро[2.5]октану (286 мг, 2,57 ммоль) в 10 мл дихлорметану, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 год. Потім, до реакційної суміші додавали натрію триацетоксиборгідрид (327 мг, 1,54 ммоль), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Додавали нас. розчин  $\text{NaHCO}_3$ , та реакційну суміш екстрагували дихлорметаном. Органічну фазу промивали водою та сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Осушуючий агент відфільтровували, фільтрат концентрували, та залишок сушили у високому вакуумі. Це давало 368 мг (чистота 40 %, 35 % від теоретичного) цільової сполуки.

PX-МС (спосіб 1):  $R_t=1,12$  хв.; МС (ЕСІпоз.):  $m/z=329$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Приклад 29А

гас-Бензил 4-(1,1-дифтор-5-азаспіро[2.5]октан-5-іл)піперидин-1-карбоксилат



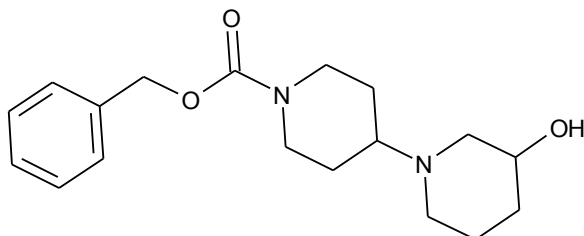
Оцтову кислоту (110 мкл, 1,9 ммоль) додавали до розчину бензил 4-оксопіперидин-1-карбоксилату (300 мг, 1,29 ммоль) та гас-1,1-дифтор-5-азаспіро[2.5]октану гідрохлориду (354 мг, 1,93 ммоль) в 10 мл дихлорметану, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 год. Потім, до реакційної суміші додавали натрію триацетоксиборгідрид (327 мг, 1,54 ммоль),

та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Додавали нас. розчин  $\text{NaHCO}_3$ , та реакційну суміш екстрагували дихлорметаном. Органічну фазу промивали водою та сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Осушуючий агент відфільтровували, фільтрат концентрували на роторному випарнику, та залишок сушили у високому вакуумі. Це давало 405 мг (чистота 61 %, 53 % від теоретичного) цільової сполуки.

PX-МС (спосіб 1):  $R_t=1,14$  хв.; МС (ЕСІпоз.):  $m/z=365$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Приклад 30А

гас-Бензил 3-гідрокси[1,4'-біпіперидин]-1'-карбоксилат

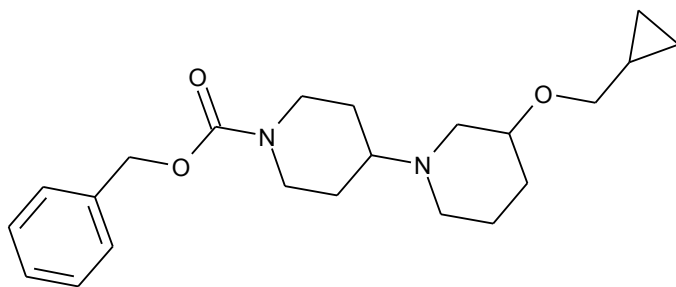


Триетиламін (1,8 мл, 13 ммоль) та оцтову кислоту (740 мкл, 13 ммоль) додавали до розчину бензил 4-оксопіперидин-1-карбоксилату (2,00 г, 8,57 ммоль) та піперидин-3-олу (1,73 г, 17,1 ммоль) в 100 мл дихлорметану, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 год. Потім, до реакційної суміші додавали натрію триацетоксиборгідрид (2,18 г, 10,3 ммоль), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 48 год. Додавали нас. розчин  $\text{NaHCO}_3$ , та реакційну суміш екстрагували дихлорметаном. Органічну фазу промивали водою та сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Осушуючий агент відфільтровували, та фільтрат концентрували. Залишок застосовували до Isolute®, та суміш чистили з використанням колонкової хроматографії (Biotage® Isolera One; колонка: Snap Ultra 50 г; ДХМ/MeOH градієнт: 2 % MeOH-20 % MeOH; швидкість потоку 100 мл/хв.). Фракції, які містять продукт, об'єднували та концентрували, та залишок сушили у високому вакуумі. Це давало 1,87 г (чистота 100 %, 68 % від теоретичного) цільової сполуки.

PX-МС (спосіб 1):  $R_t=0,88$  хв.; МС (ЕСІпоз.):  $m/z=319$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Приклад 31А

гас-Бензил 3-(циклопропілметокси)[1,4'-біпіперидин]-1'-карбоксилат

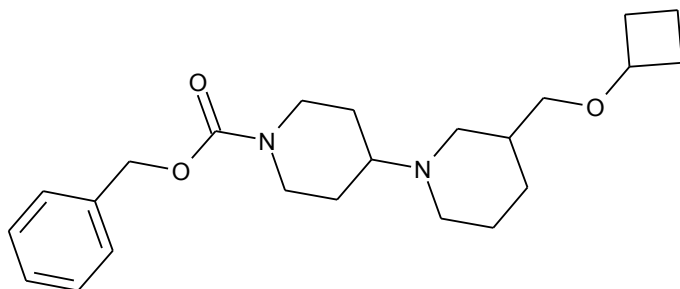


В атмосфері аргону, гас-бензил 3-гідрокси[1,4'-біпіперидин]-1'-карбоксилат (250 мг, 785 мкмоль) спочатку завантажували в 5 мл ТГФ, та суміш охолоджували на крижаній бані до 0 °С. При даній температурі, додавали натрію гідриду (47,1 мг, чистота 60 %, 1,18 ммоль), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Потім, додавали (бромметил)циклопропан (110 мкл, 1,2 ммоль), та реакційну суміш перемішували при 60 °С протягом ночі. Додавали (бромметил)циклопропан (110 мкл, 1,2 ммоль) та натрію гідриду (47,1 мг, чистота 60 %, 1,18 ммоль), та суміш перемішували при 60 °С протягом додаткових 24 год. Потім, продукт виділяли, використовуючи препаративну ВЕРХ (колонка: Chromatorex C18 10 мкм, 250 × 30 мм, рухома фаза А=вода, В=ацетонітрил; градієнт: 0,0 хв. 5 % В; 3 хв. 5 % В; 20 хв. 50 % В; 23 хв. 100 % В; 26 хв. 5 % В; швидкість потоку: 50 мл/хв.; 0,1 % мурашиної кислоти). Фракції, які містять продукт, об'єднували та концентрували на роторному випарнику, та залишок сушили у високому вакуумі. Це давало 68,0 мг (чистота 68 %, 16 % від теоретичного) цільової сполуки.

PX-МС (спосіб 1):  $R_t=1,25$  хв.; МС (ЕСІпоз.):  $m/z=373$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Приклад 32А

гас-Бензил 3-[(циклобутилокси)метил][1,4'-біпіперидин]-1'-карбоксилат



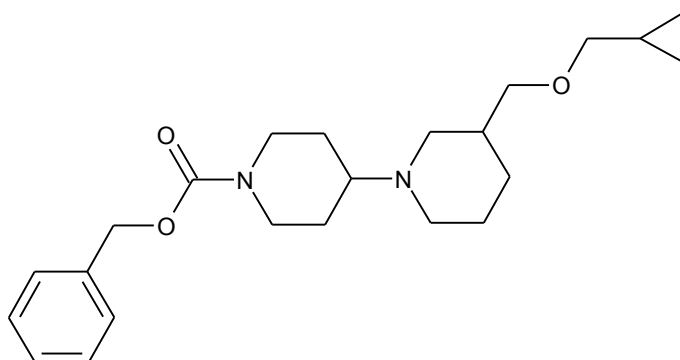
5 В атмосфері аргону, циклобутанол (72 мкл, 910 мкмоль) спочатку завантажували в 5 мл ДМФ, та суміш охолоджували на крижаній бані до 0 °С. При даній температурі, додавали натрію гідриду (36,5 мг, чистота 60 %, 913 мкмоль), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Потім, додавали гас-бензил 3-[(метилсульфоніл)окси]метил[1,4'-біпіперидин]-1'-карбоксилат (250 мг, 609 мкмоль), та реакційну суміш перемішували при 60 °С протягом ночі.

10 Потім додавали воду, та реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Органічну фазу промивали водою та нас. розчином NaCl, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували на роторному випарнику. Залишок сушили у високому вакуумі. Це давало 290 мг (чистота 46 %, 57 % від теоретичного) цільової сполуки.

PX-МС (спосіб 4): R<sub>t</sub>=0,73 хв.; МС (ЕСІпоз.): m/z=387 [M+H]<sup>+</sup>.

15 Приклад 33А

гас-Бензил 3-[(циклопропілметокси)метил][1,4'-біпіперидин]-1'-карбоксилат



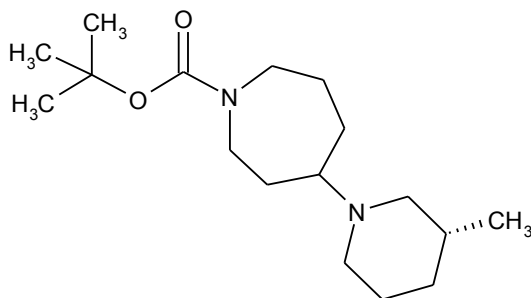
20 В атмосфері аргону, натрію гідриду (268 мг, чистота 60 %, 6,70 ммоль) спочатку завантажували в 25 мл ДМФ, та суміш охолоджували на крижаній бані до 0 °С. При даній температурі, додавали циклопропілметанол (540 мкл, 6,7 ммоль), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Потім, додавали гас-бензил 3-[(метилсульфоніл)окси]метил[1,4'-біпіперидин]-1'-карбоксилат (2,50 г, 6,09 ммоль), та реакційну суміш перемішували при 55 °С протягом ночі. Додавали циклопропілметанол (540 мкл, 6,7 ммоль) та натрію гідриду (268 мг, чистота 60 %, 6,70 ммоль), та суміш перемішували при 55 °С протягом додаткових 24 год. Потім додавали воду, та реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Органічну фазу промивали водою та нас. розчином NaCl, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували на роторному випарнику. Залишок чистили, використовуючи препаративну ВЕРХ (прилад: Waters Prep LC/MS System, колонка: Phenomenex Kinetex C18 5 мкм 100 × 30 мм; рухома фаза А: вода, рухома фаза В: ацетонітрил, рухома фаза С: 2 % концентрованої мурашиної кислоти у воді, рухома фаза D: ацетонітрил/вода (80 % за об'ємом / 20 % за об'ємом); загальна швидкість потоку: 80 мл/хв.; кімнатна температура, довжина хвилі 200-400 нм, повне впорскування; градієнтний профіль: рухома фаза А від 0 до 2 хв. 63 мл, рухома фаза В від 0 до 2 хв. 7 мл, рухома фаза А від 2 до 10 хв. від 63 мл до 39 мл та рухома фаза В від 7 мл до 31 мл, 10 до 12 хв. 0 мл рухомої фази А та 70 мл рухомої фази В. Постійна швидкість потоку рухомої фази С та рухомої фази D 5 мл/хв., кожна протягом усього часу перебігу). Фракції, які містять продукт, об'єднували та ліофілізували. Це давало 241 мг (чистота 78 %, 8 % від теоретичного) цільової сполуки.

35

40 PX-МС (спосіб 1): R<sub>t</sub>=1,27 хв.; МС (ЕСІпоз.): m/z=387 [M+H]<sup>+</sup>.

## Приклад 34А

трет-Бутил 4-[(3R)-3-метилпіперидин-1-іл]азепан-1-карбоксилат



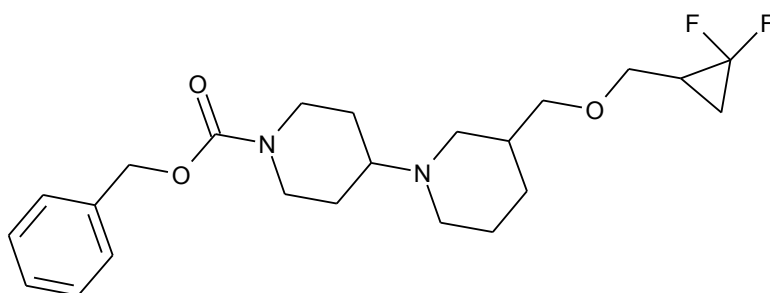
5

Оцтову кислоту (72 мкл, 1,3 ммоль) додавали до розчину трет-бутил 4-оксоазепан-1-карбоксилату (179 мг, 840 мкмоль) та (3R)-3-метилпіперидину (167 мг, 1,68 ммоль) в 5 мл дихлорметану, та суміш перемішували при кімнатній температурі. Через 5 год., до реакційної суміші додавали натрію триацетоксиборгідрид (214 мг, 1,01 ммоль), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Потім, додавали нас. розчин  $\text{NaHCO}_3$ , та реакційну суміш екстрагували дихлорметаном. Органічну фазу промивали водою та сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Осушувачий агент відфільтровували з відсмоктуванням, фільтрат концентрували на роторному випарнику, та залишок сушили у високому вакуумі. Це давало 215 мг суміші, яку далі піддавали взаємодії без додаткової очистки та аналізу.

15

## Приклад 35А

діаміх-Бензил 3-([2,2-дифторциклопропіл]метокси)метил[1,4'-біпіперидин]-1'-карбоксилат



20

В атмосфері аргону, гас-(2,2-дифторциклопропіл)метанол (98,7 мг, 913 мкмоль) спочатку завантажували в 5 мл ДМФ, та суміш охолоджували на крижаній бані до  $0^\circ\text{C}$ . При даній температурі, додавали натрію гідриду (36,5 мг, чистота 60 %, 913 мкмоль), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Потім, додавали гас-бензил 3-[[метилсульфоніл)окси]метил[1,4'-біпіперидин]-1'-карбоксилат (250 мг, 609 мкмоль), та реакційну суміш перемішували при  $60^\circ\text{C}$  протягом ночі. Додавали воду, та реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Органічну фазу промивали водою та нас. розчином  $\text{NaCl}$ , сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та концентрували на роторному випарнику. Залишок сушили у високому вакуумі. Це давало 343 мг (чистота 56 %, 74 % від теоретичного) цільової сполуки.

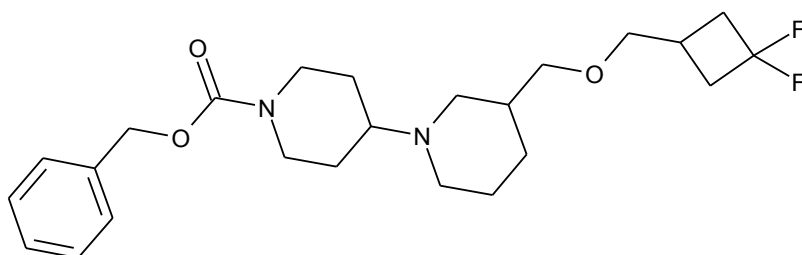
25

PX-МС (спосіб 1):  $R_t=1,32$  хв.; МС (EІпоз.):  $m/z=423$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

30

## Приклад 36А

гас-Бензил 3-[(3,3-дифторциклобутил)метокси]метил[1,4'-біпіперидин]-1'-карбоксилат

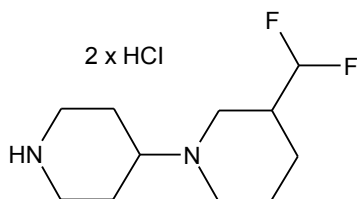


В атмосфері аргону, (3,3-дифторциклобутил)метанол (112 мг, 913 мкмоль) спочатку завантажували в 5 мл ДМФ, та суміш охолоджували на крижаній бані до 0 °С. При даній температурі, додавали натрію гідриду (36,5 мг, чистота 60 %, 913 мкмоль), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Потім, додавали гас-бензил 3-  
 5 {{{метилсульфоніл)окси]метил}[1,4'-біпіперидин]-1'-карбоксилат (250 мг, 609 мкмоль), та реакційну суміш перемішували при 60 °С. Через 6 год., додавали воду, та реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Органічну фазу промивали водою та нас. розчином NaCl, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували на роторному випарнику. Залишок сушили у високому вакуумі. Це давало 287 мг (чистота 33 %, 36 % від теоретичного) цільової сполуки.

10 PX-МС (спосіб 1): R<sub>t</sub>=1,44 хв.; МС (ЕСІпоз.): m/z=437 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 37А

3-(Диформетил)-1,4'-біпіперидину дигідрохлорид (рацемат)



15 1,35 г (3,83 ммоль) бензил 3-(диформетил)[1,4'-біпіперидин]-1'-карбоксилату (рацемат) розчиняли в 100 мл етанолу та гідрогенували, використовуючи H-Cube (ThalesNano H-Cube Pro<sup>TM</sup>-1,7).

Умови реакції:

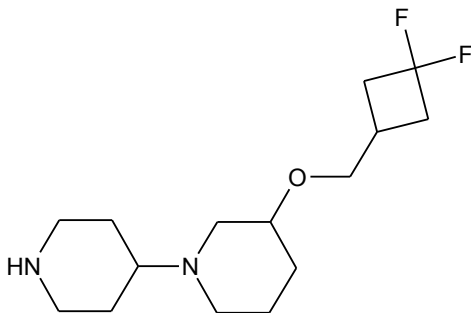
20 каталізатор: Pd/C 10 %; розчинник: етанол; тиск в картриджі: 1 бар водню; швидкість потоку: 1 мл/хв.; температура: 50 °С

Після завершення перетворення, додавали 4 н. HCl (в діоксані), та реакційну суміш концентрували насуху. Отриманий залишок сушили при зниженому тиску при кімнатній температурі протягом ночі. Це давало 1,107 г (3,80 ммоль, 99 % від теоретичного) цільової  
 25 сполуки у вигляді білої твердої речовини. Цільову сполуку далі піддавали взаємодії без додаткової очистки.

ГХ-МС (спосіб 3): R<sub>t</sub>=4,87 хв.; m/z=218 (M-2HCl)<sup>+</sup>.

Приклад 38А

30 3-[(3,3-Дифторциклобутил)метокси]-1,4'-біпіперидин (рацемат)



35 2,7 г (6,39 ммоль) бензил 3-[(3,3-дифторциклобутил)метокси][1,4'-біпіперидин]-1'-карбоксилату (рацемат) розчиняли в 90 мл етанолу та гідрогенували, використовуючи H-Cube (ThalesNano H-Cube Pro<sup>TM</sup>-1,7).

Умови реакції:

каталізатор: Pd/C 10 %; розчинник: етанол; тиск в картриджі: 50 бар водню; швидкість потоку: 1 мл/хв.; температура: 50 °С

Після того, як реакція дійшла до завершення, реакційну суміш концентрували насуху. Отриманий залишок сушили при зниженому тиску при кімнатній температурі протягом ночі. Це давало 1,27 г (4,40 ммоль, 69 % від теоретичного) цільової сполуки у вигляді жовтої олії. Цільову сполуку далі піддавали взаємодії без додаткової очистки.

ГХ-МС (спосіб 3): R<sub>t</sub>=6,42 хв.; m/z=288 (M)<sup>+</sup>.

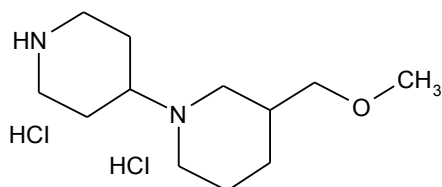
45 За аналогією до прикладів 37А та 38А, наступні сполуки прикладів з 39А до 41А отримували з вихідних матеріалів, зазначених в кожному випадку:

| Приклад | Назва/Структура/Вихідні матеріали                                                                                                                             | Аналітичні дані                                                                                     |
|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 39A     | <p>3-(трифторметил)-1,4'-біпіперидину дигідрохлорид (рацемат)</p> <p>2 x HCl</p> <p>з бензил 3-(трифторметил)[1,4'-біпіперидин]-1'-карбоксилату (рацемат)</p> | <p>ГХ-МС (спосіб 3):<br/> <math>R_t=4,33</math> хв.; <math>m/z=236</math> (M-2HCl)<sup>+</sup>.</p> |
| 40A     | <p>3-(фторметил)-1,4'-біпіперидину дигідрохлорид (рацемат)</p> <p>2 x HCl</p> <p>з бензил 3-(фторметил)[1,4'-біпіперидин]-1'-карбоксилату (рацемат)</p>       | <p>ГХ-МС (спосіб 3):<br/> <math>R_t=5,07</math> хв.; <math>m/z=200</math> (M-2HCl)<sup>+</sup>.</p> |
| 41A     | <p>3-(циклопропілметил)-1,4'-біпіперидин (рацемат)</p> <p>з бензил 3-(циклопропілметил)[1,4'-біпіперидин]-1'-карбоксилату (рацемат)</p>                       | <p>ГХ-МС (спосіб 3):<br/> <math>R_t=5,81</math> хв.; <math>m/z=222</math> (M)<sup>+</sup>.</p>      |

## Приклад 42A

гас-3-(Метоксиметил)-1,4'-біпіперидину дигідрохлорид

5

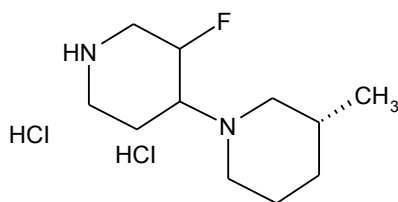


гас-Бензил 3-(метоксиметил)[1,4'-біпіперидин]-1'-карбоксилат (145 мг, 419 мкмоль) спочатку завантажували в 5 мл ТГФ, та додавали паладій (50,0 мг; 10 % на активованому вугіллі) в атмосфері аргону. Суміш потім гідрогенували в атмосфері водню протягом ночі. Каталізатор відфільтровували через кізельґурт та промивали ТГФ. До фільтрату додавали гідрохлоридну кислоту в діетиловому ефірі (310 мкл, 2,0 М, 630 мкмоль), та осаджену тверду речовину відфільтровували з відсмоктуванням, промивали діетиловим ефіром та сушили у високому вакуумі. Це давало 92,0 мг (чистота 76 %, 59 % від теоретичного) цільової сполуки.

ГХ-МС (спосіб 3):  $R_t=5,45$  хв.; МС (ЕСІпоз.):  $m/z=212$  [M-HCl]<sup>+</sup>.

## Приклад 43A

diatix-(3R)-3'-Фтор-3-метил-1,4'-біпіперидину дигідрохлорид



Спосіб синтезу 1:

діаміх-Бензил (3R)-3'-фтор-3-метил[1,4'-біпіперидин]-1'-карбоксилат (5,13 г, чистота 55 %, 8,40 ммоль) спочатку завантажували в 250 мл ТГФ, та в атмосфері аргону додавали паладій (382 мг; 10 % на активованому вугіллі). Суміш потім гідрогенували в атмосфері водню протягом ночі. Каталізатор відфільтровували через кізельґурт та промивали ТГФ. До фільтрату додавали гідрохлоридну кислоту в діетиловому ефірі (6,3 мл, 2,0 М, 13 ммоль), та суміш концентрували на роторному випарнику. Залишок перемішували з дихлорметаном, та тверду речовину відфільтровували з відсмоктуванням, промивали дихлорметаном та сушили у високому вакуумі. Це давало 2,31 г (100 % від теоретичного) цільової сполуки.

РХ-МС (спосіб 4): МС (ЕІпоз.):  $m/z=200$   $[M-2HCl]^+$ .

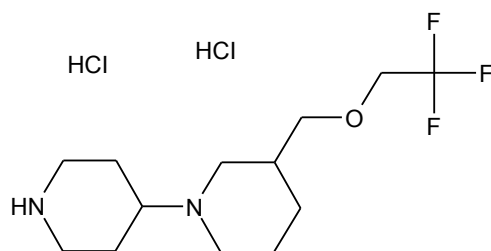
Спосіб синтезу 2:

4 М Гідрохлоридну кислоту в 1,4-діоксані (22 мл, 4,0 М, 88 ммоль) додавали до розчину діаміх-трет-бутил (3R)-3'-фтор-3-метил[1,4'-біпіперидин]-1'-карбоксилату (5,30 г, 17,6 ммоль) в 250 мл дихлорметану, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 48 год. Осаджену тверду речовину відфільтровували з відсмоктуванням, промивали дихлорметаном та сушили у вакуумній сушильній шафі при 40 °С протягом ночі. Це давало 3,47 г (чистота 100 %, 72 % від теоретичного) цільової сполуки.

ГХ-МС (спосіб 3): МС (ЕІпоз.):  $m/z=200$   $[M-2HCl]^+$ .

Приклад 44А

гас-3-[(2,2,2-Трифторетокси)метил]-1,4'-біпіперидину дигідрохлорид

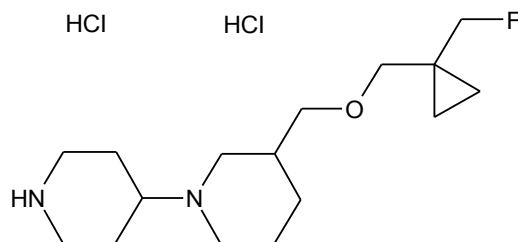


гас-Бензил 3-[(2,2,2-трифторетокси)метил][1,4'-біпіперидин]-1'-карбоксилат (218 мг, чистота 81 %, 526 мкмоль) спочатку завантажували в 12 мл ТГФ, та в атмосфері аргону додавали паладій (63 мг; 10 % на активованому вугіллі). Суміш потім гідрогенували в атмосфері водню. Через 3,5 год. каталізатор відфільтровували через кізельґурт та промивали ТГФ. Гідрохлоридну кислоту в діетиловому ефірі (390 мкл, 2,0 М, 790 мкмоль) додавали до фільтрату, та суміш концентрували на роторному випарнику. Це давало 164 мг (чистота 74 %, 66 % від теоретичного) цільової сполуки.

ГХ-МС (спосіб 3):  $R_t=5,26$  хв.; МС (повний ms):  $m/z=280$   $[M-2HCl]^+$ .

Приклад 45А

гас-3-([1-(Форметил)циклопропіл]метокси)метил)-1,4'-біпіперидину дигідрохлорид



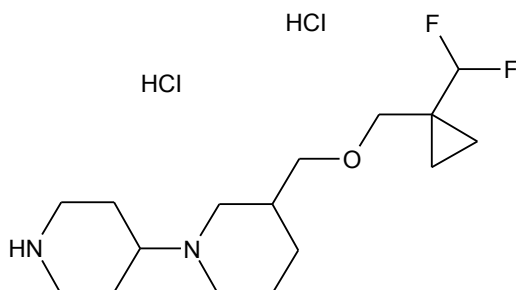
гас-Бензил 3-([1-(фторметил)циклопропіл]метокси)метил)-1,4'-біпіперидин-1'-карбоксилат

(204 мг, чистота 40 %, 487 мкмоль) спочатку завантажували в 10 мл ТГФ, та в атмосфері аргону додавали паладій (58 мг; 10 % на активованому вугіллі). Суміш потім гідрогенували в атмосфері водню. Через 2 год. каталізатор відфільтровували через кізельґурт та промивали ТГФ. Гідрохлоридну кислоту в діетиловому ефірі (370 мкл, 2,0 М, 740 мкмоль) додавали до

5

Приклад 46А

гас-3-({[1-(Дифторметил)циклопропіл]метокси}метил)-1,4'-біпіперидину дигідрохлорид



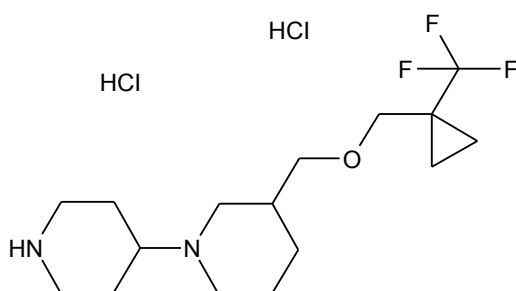
10

гас-Бензил 3-({[1-(дифторметил)циклопропіл]метокси}метил)[1,4'-біпіперидин]-1'-карбоксилат (197 мг, чистота 51 %, 451 мкмоль) спочатку завантажували в 10 мл ТГФ, та в атмосфері аргону додавали паладій (54 мг; 10 % на активованому вугіллі). Суміш потім гідрогенували в атмосфері водню. Через 1,5 год. каталізатор відфільтровували через кізельґурт та промивали ТГФ. Гідрохлоридну кислоту в діетиловому ефірі (374 мкл, 2,0 М, 680 мкмоль) додавали до

15

Приклад 47А

гас-3-({[1-(Трифторметил)циклопропіл]метокси}метил)-1,4'-біпіперидину дигідрохлорид



20

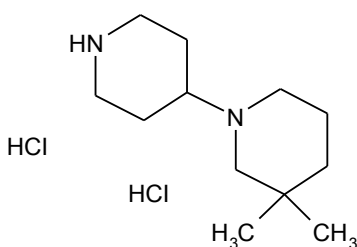
гас-Бензил 3-({[1-(трифторметил)циклопропіл]метокси}метил)[1,4'-біпіперидин]-1'-карбоксилат (212 мг, чистота 58 %, 466 мкмоль) спочатку завантажували в 10 мл ТГФ, та в атмосфері аргону додавали паладій (56 мг; 10 % на активованому вугіллі). Суміш потім гідрогенували в атмосфері водню. Через 1,5 год. каталізатор відфільтровували через кізельґурт та промивали ТГФ. Гідрохлоридну кислоту в діетиловому ефірі (350 мкл, 2,0 М, 700 мкмоль) додавали до фільтрату, та суміш концентрували на роторному випарнику. Це давало 129 мг суміші, яку далі піддавали взаємодії без додаткової очистки та аналізу.

25

30

Приклад 48А

3,3-Диметил-1,4'-біпіперидину дигідрохлорид

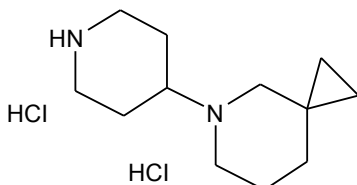


35

Бензил 3,3-диметил[1,4'-біпіперидин]-1'-карбоксилат (260 мг, чистота 81 %, 637 мкмоль) спочатку завантажували в 18 мл ТГФ, та в атмосфері аргону додавали паладій (27 мг; 10 % на активованому вугіллі, 255 мкмоль). Суміш потім гідрогенували в атмосфері водню протягом ночі. Каталізатор відфільтровували через кізельґурт та промивали ТГФ. Гідрохлоридну кислоту в діетиловому ефірі (478 мкл, 2,0 М, 956 мкмоль) додавали до фільтрату, та суміш концентрували на роторному випарнику. Залишок перемішували з дихлорметаном, концентрували та сушили у високому вакуумі. Це давало 180 мг суміші, яку далі піддавали взаємодії без додаткової очистки та аналізу.

Приклад 49А

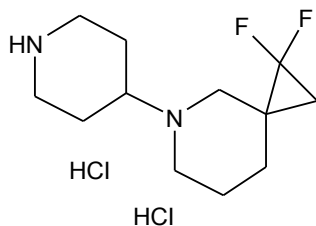
5-(Піперидин-4-іл)-5-азаспіро[2.5]октану дигідрохлорид



Бензил 4-(5-азаспіро[2.5]октан-5-іл)піперидин-1-карбоксилат (368 мг, чистота 40 %, 1,12 ммоль) спочатку завантажували в 32 мл ТГФ, та в атмосфері аргону додавали паладій (51 мг, 10 % на активованому вугіллі). Суміш потім гідрогенували в атмосфері водню протягом ночі. Каталізатор відфільтровували через кізельґурт та промивали ТГФ. Гідрохлоридну кислоту в діетиловому ефірі (840 мкл, 2,0 М, 1,7 ммоль) додавали до фільтрату, та суміш концентрували на роторному випарнику. Залишок перемішували з дихлорметаном. Осаджену тверду речовину відфільтровували з відсмоктуванням, промивали дихлорметаном та сушили у високому вакуумі. Це давало 185 мг суміші, яку далі піддавали взаємодії без додаткової очистки та аналізу.

Приклад 50А

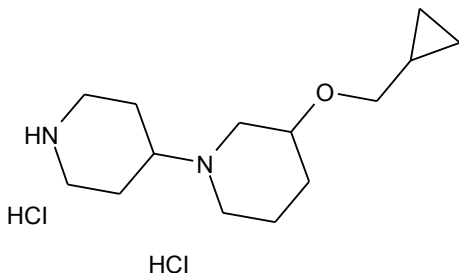
рас-1,1-Дифтор-5-(піперидин-4-іл)-5-азаспіро[2.5]октану дигідрохлорид



рас-Бензил 4-(1,1-дифтор-5-азаспіро[2.5]октан-5-іл)піперидин-1-карбоксилат (405 мг, чистота 61 %, 1,11 ммоль) спочатку завантажували в 32 мл ТГФ, та в атмосфері аргону додавали паладій (51 мг, 10 % на активованому вугіллі). Суміш потім гідрогенували в атмосфері водню протягом ночі. Каталізатор відфільтровували через кізельґурт та промивали ТГФ. Гідрохлоридну кислоту в діетиловому ефірі (840 мкл, 2,0 М, 1,7 ммоль) додавали до фільтрату, та суміш концентрували на роторному випарнику. Залишок перемішували з дихлорметаном, концентрували на роторному випарнику та сушили у високому вакуумі. Це давало 280 мг суміші, яку далі піддавали взаємодії без додаткової очистки та аналізу.

Приклад 51А

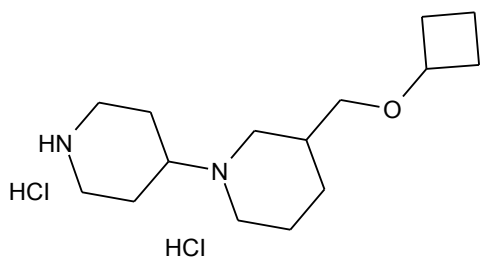
рас-3-(Циклопропілметокси)-1,4'-біпіперидину дигідрохлорид



гас-Бензил 3-(циклопропілметокси)[1,4'-біпіперидин]-1'-карбоксилат (68,0 мг, чистота 68 %, 124 мкмоль) спочатку завантажували в 5 мл ТГФ, та в атмосфері аргону додавали паладій (22 мг; 10 % на активованому вугіллі). Суміш потім гідрогенували в атмосфері водню протягом ночі. Каталізатор відфільтровували через кізельґурт та промивали ТГФ. Гідрохлоридну кислоту в діетиловому ефірі (93 мкл, 2,0 М, 186 мкмоль) додавали до фільтрату, та суміш концентрували на роторному випарнику. Залишок перемішували з дихлорметаном, концентрували та сушили у високому вакуумі. Це давало 51 мг суміші, яку далі піддавали взаємодії без додаткової очистки та аналізу.

Приклад 52A

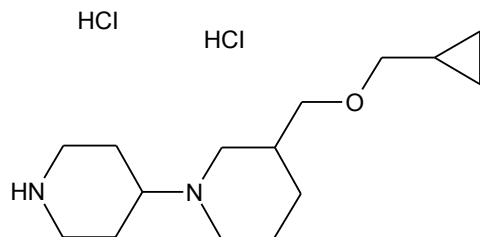
гас-3-[(Циклобутилокси)метил]-1,4'-біпіперидину дигідрохлорид



гас-Бензил 3-[(циклобутилокси)метил][1,4'-біпіперидин]-1'-карбоксилат (290 мг, чистота 46 %, 386 мкмоль) спочатку завантажували в 15 мл ТГФ, та в атмосфері аргону додавали паладій (41 мг; 10 % на активованому вугіллі). Суміш потім гідрогенували в атмосфері водню протягом ночі. Каталізатор відфільтровували через кізельґурт та промивали ТГФ. Гідрохлоридну кислоту в діетиловому ефірі (259 мкл, 2,0 М, 518 мкмоль) додавали до фільтрату, та суміш концентрували на роторному випарнику. Це давало 225 мг суміші, яку далі піддавали взаємодії без додаткової очистки та аналізу.

Приклад 53A

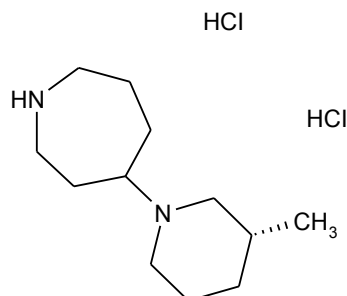
гас-3-[(Циклопропілметокси)метил]-1,4'-біпіперидину дигідрохлорид



гас-Бензил 3-[(циклопропілметокси)метил][1,4'-біпіперидин]-1'-карбоксилат (241 мг, чистота 78 %, 486 мкмоль) спочатку завантажували в 20 мл ТГФ, та в атмосфері аргону додавали паладій (58 мг; 10 % на активованому вугіллі). Суміш потім гідрогенували в атмосфері водню протягом ночі. Каталізатор відфільтровували через кізельґурт та промивали ТГФ. Гідрохлоридну кислоту в діетиловому ефірі (360 мкл, 2,0 М, 730 мкмоль) додавали до фільтрату, та суміш концентрували на роторному випарнику. Це давало 155 мг суміші, яку далі піддавали взаємодії без додаткової очистки та аналізу.

Приклад 54A

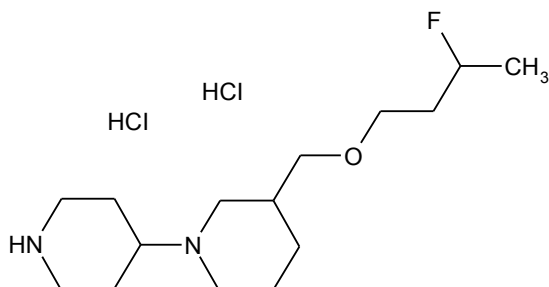
4-[(3R)-3-Метилпіперидин-1-іл]азепану дигідрохлорид



4 М Гідрохлоридну кислоту в 1,4-діоксані (2,2 мл, 4,0 М, 8,6 ммоль) додавали до розчину трет-бутил 4-[(3R)-3-метилпіперидин-1-іл]азепан-1-карбоксилату (215 мг) в 5,4 мл дихлорметану, та суміш перемішували при кімнатній температурі. Через 2 год., реакційну суміш концентрували на роторному випарнику, та залишок сушили у високому вакуумі. Це давало 237 мг суміші, яку далі піддавали взаємодії без додаткової очистки та аналізу.

Приклад 55A

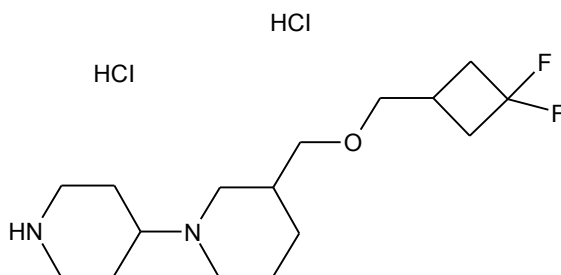
diatix-3-[(3-Фторбутокс)метил]-1,4'-біпіперидину дигідрохлорид



diatix-Бензил 3-{{[-2,2-дифторциклопропіл]метокси}метил}[1,4'-біпіперидин]-1'-карбоксилат (343 мг, чистота 56 %, 446 мкмоль) спочатку завантажували в 25 мл ТГФ, та в атмосфері аргону додавали паладій (53 мг; 10 % на активованому вугіллі). Суміш потім гідрогенували в атмосфері водню протягом ночі. Каталізатор відфільтровували через кізельґурт та промивали ТГФ. Гідрохлоридну кислоту в діетиловому ефірі (330 мкл, 2,0 М, 670 мкмоль) додавали до фільтрату, та суміш концентрували на роторному випарнику. Це давало 218 мг суміші, яку далі піддавали взаємодії без додаткової очистки та аналізу.

Приклад 56A

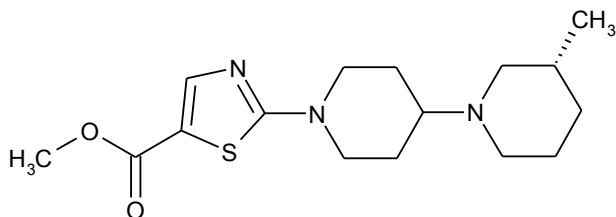
гас-3-[(3,3-Дифторциклобутил)метокси]метил]-1,4'-біпіперидину дигідрохлорид



гас-Бензил 3-[(3,3-дифторциклобутил)метокси]метил}[1,4'-біпіперидин]-1'-карбоксилат (287 мг, чистота 33 %, 217 мкмоль) спочатку завантажували в 15 мл ТГФ, та в атмосфері аргону додавали паладій (26 мг; 10 % на активованому вугіллі). Суміш потім гідрогенували в атмосфері водню протягом ночі. Каталізатор відфільтровували через кізельґурт та промивали ТГФ. Гідрохлоридну кислоту в діетиловому ефірі (163 мкл, 2,0 М, 325 мкмоль) додавали до фільтрату, та суміш концентрували на роторному випарнику. Це давало 286 мг суміші, яку далі піддавали взаємодії без додаткової очистки та аналізу.

Приклад 57A

Метил 2-[(3R)-3-метил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-тіазол-5-карбоксилат



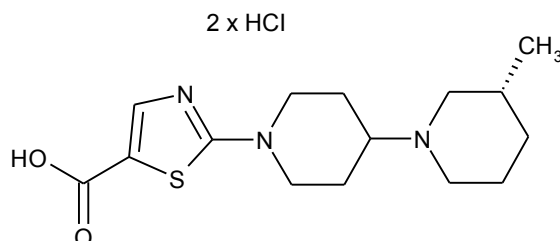
5 г (22,52 ммоль) метил 2-бром-1,3-тіазол-5-карбоксилату, 4,926 г (22,52 ммоль) 1-(3,5-дифторпіридин-2-іл)метанаміну дигідрохлориду та 9,4 мл (67,55 ммоль) триетиламіну в 30 мл 2-

пропанолу нагрівали до температури кипіння (температура олійної бані ~100 °C) та перемішували при даній температурі протягом ночі. Після охолодження реакційної суміші, розчин концентрували насухо, використовуючи роторний випарник. Це давало 14,29 г (сирий продукт, чистота ~34 %) цільового продукту та солей триетиламіну. Суміш далі піддавали

5 взаємодії без додаткової очистки.  
 PX-МС (спосіб 4):  $R_t=0,51$  хв.;  $m/z=324$  (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 58А

2-[(3R)-3-Метил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-тіазол-5-карбонової кислоти дигідрохлорид



10

14,29 г суміші з метил 2-[(3R)-3-метил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-тіазол-5-карбоксилату та солі триетиламіну розчиняли у воді, та додавали 221 мл 1 н. розчину NaOH. Коричневу олію відокремлювали, яку розчиняли шляхом додавання 50 мл ТГФ. Реакційну суміш потім нагрівали

15

до 60 °C та перемішували при даній температурі протягом однієї години. Після охолодження реакційної суміші до кімнатної температури, розчин концентрували насухо на роторному випарнику, залишок розчиняли у воді та підкислювали концентрованою гідрохлоридною

20

кислотою. Розчин потім ще раз концентрували насухо. Це давало 20,54 г бежевої твердої речовини, яку чистили з використанням колонкової хроматографії.

25

Умови: Вфідокремлення проводили, використовуючи порції в 1 г. RP колонка Chromatorex C18, 10 мкм; 125 × 30мм, ацетонітрил/вода (+0,05 % мурашиної кислоти) 5/95 → градієнт over 20

хв. → ацетонітрил/вода (+0,05 % мурашиної кислоти) 95/5, швидкість потоку 75 мл/хв...

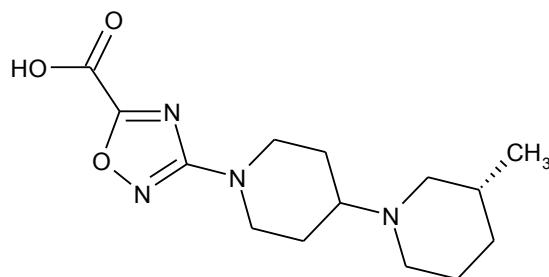
Нарешті, фракції, які містять продукт, об'єднували та концентрували насухо при зниженому тиску та сушили. Це давало 4,75 г (12,42 ммоль, 83 % від теоретичного) цільової сполуки у

вигляді світло-бежевої твердої речовини.

PX-МС (спосіб 1):  $R_t=0,54$  хв.;  $m/z=310$  (M+H-2HCl)<sup>+</sup>.

Приклад 59А

3-[(3R)-3-Метил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,2,4-оксадіазол-5-карбонова кислота



30

Етил 3-бром-1,2,4-оксадіазол-5-карбоксилат (100 мг, 452 мкмоль) та (3R)-3-метил-1,4'-біпіперидину дигідрохлорид (173 мг, 679 мкмоль) перемішували в 2 мл розчину натрію карбонату (2,0 мл, 2,0 М, 4,0 ммоль) при 120 °C. Через 30 хв., реакційну суміш підкислювали 2

35

н. гідрохлоридною кислотою та чистили, використовуючи препаративну ВЕРХ (колонка: Chromatorex C18 10 мкм, 250 × 30 мм, рухома фаза А=вода, В=ацетонітрил; градієнт: 0,0 хв. 5 %

40

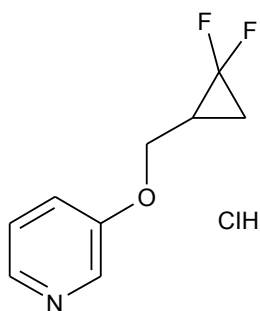
В; 3 хв. 5 % В; 20 хв. 50 % В; 23 хв. 100 % В; 26 хв. 5 % В; швидкість потоку: 50 мл/хв.; 0,1 % мурашиної кислоти). Фракції, які містять продукт, об'єднували та концентрували, та залишок сушили у високому вакуумі. Це давало 25 мг (чистота 60 %, 11 % від теоретичного) цільової

сполуки.

PX-МС (спосіб 1):  $R_t=0,47$  хв.; МС (ЕСІпоз.):  $m/z=295$  [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 60А

rac-3-[(2,2-Дифторциклопропіл)метокси]піридину гідрохлорид

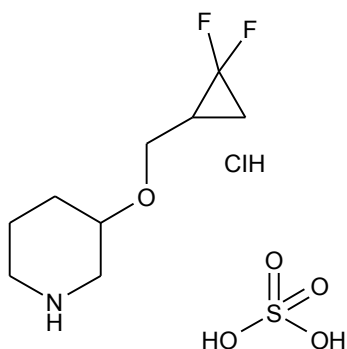


Трифенілфосфін (2,43 г, 9,25 ммоль) додавали до розчину піридин-3-олу (677 мг, 7,12 ммоль) в 25 мл ТГФ, та суміш охолоджували на крижаній бані до 0 °С. При даній температурі, додавали діізопропіл-азодикарбоксилат (1,3 мл, 9,3 ммоль), та суміш перемішували при 0 °С протягом 5 хв. Потім, розчин гас-2,2-дифторциклопропанметанолу (1,00 г, 9,25 ммоль) в 5 мл ТГФ додавали по краплях до суміші. Крижану баню потім видаляли, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Додавали воду, та реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Органічну фазу промивали нас. розчином NaCl, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували. Олійний залишок перемішували з 75 мл циклогексану протягом 30 хв. Осаджену тверду речовину відфільтровували, та фільтрат концентрували з отриманням залишку. Залишок розчиняли в 50 мл МТВЕ, та додавали 5 мл гідрохлоридної кислоти (4н. в 1,4-діоксані). Осаджену тверду речовину відфільтровували з відсмоктуванням, промивали МТВЕ та сушили у високому вакуумі. Це давало 698 мг (чистота 93 %, 41 % від теоретичного) цільової сполуки.

PX-МС (спосіб 4): R<sub>t</sub>=0,40 хв.; МС (ЕСІпоз.): m/z=186 [M-HCl]<sup>+</sup>.

Приклад 61А

діаміх-3-[(2,2-Дифторциклопропіл)метокси]піперидину сульфат гідрохлорид

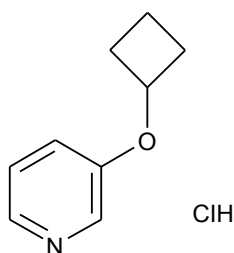


В атмосфері аргону, гас-3-[(2,2-дифторциклопропіл)метокси]піридину гідрохлорид (698 мг, чистота 93 %, 2,93 ммоль) розчиняли в 35 мл етанолу. Додавали сірчану кислоту (168 мкл, 3,15 ммоль) та платини(IV) оксид (179 мг, 0,79 ммоль), та суміш гідрогенували в атмосфері водню протягом ночі. Каталізатор відфільтровували через целіт та промивали етанолом. Фільтрат концентрували шляхом випаровування, та залишок сушили у високому вакуумі. Це давало 761 мг (74 % від теоретичного) цільової сполуки.

PX-МС (спосіб 5): МС (ЕСІпоз.): m/z=192 [M-HCl-H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>]<sup>+</sup>.

Приклад 62А

3-(Циклобутилокси)піридину гідрохлорид

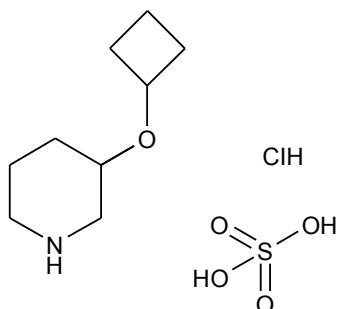


Трифенілфосфін (7,17 г, 27,3 ммоль) додавали до розчину піридин-3-олу (2,00 г, 21,0 ммоль) в 70 мл ТГФ, та суміш охолоджували на крижаній бані до 0 °С. При даній температурі, додавали діізопропіл-азодикарбоксилату (3,9 мл, 27 ммоль), та суміш перемішували при 0 °С протягом 5 хв. Потім, розчин циклобутанолу (2,1 мл, 27 ммоль) в 10 мл ТГФ по краплях додавали до суміші. Крижану баню потім видаляли, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом вихідних. Додавали воду, та реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Органічну фазу промивали нас. розчином NaCl, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували. Олійний залишок перемішували зі 150 мл циклогексану протягом 30 хв. Тверду речовину відфільтровували, та фільтрат концентрували з отриманням залишку. Залишок розчиняли в 100 мл МТВЕ, та додавали 5 мл гідрохлоридної кислоти (4н. в 1,4-діоксані). Осаджену тверду речовину відфільтровували з відсмоктуванням, промивали МТВЕ та сушили у високому вакуумі. Це давало 2,02 г (чистота 51 %, 26 % від теоретичного) цільової сполуки.

РХ-МС (спосіб 5): R<sub>t</sub>=1,34 хв.; МС (ЕСІпоз.): m/z=150 [M-HCl]<sup>+</sup>.

Приклад 63А

рас-3-(Циклобутилокси)піперидину сульфат гідрохлорид

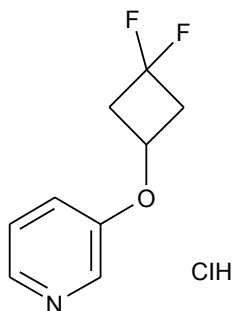


В атмосфері аргону, 3-(циклобутилокси)піперидину гідрохлорид (2,0 г, чистота 51 %, 5,51 ммоль) розчиняли в 95 мл етанолу. Додавали сірчану кислоту (550 мкл, 10 ммоль) та платини(IV) оксид (612 мг, 2,6 ммоль), та суміш гідрогенували в атмосфері водню протягом ночі. Каталізатор відфільтровували через целіт та промивали етанолом. Фільтрат концентрували шляхом випаровування, та залишок сушили у високому вакуумі. Це давало 2,52 г (157 % від теоретичного) цільової сполуки.

LC/MS (спосіб 4): МС (ЕСІпоз.): m/z=156 [M-HCl-H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>]<sup>+</sup>.

Приклад 64А

3-[(3,3-Дифторциклобутил)окси]піридину гідрохлорид



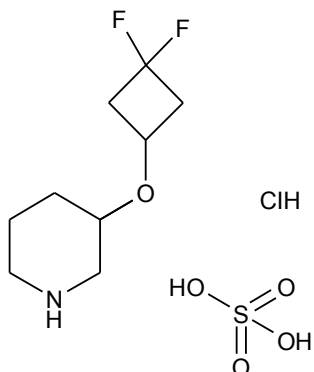
Трифенілфосфін (2,43 г, 9,25 ммоль) додавали до розчину піридин-3-олу (677 мг, 7,12 ммоль) в 25 мл ТГФ, та суміш охолоджували на крижаній бані до 0 °С. При даній температурі, додавали діізопропіл-азодикарбоксилату (1,3 мл, 9,3 ммоль), та суміш перемішували при 0 °С протягом 5 хв. Потім, розчин 3,3-дифторциклобутанолу (1,00 г, 9,25 ммоль) в 5 мл ТГФ додавали по краплях до суміші. Крижану баню потім видаляли, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш перемішували при 80 °С протягом 5 год. та потім екстрагували між водоб та етилацетатом. Органічну фазу промивали нас. розчином NaCl, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували. Олійний залишок перемішували зі 150 мл циклогексану протягом 30 хв. Осаджену тверду речовину відфільтровували, та фільтрат концентрували з отриманням залишку. Залишок розчиняли в 100 мл МТВЕ, та додавали 5 мл гідрохлоридної кислоти (4N в 1,4-діоксані). Осаджену тверду речовину відфільтровували з

відсмоктуванням, промивали MTBE та сушили у високому вакуумі. Це давало 289 мг (чистота 94 %, 17 % від теоретичного) цільової сполуки.

PX-МС (спосіб 4):  $R_t=1,01$  хв.; МС (ЕСІпоз.):  $m/z=186$   $[M-HCl]^+$ .

Приклад 65А

5 гас-3-[(3,3-Дифторциклобутил)окси]піперидину сульфат гідрохлорид

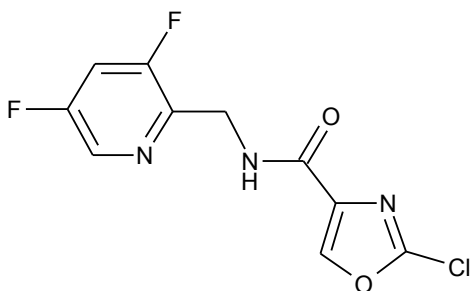


В атмосфері аргону, 3-[(3,3-дифторциклобутил)окси]піридину гідрохлорид (298 мг, 1,34 ммоль) розчиняли в 12 мл етанолу. Додавали сірчану кислоту (72 мкл, 1,3 ммоль) та платини(IV) оксид (76,3 мг, 336 мкмоль), та суміш гідрогенували в атмосфері водню протягом 3 год. Каталізатор відфільтровували через целіт та промивали етанолом. Фільтрат концентрували шляхом випаровування, та залишок сушили у високому вакуумі. Це давало 297 мг (68 % від теоретичного) цільової сполуки.

LC/MS (спосіб 4): МС (ЕСІпоз.):  $m/z=192$   $[M-HCl-H_2SO_4]^+$ .

Приклад 66А

2-Хлор-N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-1,3-оксазол-4-карбоксамід

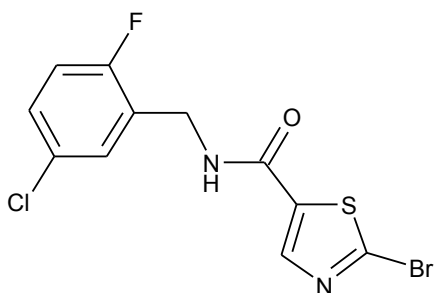


N,N-Діізопропілетиламін (680 мкл, 3,9 ммоль) та пропілфосфоновий ангідрид (1,0 мл, 50 % в етилацетаті, 1,7 ммоль) додавали до розчину 2-бром-1,3-оксазол-4-карбонової кислоти (250 мг, 1,30 ммоль) та 1-(3,5-дифторпіридин-2-іл)метанаміну дигідрохлориду (283 мг, 1,30 ммоль) в 10 мл ацетонітрилу, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш концентрували, та залишок розчиняли в етилацетаті та промивали нас. розчином  $NaHCO_3$ , водою та нас. розчином  $NaCl$ . Органічну фазу сушили над  $Na_2SO_4$ . Осушуючий агент відфільтровували, та фільтрат концентрували. Залишок застосовували до Isolute® та суміш чистили з використанням колонкової хроматографії (Biotage® Isolera One; колонка: Snap Ultra 10 г; Су/ЕА градієнт: 8 % ЕА-66 % ЕА; швидкість потоку 36 мл/хв.). Фракції, які містять продукт, об'єднували та концентрували, та залишок сушили у високому вакуумі. Це давало 193 мг (46 % від теоретичного, чистота 84 %) цільової сполуки, яку далі піддавали взаємодії без додаткової очистки.

PX-МС (спосіб 1):  $R_t=1,32$  хв.; МС (ЕСІпоз.):  $m/z=274$   $[M+H]^+$ .

Приклад 67А

2-Бром-N-(5-хлор-2-фторбензил)-1,3-тіазол-5-карбоксамід

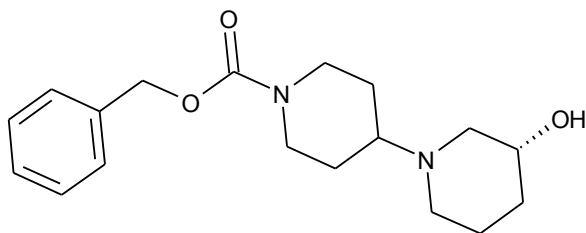


N,N-Діізопропілетиламін (630 мкл, 3,6 ммоль) та пропілфосфоновий ангідрид (930 мкл, 50 % в етилацетаті, 1,6 ммоль) додавали до розчину 2-бром-1,3-тіазол-5-карбоної кислоти (250 мг, 1,20 ммоль) та 1-(5-хлор-2-фторфеніл)метанаміну (192 мг, 1,20 ммоль) в 10 мл ацетонітрилу, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш концентрували, та залишок розчиняли в етилацетаті та промивали нас. розчином  $\text{NaHCO}_3$ , водою та нас. розчином  $\text{NaCl}$ . Органічну фазу сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Осушуючий агент відфільтровували, та фільтрат концентрували. Залишок застосовували до Isolute®, та суміш чистили з використанням колонкової хроматографії (Biotage® Isolera One; колонка: Snap Ultra 10 г; Cy/EA градієнт: 8 % EA-66 % EA; швидкість потоку 36 мл/хв.). Фракції, які містять продукт, об'єднували та концентрували, та залишок сушили у високому вакуумі. Це давало 106 мг (чистота 96 %, 24 % від теоретичного) цільової сполуки.

PX-МС (спосіб 1):  $R_t=1,85$  хв.; МС (ЕСІпоз.):  $m/z=348$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Приклад 68А

Бензил (3R)-3-гідрокси[1,4'-біпіперидин]-1'-карбоксилат

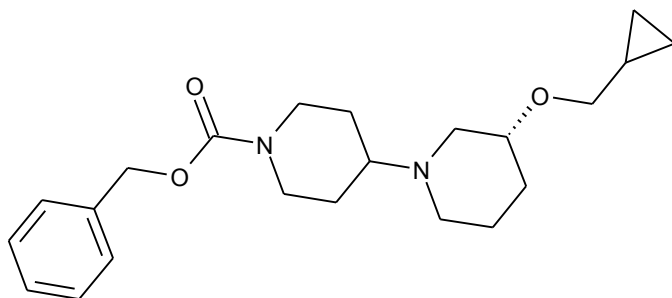


Триетиламін (3,0 мл, 21 ммоль) та оцтову кислоту (740 мкл, 13 ммоль) додавали до розчину бензил 4-оксопіперидин-1-карбоксилату (2,00 г, 8,57 ммоль) та (3R)-піперидин-3-олу гідрохлориду (2,36 г, 17,1 ммоль) в 100 мл дихлорметану, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Потім, до суміші додавали натрію триацетоксиборгідрид (2,18 г, 10,3 ммоль), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 48 год. Додавали нас. розчин  $\text{NaHCO}_3$ , та реакційну суміш екстрагували дихлорметаном. Органічну фазу промивали водою та сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Осушуючий агент відфільтровували, та фільтрат концентрували. Залишок застосовували до Isolute®, та суміш чистили з використанням колонкової хроматографії (Biotage® Isolera One; колонка: Snap Ultra 50 г; ДХМ/MeOH градієнт: 2 % MeOH-20 % MeOH; швидкість потоку 100 мл/хв.). Фракції, які містять продукт, об'єднували та концентрували, та залишок сушили у високому вакуумі. Це давало 1,79 г (чистота 100 %, 66 % від теоретичного) цільової сполуки.

PX-МС (спосіб 1):  $R_t=0,87$  хв.; МС (ЕСІпоз.):  $m/z=319$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Приклад 69А

Бензил (3R)-3-(циклопропілметокси)[1,4'-біпіперидин]-1'-карбоксилат

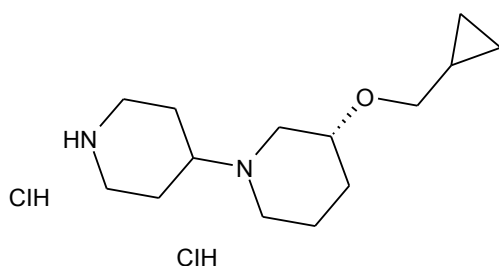


В атмосфері аргону, бензил (3R)-3-гідрокси[1,4'-біпіперидин]-1'-карбоксилат (1,79 г, 5,62 ммоль) спочатку завантажували в 40 мл ТГФ, та суміш охолоджували на крижаній бані до 0 °С. При даній температурі, додавали натрію гідриду (337 мг, чистота 60 %, 8,43 ммоль), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Потім, додавали (бромметил)циклопропан (820 мкл, 8,4 ммоль), та реакційну суміш перемішували при 60 °С протягом ночі. Додавали (бромметил)циклопропан (820 мкл, 8,4 ммоль) та натрію гідриду (337 мг, чистота 60 %, 8,43 ммоль), та суміш перемішували при 60 °С протягом додаткових 24 год. Додавали воду, та реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Органічну фазу промивали водою та нас. розчином NaCl та сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Осушуючий агент відфільтровували, та фільтрат концентрували. Продукт чистили, використовуючи препаративну ВЕРХ (прилад: Waters Prep LC/MS System, колонка: Phenomenex Kinetex C18 5мкм 100×30 мм. рухома фаза А: вода, рухома фаза В: ацетонітрил, рухома фаза С: 2 % концентрованої мурашиної кислоти у воді, рухома фаза D: ацетонітрил/вода (80 % за об'ємом/20 % за об'ємом) загальна швидкість потоку: 80 мл/хв., кімнатна температура, довжина хвилі 200-400 нм, повне впорскування. Градієнтний профіль: рухома фаза А від 0 до 2 хв. 63 мл, рухома фаза В від 0 до 2 хв. 7 мл, рухома фаза А від 2 до 10 хв. від 63 мл до 39 мл та рухома фаза В від 7 мл до 31 мл, 10 до 12 хв. 0 мл рухомої фази А та 70 мл рухомої фази В. Постійна швидкість потоку рухомої фази С та рухомої фази D 5 мл/хв., кожна протягом усього часу перебігу). Фракції, які містять продукт, об'єднували та ліофілізували. Це давало 100,0 мг (чистота 100 %, 4,8 % від теоретичного) цільової сполуки.

PX-MC (спосіб 1): R<sub>t</sub>=1,19 хв.; MC (EClноз.): m/z=373 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 70А

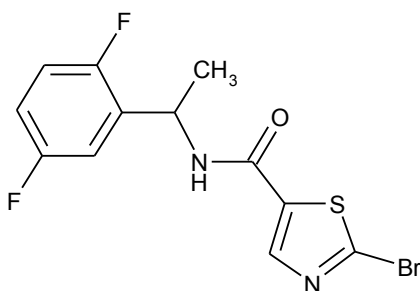
(3R)-3-(Циклопропілметокси)-1,4'-біпіперидину дигідрохлорид



Бензил (3R)-3-(циклопропілметокси)[1,4'-біпіперидин]-1'-карбоксилат (100 мг, 268 мкмоль) спочатку завантажували в 7,5 мл ТГФ, та в атмосфері аргону додавали паладій (32,1 мг; 10 % на активованому вугіллі). Суміш потім гідрогенували в атмосфері водню протягом 2 год. Каталізатор відфільтровували через кізельґурт та промивали ТГФ. Гідрохлоридну кислоту в діетиловому ефірі (200 мкл, 2,0 М, 400 мкмоль) додавали до фільтрату, та суміш концентрували на ротторному випарнику. Залишок перемішували з дихлорметаном, концентрували та сушили у високому вакуумі. Це давало 66 мг суміші, яку далі піддавали взаємодії без додаткової очистки та аналізу.

Приклад 71А

rac-2-Бром-N-[1-(2,5-дифторфеніл)етил]-1,3-тіазол-5-карбоксамід

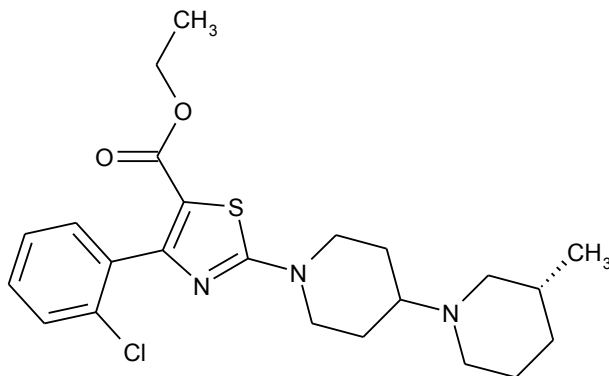


N,N-Діізопропілетиламін (630 мкл, 3,6 ммоль) та пропілфосфоновий ангідрид (930 мкл, 50 % в етилацетаті, 1,6 ммоль) додавали до розчину 2-бром-1,3-тіазол-5-карбонової кислоти (250 мг, 1,20 ммоль) та гас-1-(2,5-дифторфеніл)етанамін (189 мг, 1,20 ммоль) в 10 мл ацетонітрилу, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш концентрували, та залишок розчиняли в етилацетаті та промивали нас. розчином  $\text{NaHCO}_3$ , водою та нас. розчином  $\text{NaCl}$ . Органічну фазу сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Осушуючий агент відфільтровували, та фільтрат концентрували. Залишок застосовували до Isolute®, та суміш чистили з використанням колонкової хроматографії (Biotage® Isolera One; колонка: Snap Ultra 10 г; Cy/EA градієнт: 8 % EA-66 % EA; швидкість потоку 36 мл/хв.). Фракції, які містять продукт, об'єднували та концентрували, та залишок сушили у високому вакуумі. Це давало 148 мг (чистота 100 %, 35 % від теоретичного) цільової сполуки.

PX-МС (спосіб 1):  $R_t=1,81$  хв.; МС (ЕСІпоз.):  $m/z=346$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Приклад 72A

Етил 4-(2-хлорфеніл)-2-[(3R)-3-метил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-тіазол-5-карбоксилат

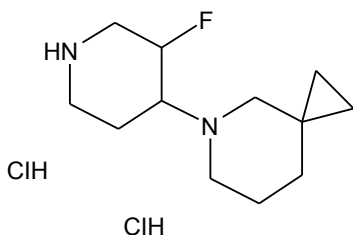


Етил 2-бром-4-(2-хлорфеніл)-1,3-тіазол-5-карбоксилат (150 мг, 433 мкмоль) та (3R)-3-метил-1,4'-біпіперидину дигідрохлорид (166 мг, 649 мкмоль) об'єднували та перемішували при 120 °C в розчині натрію карбонату (870 мкл, 2,0 М, 1,7 ммоль) протягом 30 хв. Реакційну суміш потім розбавляли водою та екстрагували дихлорметаном. Органічну фазу сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та фільтрували, та фільтрат концентрували на роторному випарнику. Залишок сушили у високому вакуумі. Це давало 199 мг (чистота 95 %, 98 % від теоретичного) цільової сполуки.

PX-МС (спосіб 1):  $R_t=1,34$  хв.; МС (ЕСІпоз.):  $m/z=449$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Приклад 82A

діаміх-5-(3-Фторпіперидин-4-іл)-5-азаспіро[2.5]октану дигідрохлорид

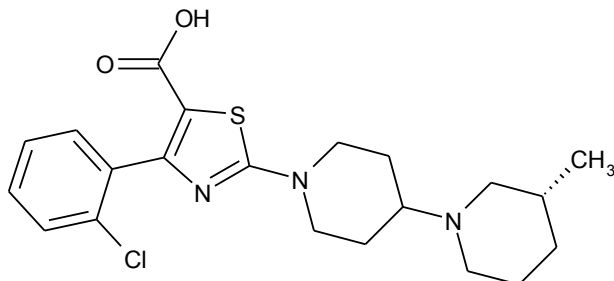


4 М гідрохлоридну кислоту в 1,4-діоксані (720 мкл, 4,0 М, 2,9 ммоль) додавали до розчину діаміх-трет-бутил 4-(5-азаспіро[2.5]октан-5-іл)-3-фторпіперидин-1-карбоксилату (179 мг, 573

мкмоль) в 8 мл дихлорметану, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Потім, реакційну суміш концентрували на роторному випарнику, та залишок сушили у високому вакуумі. Це давало 162 мг суміші, яку далі піддавали взаємодії без додаткової очистки та аналізу.

5 Приклад 73A

4-(2-Хлорфеніл)-2-[(3R)-3-метил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-тіазол-5-карбонової кислоти

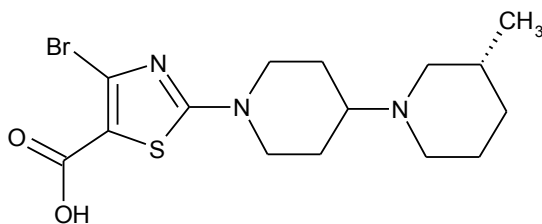


10 Етил 4-(2-хлорфеніл)-2-[(3R)-3-метил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-тіазол-5-карбоксилат (199 мг, 444 мкмоль) розчиняли в 10 мл ТГФ. Водний розчин натрію гідроксиду (4 мл, 2,0 М, 8 ммоль) додавали до розчину, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 днів. ТГФ видаляли на роторному випарнику, та залишок підкислювали гідрохлоридною кислотою. Осаджену тверду речовину відфільтровували та сушили у високому вакуумі. Це давало 160 мг (чистота 98 %, 84 % від теоретичного) цільової сполуки.

15 РХ-МС (спосіб 1):  $R_t=0,97$  хв.; МС (ЕСІпоз.):  $m/z=420$   $[M+H]^+$ .

Приклад 74A

4-Бром-2-[(3R)-3-метил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-тіазол-5-карбонової кислоти



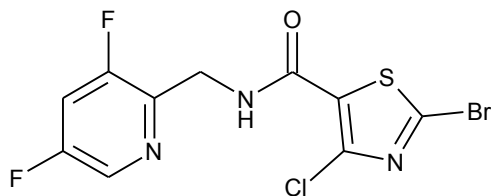
20

2,4-Дибром-1,3-тіазол-5-карбонову кислоту (150 мг, 523 мкмоль) та (3R)-3-метил-1,4'-біпіперидину дигідрохлорид (133 мг, 523 мкмоль) об'єднували та перемішували при 120 °С в розчині натрію карбонату (1,0 мл, 2,0 М, 2,1 ммоль) протягом 1 год. Потім, реакційну суміш концентрували насухо та перемішували з ДХМ/МеОН 5:1. Нерозчинні солі відфільтровували з відсмоктуванням. Фільтрат концентрували шляхом випаровування та залишок сушили у високому вакуумі. Це давало 240 мг (чистота 100 %, 118 % від теоретичного) цільової сполуки.

25 РХ-МС (спосіб 1):  $R_t=0,70$  хв.; МС (ЕСІпоз.):  $m/z=388$   $[M+H]^+$ .

Приклад 75A

30 2-Бром-4-хлор-N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-5-карбоксамід



35 N,N-Діізопропілетиламін (720 мкл, 4,1 ммоль) та пропілфосфоновий ангідрид (800 мкл, 50 % в етилацетаті, 1,3 ммоль) додавали до розчину 2-бром-4-хлор-1,3-тіазол-5-карбонової кислоти (250 мг, 1,03 ммоль) та 1-(3,5-дифторпіридин-2-іл)метанаміну дигідрохлориду (291 мг, 1,34 ммоль) в 14 мл ацетонітрилу, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Реакційну суміш концентрували, та залишок розчиняли в етилацетаті та промивали нас. розчином  $\text{NaHCO}_3$ , водою та нас. розчином  $\text{NaCl}$ . Органічну фазу сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ .

40 Осушуючий агент відфільтровували, та фільтрат концентрували. Залишок сушили у високому

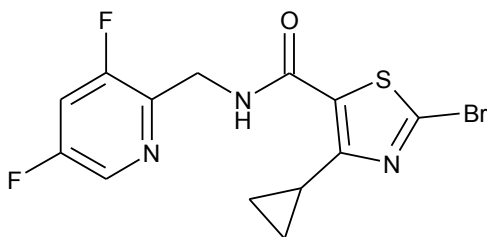
вакуумі. Це давало 250 мг (чистота 95 %, 62 % від теоретичного) цільової сполуки.

PX-МС (спосіб 1):  $R_t=1,79$  хв.; МС (ЕСІпоз.):  $m/z=367$   $[M+H]^+$ .

Приклад 76А

2-Бром-4-циклопропіл-N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-5-карбоксамід

5



N,N-Діізопропілетиламін (560 мкл, 3,2 ммоль) та пропілфосфоновий ангідрид (620 мкл, 50 % в етилацетаті, 1,0 ммоль) додавали до розчину 2-бром-4-циклопропіл-1,3-тіазол-5-карбонової кислоти (200 мг, 806 мкмоль) та 1-(3,5-дифторпіридин-2-іл)метанаміну дигідрохлориду (227 мг, 1,05 ммоль) в 11 мл ацетонітрилу, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Реакційну суміш концентрували, та залишок розчиняли в етилацетаті та промивали нас. розчином  $\text{NaHCO}_3$ , водою та нас. розчином  $\text{NaCl}$ . Органічну фазу сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Осушувачий агент відфільтровували, та фільтрат концентрували. Залишок сушили у високому вакуумі. Це давало 239 мг (чистота 78 %, 62 % від теоретичного) цільової сполуки.

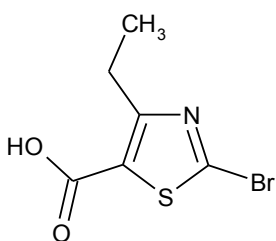
10

15

PX-МС (спосіб 1):  $R_t=1,87$  хв.; МС (ЕСІпоз.):  $m/z=373$   $[M+H]^+$ .

Приклад 77А

2-Бром-4-етил-1,3-тіазол-5-карбонова кислота



20

Метил 2-бром-4-етил-1,3-тіазол-5-карбоксилат (150 мг, 600 мкмоль) розчиняли в 3 мл ТГФ. Водний розчин натрію гідроксиду (3 мл, 2,0 М, 6 ммоль) додавали до розчину, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. ТГФ видаляли на роторному випарнику, та залишок підкислювали 2 н. гідрохлоридною кислотою. Осаджену тверду речовину відфільтровували та сушили у високому вакуумі. Це давало 100 мг (чистота 98 %, 69 % від теоретичного) цільової сполуки.

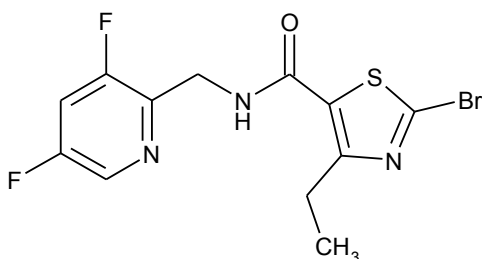
25

PX-МС (спосіб 1):  $R_t=1,30$  хв.; МС (ЕСІпоз.):  $m/z=235$   $[M+H]^+$ .

Приклад 78А

2-Бром-N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-4-етил-1,3-тіазол-5-карбоксамід

30



N,N-Діізопропілетиламін (300 мкл, 1,7 ммоль) та пропілфосфоновий ангідрид (330 мкл, 50 % в етилацетаті, 550 мкмоль) додавали до розчину 2-бром-4-етил-1,3-тіазол-5-карбонової кислоти (100 мг, 424 мкмоль) та 1-(3,5-дифторпіридин-2-іл)метанаміну дигідрохлориду (120 мг, 550 мкмоль) в 5,7 мл ацетонітрилу, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Реакційну суміш концентрували, та залишок розчиняли в етилацетаті та промивали нас. розчином  $\text{NaHCO}_3$ , водою та нас. розчином  $\text{NaCl}$ . Органічну фазу сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ .

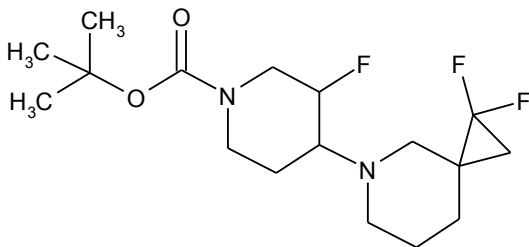
35

Осушуючий агент відфільтровували, та фільтрат концентрували. Залишок сушили у високому вакуумі. Це давало 150 мг (чистота 95 %, 93 % від теоретичного) цільової сполуки.

PX-МС (спосіб 4):  $R_t=0,86$  хв.; МС (ЕСІпоз.):  $m/z=364$   $[M+H]^+$ .

Приклад 79А

5 діаміх-трет-Бутил 4-(1,1-дифтор-5-азаспіро[2.5]октан-5-іл)-3-фторпіперидин-1-карбоксилат



10 N,N-Діізопропілетиламін (570 мкл, 3,3 ммоль) додавали до розчину гас-1,1-дифтор-5-азаспіро[2.5]октану гідрохлориду (600 мг, 3,27 ммоль) в 15 мл 1,2-дихлоретану, та суміш перемішували протягом 5 хв., після чого гас-трет-бутил 3-фтор-4-оксопіперидин-1-карбоксилат (355 мг, 1,63 ммоль) та оцтову кислоту (140 мкл, 2,5 ммоль) додавали до суміші. Суміш потім перемішували при кімнатній температурі. Через 5 год., натрію триацетоксиборгідрид (416 мг, 1,96 ммоль) додавали до суміші, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом

15 ночі. Додавали нас. розчин  $\text{NaHCO}_3$ , та реакційну суміш екстрагували дихлорметаном. Органічну фазу промивали водою та сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Осушуючий агент відфільтровували, та фільтрат концентрували. Залишок розчиняли в ДМСО та чистили, використовуючи препаративну ВЕРХ (прилад: Waters Prep LC/MS System, колонка: Phenomenex Kinetex C18 5 мкм  $100 \times 30$  мм. Рухома фаза А: вода, рухома фаза В: ацетонітрил, рухома фаза С: 2 %

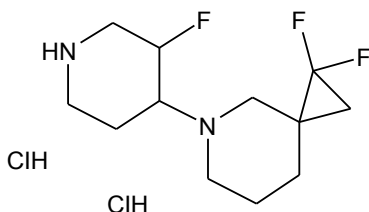
20 концентрованої мурашиної кислоти у воді, рухома фаза D: ацетонітрил/вода (80 % за об'ємом/20 % за об'ємом) загальна швидкість потоку: 80 мл/хв., кімнатна температура, довжина хвили 200-400 нм, повне впорскування. Градієнтний профіль: рухома фаза А від 0 до 2 хв. 70 мл, рухома фаза В від 0 до 2 хв. 0 мл, рухома фаза А від 2 до 10 хв. від 70 мл до 55 мл та рухома фаза В від 0 мл до 15 мл, 10 до 12 хв. 0 мл рухомої фази А та 70 мл рухомої фази В. Постійна швидкість потоку рухомої фази С та рухомої фази D 5 мл/хв., кожна протягом усього часу

25 перебігу). Фракції, які містять продукт, об'єднували та концентрували, та залишок сушили у високому вакуумі. Це давало 264 мг (чистота 100 %, 46 % від теоретичного) цільової сполуки.

PX-МС (спосіб 4):  $R_t=0,56$  хв.; МС (ЕСІпоз.):  $m/z=349$   $[M+H]^+$ .

Приклад 80А

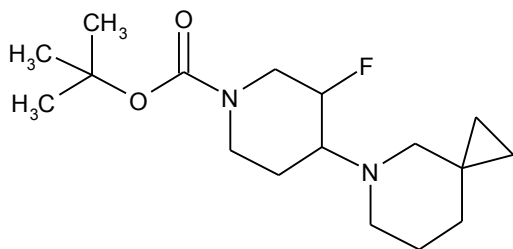
30 діаміх-1,1-Дифтор-5-(3-фторпіперидин-4-іл)-5-азаспіро[2.5]октану дигідрохлорид



35 4 М гідрохлоридну кислоту в 1,4-діоксані (950 мкл, 4,0 М, 3,8 ммоль) додавали до розчину діаміх-трет-бутил 4-(1,1-дифтор-5-азаспіро[2.5]октан-5-іл)-3-фторпіперидин-1-карбоксилату (264 мг, 760 мкмоль) в 10 мл дихлорметану, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Потім, реакційну суміш концентрували на роторному випарнику, та залишок сушили у високому вакуумі. Це давало 246 мг суміші, яку далі піддавали взаємодії без додаткової очистки та аналізу.

40 Приклад 81А

діаміх-трет-Бутил 4-(5-азаспіро[2.5]октан-5-іл)-3-фторпіперидин-1-карбоксилат

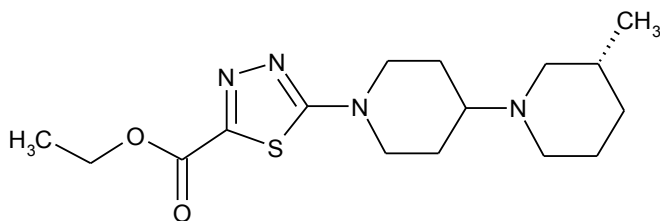


N,N-Діізопропілетиламін (410 мкл, 2,4 ммоль) додавали до розчину 5-азаспіро[2.5]октану гідрохлориду (350 мг, 2,37 ммоль) в 10 мл 1,2-дихлоретану, та суміш перемішували протягом 5 хв., після чого до суміші додавали гас-трет-бутил 3-фтор-4-оксопіперидин-1-карбоксилат (257 мг, 1,19 ммоль) та оцтову кислоту (100 мкл, 1,8 ммоль). Суміш потім перемішували при кімнатній температурі. Через 5 год., натрію триацетоксиборгідрид (416 мг, 1,96 ммоль) додавали до суміші, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Додавали нас. розчин  $\text{NaHCO}_3$ , та реакційну суміш екстрагували дихлорметаном. Органічну фазу промивали водою та сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Осушуючий агент відфільтровували, та фільтрат концентрували. Залишок розчиняли в ДМСО та чистили, використовуючи препаративну ВЕРХ (прилад: Waters Prep LC/MS System, колонка: Phenomenex Kinetex C18 5 мкм 100×30 мм. рухома фаза А: вода, рухома фаза В: ацетонітрил, рухома фаза С: 2 % концентрованої мурашиної кислоти у воді, рухома фаза D: ацетонітрил/вода (80 % за об'ємом/20 % за об'ємом) загальна швидкість потоку: 80 мл/хв., кімнатна температура, довжина хвилі 200-400 нм, повне впорскування. Градієнтний профіль: рухома фаза А від 0 до 2 хв. 70 мл, рухома фаза В від 0 до 2 хв. 0 мл, рухома фаза А від 2 до 10 хв. від 70 мл до 55 мл та рухома фаза В від 0 мл до 15 мл, 10 до 12 хв. 0 мл рухомої фази А та 70 мл рухомої фази В. Постійна швидкість потоку рухомої фази С та рухомої фази D 5 мл/хв., кожна протягом усього часу перебігу). Фракції, які містять продукт, об'єднували та концентрували, та залишок сушили у високому вакуумі. Це давало 179 мг (чистота 100 %, 48 % від теоретичного) цільової сполуки.

PX-МС (спосіб 4):  $R_t=0,53$  хв.; МС (ЕСІпоз.):  $m/z=313$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Приклад 82А

Етил 5-[(3R)-3-метил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3,4-тіадіазол-2-карбоксилат



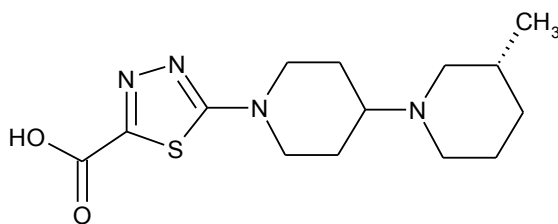
3,67 мл (21,09 ммоль) N,N-діізопропілетиламіну додавали до 1 г (4,22 ммоль) етил 5-бром-1,3,4-тіадіазол-2-карбоксилату та 1,077 г (4,22 ммоль) 1-(3,5-дифторпіридин-2-іл)метанаміну дигідрохлориду в 25 мл ацетонітрилу, та суміш нагрівали до 80 °C та перемішували при даній температурі протягом ночі. Після охолодження реакційної суміші, розчин розбавляли етилацетатом та промивали водою. Органічну фазу нарешті відокремлювали, та отриманий органічний розчин потім фільтрували через гідрофобні фільтри (гофрований фільтр MN 616 WA 1/4, D=12,5 см), сушили та концентрували насухо при зниженому тиску. Це давало 1,29 г (3,81 ммоль, 90 % від теоретичного) цільової сполуки у вигляді червоної твердої речовини.

$^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [м.ч.]: 0,77-0,87 (м, 4H, включаючи при 0,82 (д, 3H)), 1,30 (т, 3H), 1,34-1,46 (м, 1H), 1,48-1,67 (м, 5H), 1,72-1,85 (м, 3H), 2,06 (ш. т, 1H), 2,48-2,58 (м, 1H, частково перекривається з ДМСО), 2,74 (ш. т, 2H), 3,24 (тд, 2H), 3,98 (ш. д, 2H), 4,34 (кв, 2H).

PX-МС (спосіб 1):  $R_t=0,82$  хв.;  $m/z=339$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Приклад 83А

5-[(3R)-3-Метил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3,4-тіадіазол-2-карбонова кислота



1,52 г (4,49 ммоль) етил 5-[(3R)-3-метил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3,4-тіадіазол-2-карбоксилату розчиняли в 8 мл ТГФ, додавали 538 мг (22,45 ммоль) літію гідроксиду, та 5 мл  
 5 води потім додавали до реакційного розчину. Реакційний розчин потім перемішували при кімнатній температурі протягом декількох годин. Після завершення перетворення, реакційний розчин регулювали до рН 7 з 1 н. НСІ та концентрували насухо на роторному випарнику. Це давало 2,95 г бурштинової олії, яку чистили з використанням колонкової хроматографії.

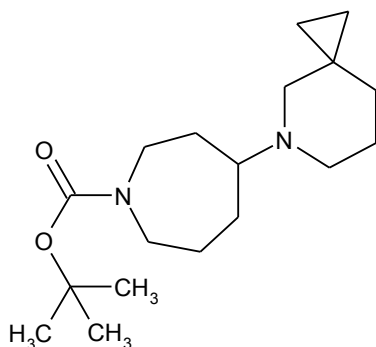
Умови: Вфідокремлення проводили, використовуючи порції приблизно 1 г. RP колонка Chromatorex C18, 10 мкм; 125 × 30мм, ацетонітрил/вода 10/90 → градієнт понад 38 хв. → ацетонітрил/вода 90/10, швидкість потоку 75 мл/хв...

Нарешті, фракції, які містять продукт, об'єднували та концентрували насухо при зниженому тиску та сушили. Це давало 487 мг (1,57 ммоль, 35 % від теоретичного) цільової сполуки у вигляді білої твердої речовини.

РХ-МС (спосіб 1):  $R_t=0,39$  хв.;  $m/z=311$  (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 84А

гас-трет-Бутил 4-(5-азаспіро[2.5]октан-5-іл)азепан-1-карбоксилат

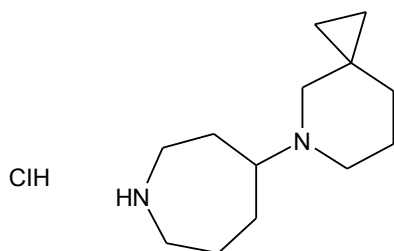


До початкового завантаження 5-азаспіро[2.5]октану гідрохлориду (346 мг, 2,34 ммоль) в 7 мл 1,2-дихлоретану додавали N,N-діізопропілетиламін (410 мкл, 2,3 ммоль), та суміш перемішували протягом 5 хв., перед тим, як додавали трет-бутил 4-оксоазепан-1-карбоксилат (250 мг, 1,17 ммоль) та оцтову кислоту (100 мкл, 1,8 ммоль). Це відбувалося з наступним перемішуванням при кімнатній температурі протягом 5 год. Після даного часу, натрію триацетоксиборгідрид (298 мг, 1,41 ммоль) додавали до суміші, яку перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли дихлорметаном та промивали послідовно нас. розчином NaHCO<sub>3</sub> та водою. Органічну фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Осушувач відфільтровували, та фільтрат концентрували. Залишок розчиняли в ДМСО та чистили з використанням препаративної ВЕРХ (прилад: Waters Prep LC/MS System, колонка: Phenomenex Kinetex C18 5 мкм 100 × 30 мм елюент А: вода, елюент В: ацетонітрил, елюент С: 2 % мурашиної кислоти у воді, елюент D: ацетонітрил/вода (80 % за об./20 % за об.) загальна швидкість потоку: 80 мл/хв., кімнатна температура, довжина хвилі 200-400 нм, впорскування в колонку (повне впорскування). Градієнтний профіль: елюент А від 0 до 2 хв. 70 мл, елюент В від 0 до 2 хв. 0 мл, елюент А від 2 до 10 хв. від 70 мл до 0 мл та елюент В від 0 мл до 70 мл, 10 до 12 хв. 0 мл елюент А та 70 мл елюент В. Елюент С та елюент D при постійній швидкості потоку 5 мл/хв. в кожному випадку протягом всього часу перебігу). Після того, як розчинники були видаленими, отримували 140 мг (39 % від теоретичного) названої сполуки.

РХ-МС (спосіб 4): МС (ЕСІпоз.):  $m/z=309$  [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 85А

гас-5-(Азепан-4-іл)-5-азаспіро[2.5]октану гідрохлорид

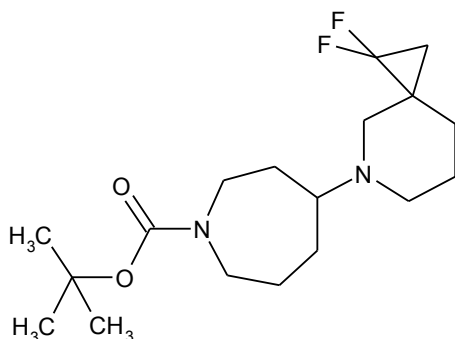


гас-трет-Бутил 4-(5-азаспіро[2.5]октан-5-іл)азепан-1-карбоксилат (140 мг, 454 мкмоль) розчиняли в 4 мл дихлорметану, додавали HCl в діоксані (570 мкл, 4,0 М, 2,3 ммоль), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш концентрували, та залишок сушили у високому вакуумі. Отримували 139 мг (125 % від теоретичного) цільової сполуки.

PX-МС (спосіб 4): МС (ЕСІпоз.):  $m/z=208$   $[M-HCl]^+$ .

Приклад 86А

діаміх-трет-Бутил 4-(1,1-дифтор-5-азаспіро[2.5]октан-5-іл)азепан-1-карбоксилат

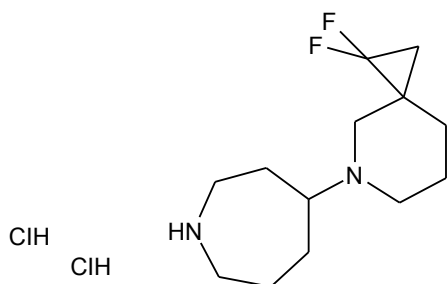


До початкового завантаження гас-1,1-дифтор-5-азаспіро[2.5]октану гідрохлориду (500 мг, 2,72 ммоль) в 10 мл 1,2-дихлоретану додавали N,N-діізопропілетиламін (470 мкл, 2,7 ммоль), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 хв. Перед тим, як додавали трет-бутил 4-оксоазепан-1-карбоксилат (290 мг, 1,36 ммоль) та оцтову кислоту (120 мкл, 2,0 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 год. Після даного часу, натрію триацетоксиборгідрид (346 мг, 1,63 ммоль) додавали до суміші, яку перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли дихлорметаном та промивали послідовно нас. розчином  $NaHCO_3$  та водою. Органічну фазу сушили над  $Na_2SO_4$ . Осушувач відфільтровували, та фільтрат концентрували. Залишок розчиняли в ДМСО та чистили з використанням препаративної ВЕРХ (прилад: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм  $100 \times 30$  мм. Елюент А: вода, елюент В: ацетонітрил, елюент С: 2 % мурашиної кислоти у воді, елюент D: ацетонітрил/вода (80 % за об./20 % за об.) загальна швидкість потоку: 80 мл/хв., кімнатна температура, довжина хвилі 200-400 нм, повне впорскування. Градієнтний профіль: елюент А від 0 до 2 хв. 70 мл, елюент В від 0 до 2 хв. 0 мл, елюент А від 2 до 10 хв. від 70 мл до 0 мл та елюент В від 0 мл до 70 мл, 10 до 12 хв. 0 мл елюент А та 70 мл елюент В. Елюент С та елюент D постійна швидкість потоку 5 мл/хв. в кожному випадку протягом всього часу перебігу). Фракції, які містять продукт, об'єднували та ліофілізували. Отримували 292 мг (62 % від теоретичного) цільової сполуки.

PX-МС (спосіб 4): МС (ЕСІпоз.):  $m/z=345$   $[M+H]^+$ .

Приклад 87А

діаміх-5-(Азепан-4-іл)-1,1-дифтор-5-азаспіро[2.5]октану дигідрохлорид

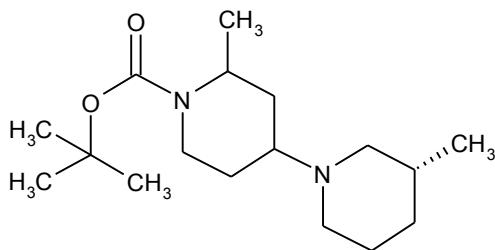


До розчину діаміх-трет-бутил 4-(1,1-дифтор-5-азаспіро[2.5]октан-5-іл)азепан-1-карбоксилату (292 мг, 848 мкмоль) в 8 мл дихлорметану додавали HCl в діоксані (1,1 мл, 4,0 М, 4,2 ммоль), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Потім, реакційну суміш концентрували на роторному випарнику, та залишок сушили у високому вакуумі. 194 мг (72 % від теоретичного) цільової сполуки отримували.

PX-МС (спосіб 4): МС (ЕСІпоз.):  $m/z=245$   $[M-2HCl]^+$ .

Приклад 88А

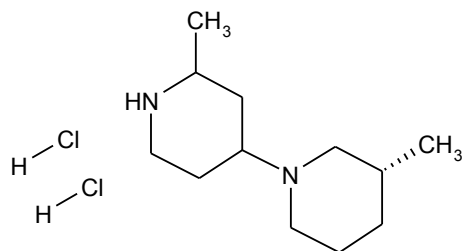
діаміх-трет-Бутил (3R)-2',3-диметил[1,4'-біпіперидин]-1'-карбоксилат



До (3R)-3-метилпіперидину гідрохлориду (318 мг, 2,34 ммоль) в 5,8 мл 1,2-дихлоретану додавали N,N-діізопропілетиламін (410 мкл, 2,3 ммоль), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 хв., перед тим, як додавали гас-трет-бутил 2-метил-4-оксопіперидин-1-карбоксилат (250 мг, 1,17 ммоль) та оцтову кислоту (100 мкл, 1,8 ммоль). Потім, суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Потім натрію триацетоксиборгідрид (298 мг, 1,41 ммоль) додавали до суміші, яку перемішували при кімнатній температурі протягом додаткових 5 год. Реакційну суміш розбавляли дихлорметаном та промивали послідовно нас. розчином  $NaHCO_3$  та водою. Органічну фазу сушили над  $Na_2SO_4$ . Осушувач відфільтровували, та фільтрат концентрували. Залишок (340 мг) піддавали подальшому перетворенню без аналізу.

Приклад 89А

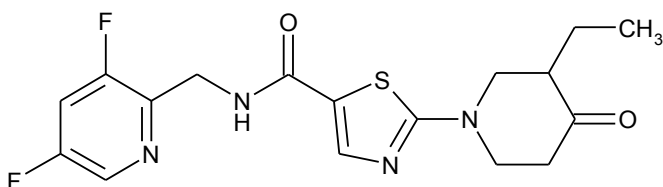
діаміх-(3R)-2',3-Диметил-1,4'-біпіперидину дигідрохлорид



діаміх-трет-Бутил (3R)-2',3-диметил[1,4'-біпіперидин]-1'-карбоксилат (340 мг, 1,15 ммоль) розчиняли в 16 мл дихлорметану, додавали HCl в діоксані (1,4 мл, 4,0 М, 5,7 ммоль), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 год. Реакційну суміш концентрували, та залишок сушили у високому вакуумі. Залишок (290 мг) піддавали подальшому перетворенню без аналізу.

Приклад 90А

N-[(3,5-Дифторпіридин-2-іл)метил]-2-(3-етил-4-оксопіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбоксамід

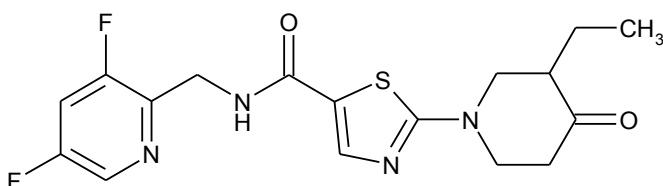


1 г (2,99 ммоль) 2-бром-N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-5-карбоксаміду додавали до 40 мл води та перемішували з 1,9 г (17,96 ммоль) натрію карбонату. 538 мг (3,29 ммоль) 3-етилпіперидин-4-ону гідрохлориду потім додавали до реакційного розчину, який потім перемішували при температурі кипіння зі зворотним холодильником протягом ночі. Після охолодження, реакційну суміш екстрагували дихлорметаном. Отриману в результаті органічну фазу промивали з використанням розчину натрію гідрокарбонату, відокремлювали та фільтрували через водовідштовхуючий фільтр (MN 616 WA 1/4 рифлений фільтр, D=12,5 см). Отриманий в результаті фільтрат потім концентрували на роторному випарнику та сушили при зниженому тиску. Отримували 1,1 г (2,89 ммоль, 97 % від теоретичного) цільової сполуки у вигляді аморфної твердої речовини, яку, без додаткової очистки, розділяли на енантіомери з використанням хіральної препаративної ВЕРХ.

РХ-МС (спосіб 1):  $R_t=1,42$  хв.;  $m/z=381$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

Приклад 91А та Приклад 92А

N-[(3,5-Дифторпіридин-2-іл)метил]-2-(3-етил-4-оксопіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбоксамід (енантіомери 1 та 2)



1,1 г (2,89 ммоль) рацемічного N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-2-(3-етил-4-оксопіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбоксаміду розділяли на енантіомери, використовуючи препаративну ВЕРХ на хіральній фазі [колонка: Daicel Chiralpak AY-H, 5 мкм, 250 мм × 20 мм (SFC); елюент: CO<sub>2</sub>/2-пропанол 55:45; тиск: 90 бар; швидкість потоку: 95 г/хв.; УФ детектування: 210 нм; температура: 40 °C]:

Приклад 91А (Енантіомер 1):

N-[(3,5-Дифторпіридин-2-іл)метил]-2-(3-етил-4-оксопіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбоксамід  
Вихід: 487 мг

$R_t=4,02$  хв.; хімічна чистота >99 %; >97 % е.н. [колонка: Chiraltek AY-3, 3 мкм, 100 мм × 4,6 мм; елюент: CO<sub>2</sub>/етанол) 90:10; швидкість потоку: 3 мл/хв.; тиск: 130 бар; температура: 40 °C; УФ детектування: 210 нм].

РХ-МС (спосіб 1):  $R_t=1,41$  хв.;  $m/z=381$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ/м.ч.): 0,89 (т, 3H), 1,25-1,33 (м, 1H), 1,65-1,75 (м, 1H), 2,41-2,48 (1, 2H), 2,48-2,56 (м, 1H, частково приховується ДМСО), 2,56-2,63 (м, 1H), 3,36 (дд, 1H), 3,60-3,67 (м, 1H), 3,96-4,04 (м, 1H), 4,05-4,11 (м, 1H), 4,55 (ш. д, 2H), 7,87-7,94 (м, 2H), 7,93 8,47 (д, 1H), 8,76 (т, 1H).

$[\alpha]_D^{20} = -14,69^\circ$  (с=0,440, метанол).

Приклад 92А (Енантіомер 2):

N-[(3,5-Дифторпіридин-2-іл)метил]-2-(3-етил-4-оксопіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбоксамід  
Вихід: 476 мг

$R_t=5,98$  хв.; хімічна чистота >99 %; >97 % е.н. [колонка: Chiraltek AY-3, 3 мкм, 100 мм × 4,6 мм; елюент: CO<sub>2</sub>/Етанол) 90:10; швидкість потоку: 3 мл/хв.; тиск: 130 бар; температура: 40 °C; УФ детектування: 210 нм].

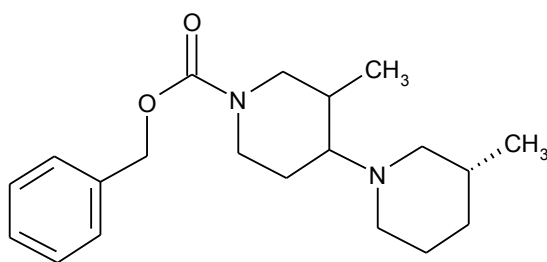
РХ-МС (спосіб 1):  $R_t=1,41$  хв.;  $m/z=381$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ/м.ч.): 0,89 (т, 3H), 1,25-1,33 (м, 1H), 1,65-1,75 (м, 1H), 2,42-2,48 (1, 2H), 2,48-2,56 (м, 1H, частково приховується ДМСО), 2,55-2,63 (м, 1H), 3,36 (дд, 1H), 3,60-3,67 (м, 1H), 3,96-4,03 (м, 1H), 4,04-4,11 (м, 1H), 4,55 (ш. д, 2H), 7,87-7,94 (м, 2H), 7,93 8,47 (д, 1H), 8,76 (т, 1H).

$[\alpha]_D^{20} = +11,64^\circ$  (с=0,435, метанол).

Приклад 93А

## Diamix-цис-Бензил (3R)-3,3'-диметил[1,4'-біпіперидин]-1'-карбоксилат



До початкового завантаження (3R)-3-метилпіперидину гідрохлориду (1000 мг, 4,04 ммоль) в 25 мл дихлорметану додавали N,N-діізопропілетиламін (1,41 мл, 8,1 ммоль), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 хв. перед тим, як додавали рас-бензил 3-метил-4-оксопіперидин-1-карбоксилат (1,1 г, 8,1 ммоль) та оцтову кислоту (0,35 мл, 6,1 ммоль). Потім натрію триацетоксиборгідрид (1,03 г, 4,85 ммоль) додавали до суміші, яку перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли дихлорметаном та промивали послідовно нас. розчином  $\text{NaHCO}_3$  та водою. Органічну фазу сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Осушувач відфільтровували, та фільтрат концентрували. Отриманий залишок розчиняли в суміші з 18 мл ацетонітрилу + MeOH та чистили з використанням препаративної ВЕРХ.

Спосіб: прилад: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5мкм 100×30 мм.

елюент А: вода, елюент В: ацетонітрил, елюент С: 1 % аміаку у воді; загальна швидкість потоку: 80 мл/хв., 40 °С, довжина хвилі 210 нм.

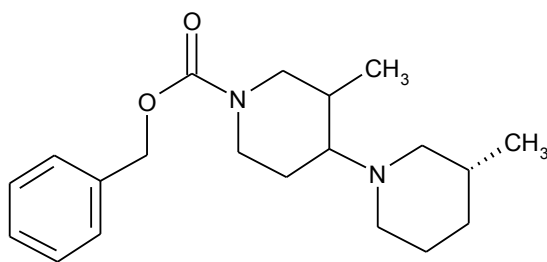
Градiєнтний профiль: елюент А від 0 до 4 хв. 25 %, елюент В від 0 до 4 хв. 70 %, елюент С від 0 до 4 хв. 5 %. Елюент А 4 до 4,71 хв. 0 %, елюент В 4 до 4,71 хв. 95 %, елюент С 4 до 4,71 хв. 5 %. Елюент А 4,71 до 4,78 хв. 25 %, елюент В 4,71 до 4,78 хв. 70 %, елюент С 4,71 до 4,78 хв. 5 %.

Після того, як розчинники були видаленими, отримували 716 мг (2,13 ммоль, 98 % чистота, 53 % від теоретичного) названої сполуки.

$^1\text{H}$ -ЯМР (600 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta/\text{м.ч.}$ ): 0,76 (д, 3H), 0,79-0,90 (м, 4H, включаючи при 0,82 (д, 3H)), 1,22-1,33 (м, 1H), 1,33-1,44 (м, 1H), 1,44-1,55 (м, 2H), 1,55-1,66 (м, 2H), 1,66-1,78 (м, 2H), 1,98-2,16 (м, 2H), 2,60-2,96 (м, 4H), 3,88 (ш. д, 1H), 4,07 (ш. д, 1H), 5,06 (с, 2H), 7,27-7,41 (м, 5H).

Приклад 94А та Приклад 95А

цис-Бензил (3R)-3,3'-диметил[1,4'-біпіперидин]-1'-карбоксилат (Діастереомер 1 та 2)



716 мг (2,17 ммоль) цис-діастереомерної суміші diamix-цис-бензил (3R)-3,3'-диметил[1,4'-біпіперидин]-1'-карбоксилату розділяли на цис-діастереомери 1 та 2, використовуючи препаративну ВЕРХ на хіральній фазі [колонка: Daicel Chiralpak AY-H, 5 мкм, 250 мм × 20 мм; елюент: н-гептан/(етанол + 0,2 % діетиламіну) 95:5; швидкість потоку: 15 мл/хв.; УФ детектування: 220 нм; температура: 30 °С]:

Приклад 94А (cis діастереомер 1):

цис-Бензил (3R)-3,3'-диметил[1,4'-біпіперидин]-1'-карбоксилат

Вихід: 287 мг

$R_f$ =7,44 хв.; хімічна чистота >99 %; >99 % д.н. [колонка: Chiralpak AY-H, 5 мкм, 250 мм × 4,6 мм; елюент: н-гептан/(етанол + 0,2 % діетиламіну) 95:5; швидкість потоку: 1 мл/хв.; температура: 30 °С; УФ детектування: 220 нм].

PX-МС (спосіб 1):  $R_t$ =1,02 хв.;  $m/z$ =331 ( $M+H$ ) $^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (600 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta/\text{м.ч.}$ ): 0,76 (д, 3H), 0,79-0,90 (м, 4H, включаючи при 0,82 (д, 3H)), 1,22-1,33 (м, 1H), 1,33-1,44 (м, 1H), 1,44-1,55 (м, 2H), 1,55-1,66 (м, 2H), 1,66-1,78 (м, 2H), 1,98-2,16 (м, 2H), 2,60-2,96 (м, 4H), 3,88 (ш. д, 1H), 4,07 (ш. д, 1H), 5,06 (с, 2H), 7,27-7,41 (м, 5H).

Приклад 95A (cis діастереомер 2):

цис-Бензил (3R)-3,3'-диметил[1,4'-біпіперидин]-1'-карбоксилат

Вихід; 135 мг

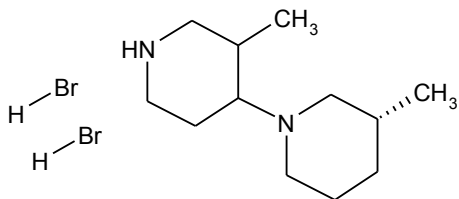
$R_t=8,06$  хв.; хімічна чистота >99 %; >99 % д.н. [колонка: Chiralpak AY-H, 5 мкм, 250 мм × 4,6 мм; елюент: н-гептан/(етанол + 0,2 % діетиламіну) 95:5; швидкість потоку: 1 мл/хв.; температура: 30 °C; УФ детектування: 220 нм].

PX-МС (спосіб 1):  $R_t=1,02$  хв.;  $m/z=331$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ/м.ч.): 0,76 (д, 3H), 0,79-0,89 (м, 4H, включаючи при 0,83 (д, 3H)), 1,22-1,32 (м, 1H), 1,33-1,43 (м, 1H), 1,46-1,55 (м, 2H), 1,55-1,67 (м, 2H), 1,67-1,76 (м, 2H), 2,00-2,15 (м, 2H), 2,62-2,99 (м, 4H), 3,88 (ш. д, 1H), 4,07 (ш. д, 1H), 5,06 (с, 2H), 7,27-7,40 (м, 5H).

Приклад 96A

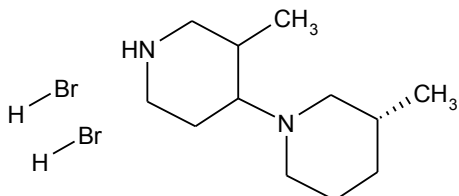
Цис-(3R)-3,3'-Диметил-1,4'-біпіперидину дигідробромід (Діастереомер 1)



280 мг (0,85 ммоль) цис-бензил (3R)-3,3'-диметил[1,4'-біпіперидин]-1'-карбоксилату (діастереомер 1; Приклад 94A) розчиняли в 5 мл HBr/крижаної оцтової кислоти, при цьому охолоджуючи суміш кригою та перемішували при 0 °C протягом 15 хв. Потім, крижану баню видаляли, та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Реакційну суміш перемішували з діетиловим ефіром, та осад, який утворився, відфільтровували з відсмоктуванням, промивали декілька разів діетиловим ефіром та сушили у високому вакуумі. Отримували 260 мг (0,73 ммоль, 86 % від теоретичного) названої сполуки, яку піддавали подальшому перетворенню без додаткового аналізу.

Приклад 97A

Цис-(3R)-3,3'-Диметил-1,4'-біпіперидину дигідробромід (Діастереомер 2)

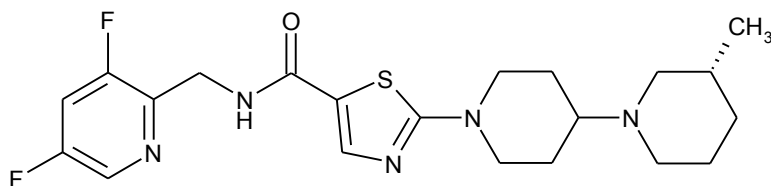


130 мг (0,39 ммоль) цис-бензил (3R)-3,3'-диметил[1,4'-біпіперидин]-1'-карбоксилату (діастереомер 2; Приклад 95A) розчиняли в 3 мл HBr/крижаної оцтової кислоти, при цьому охолоджуючи суміш кригою, та перемішували при 0 °C протягом 15 хв. Потім, крижану баню видаляли, та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Реакційну суміш перемішували з діетиловим ефіром, та осад, який утворився, відфільтровували з відсмоктуванням, промивали декілька разів діетиловим ефіром та сушили у високому вакуумі. Отримували 124 мг (0,35 ммоль, 88 % від теоретичного) названої сполуки, яку піддавали подальшому перетворенню без додаткової аналізу.

Робочі приклади:

Приклад 1

N-[(3,5-Дифторпіридин-2-іл)метил]-2-[(3R)-3-метил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-тіазол-5-карбоксамід



13 г (38,91 ммоль) 2-бром-N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-5-карбоксаміду, 8,51 г (38,91 ммоль) (3R)-3-метил-1,4'-біпіперидину гідрохлориду (1:1) (WO2015091420 Приклад 1А; реєстраційний номер CAS 1799475-27-6) та 20,62 г (194,53 ммоль) натрію карбонату в 200 мл води нагрівали до 120 °С та перемішували при даній температурі протягом ночі. Після охолодження реакційної суміші, розчин екстрагували етилацетатом. Відокремлену органічну фазу потім фільтрували через гідрофобний фільтр (гофрований фільтр MN 616 WA 1/4, D=12,5 см), сушили та концентрували насухо на роторному випарнику. Отриманий залишок розчиняли в ацетонітрилі, нагрівали до 80 °С та, з перемішуванням, повільно знову охолоджували до кімнатної температури. Осаджену тверду речовину відфільтровували з відсмоктуванням та промивали ацетонітрилом. Залишок потім ще раз розчиняли в ацетонітрилі та знову перекристалізовували. Це давало 10,75 г (24,68 ммоль, 63 % від теоретичного) цільової сполуки у вигляді світло-бежжевої твердої речовини. Два маточні розчини об'єднували та концентрували насухо на роторному випарнику. Отриманий залишок додатково чистили з використанням колонкової хроматографії на силікагелі (Isolera Biotage SNAP-Ultra 100 г колонка, рухома фаза: дихлорметан → градієнт понад 20 об.кол. (об.кол. = об'ємів колонки) → дихлорметан/метанол 9:1). Отримані фракції продукта потім об'єднували, концентрували на роторному випарнику та перекристалізовували з ацетонітрилу. Це давало додаткових 3,28 г (7,48 ммоль, 19 % від теоретичного) цільової сполуки у вигляді світло-бежжевої твердої речовини.

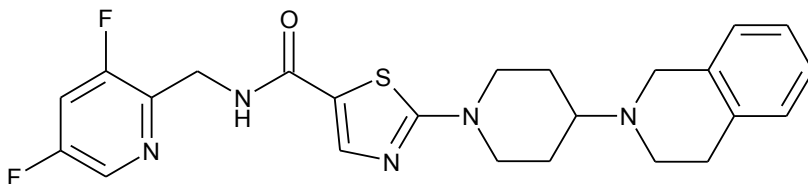
<sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ/м.ч.): 0,76-0,86 (м, 4H, включаючи при 0,82 (д, 3H)), 1,34-1,66 (м, 6H), 1,71-1,81 (м, 3H), 2,01-2,09 (м, 1H), 2,44-2,56 (м, 1H, частково перекривається з ДМСО), 2,69-2,77 (м, 2H), 3,04 (тд, 2H), 3,93 (ш. д, 2H), 4,53 (ш. д, 2H), 7,83 (с, 1H), 7,88-7,95 (м, 1H), 8,47 (д, 1H), 8,71 (т, 1H).

PX-МС (спосіб 4): R<sub>t</sub>=0,50 хв.; m/z=436 (M+H)<sup>+</sup>.

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -8,06° (с=0,430, метанол).

Приклад 2

N-[(3,5-Дифторпіридин-2-іл)метил]-2-[4-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)піперидин-1-іл]-1,3-тіазол-5-карбоксамід



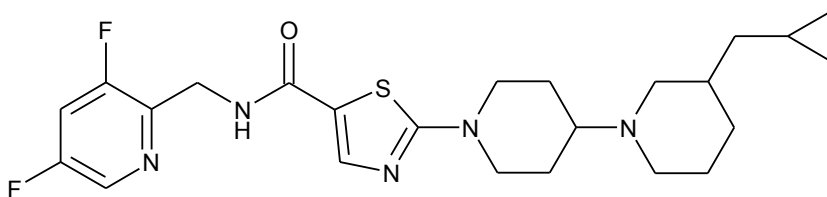
60 мг (0,18 ммоль) 2-бром-N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-5-карбоксаміду, 51 мг (0,18 ммоль) 2-(піперидин-4-іл)-1,2,3,4-тетрагідроізохіноліну дигідрохлориду та 95 мг (0,9 ммоль) натрію карбонату в 1 мл води в закритій ємності нагрівали до 160 °С та перемішували при даній температурі протягом 30 хв. Після охолодження реакційної суміші, додавали воду, та розчин екстрагували дихлорметаном. Відокремлену органічну фазу потім фільтрували через гідрофобний фільтр (гофрований фільтр MN 616 WA 1/4, D=12,5 см), сушили та концентрували насухо на роторному випарнику. Отриманий залишок додатково чистили з використанням колонкової хроматографії на силікагелі (Isolera Biotage SNAP-Ultra 10 г колонка, рухома фаза: етилацетат → градієнт понад 5 об.кол. (об.кол. = об'ємів колонки) → етилацетат/метанол 95:5). Отримані фракції продукта потім об'єднували та концентрували насухо на роторному випарнику. Це давало 62,7 мг (0,13 ммоль, 74 % від теоретичного) цільової сполуки у вигляді жовтої твердої речовини.

<sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ/м.ч.): 1,55-1,65 (м, 2H), 1,86-1,94 (м, 2H), 2,67-2,73 (м, 1H), 2,73-2,81 (м, 4H), 3,12 (ш. т, 2H), 3,70 (с, 2H), 3,97 (ш. д, 2H), 4,53 (ш. д, 2H), 7,01-7,12 (м, 4H), 7,85 (с, 1H), 7,93 (тд, 1H), 8,48 (д, 1H), 8,76 (т, 1H).

PX-МС (спосіб 1): R<sub>t</sub>=0,97 хв.; m/z=470 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 3

2-[3-(Циклопропілметил)[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-5-карбоксамід (рацемат)



32 мг (0,10 ммоль) 2-бром-N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-5-карбоксаміду, 22 мг (0,10 ммоль) 3-(циклопропілметил)-1,4'-біпіперидину (рацемат) та 31 мг (0,29 ммоль) натрію карбонату в 1 мл води в закритій ємності нагрівали до 120 °С та перемішували при даній температурі протягом 30 хв. Після охолодження реакційної суміші розчин екстрагували дихлорметаном. Відокремлену органічну фазу потім фільтрували через гідрофобний фільтр (гофрований фільтр MN 616 WA 1/4, D=12,5 см), сушили та концентрували насухо на роторному випарнику, . Отриманий залишок чистили використовуючи наступний спосіб.

Спосіб 7: прилад: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5мкм 100×30 мм

Рухома фаза А: вода, рухома фаза В: ацетонітрил, рухома фаза С: 2 % аміаку у воді, рухома фаза D: ацетонітрил/вода (80 % за об'ємом/20 % за об'ємом) загальна швидкість потоку: 80 мл/хв., кімнатна температура, довжина хвилі 200-400 нм, впорскування в колонку (повне впорскування).

Градiєнтний профiль: рухома фаза А від 0 до 2 хв. 47 мл, рухома фаза В від 0 до 2 хв. 23 мл, рухома фаза А від 2 до 10 хв. від 47 мл до 23 мл та рухома фаза В від 23 мл до 47 мл, 10 до 12 хв. 0 мл рухомої фази А та 70 мл рухомої фази В. Постійна швидкість потоку рухомої фази С та рухомої фази D 5 мл/хв., кожна протягом усього часу перебігу.

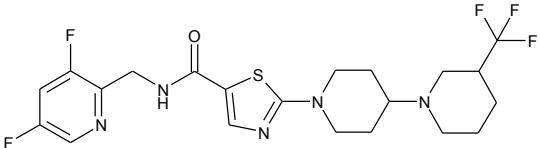
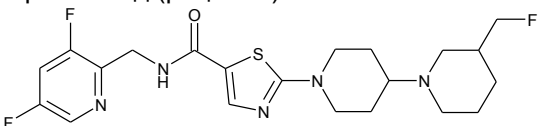
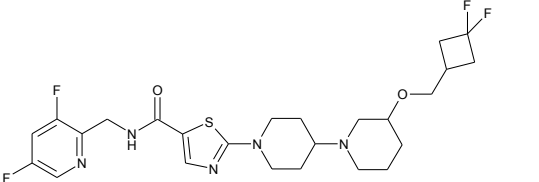
Це давало 40,8 мг (0,09 ммоль, 88 % від теоретичного) цільової сполуки у вигляді білого ліофілізату.

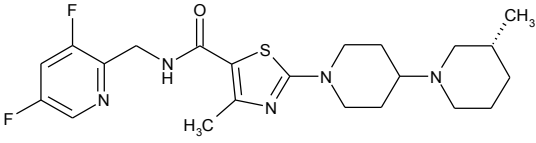
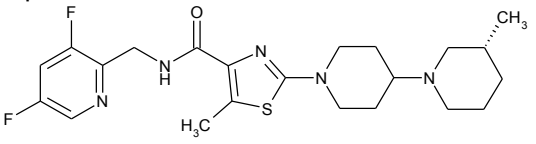
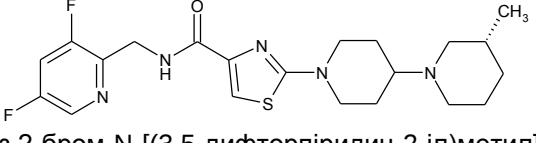
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ/м.ч.): -0,07-0,03 (м, 2H), 0,34-0,43 (м, 2H), 0,60-0,73 (м, 1H), 0,80-0,94 (м, 1H), 0,99-1,14 (м, 2H), 1,32-1,65 (м, 5H), 1,68-1,91 (м, 4H), 2,02-2,14 (м, 1H), 2,44-2,59 (м, 1H, частково перекривається з ДМСО), 2,73 (ш. д, 1H), 2,83 (ш. д, 1H), 3,04 (ш. т, 2H), 3,94 (ш. д, 2H), 4,52 (ш. д, 2H), 7,83 (с, 1H), 7,87-7,96 (м, 1H), 8,47 (д, 1H), 8,71 (т, 1H).

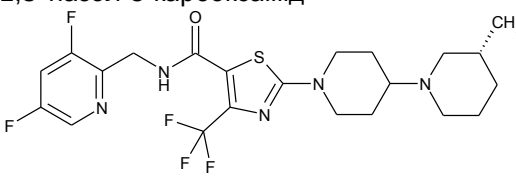
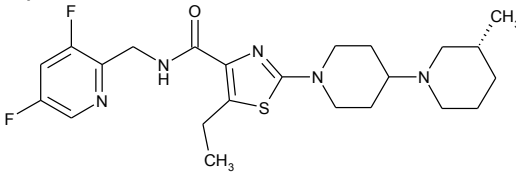
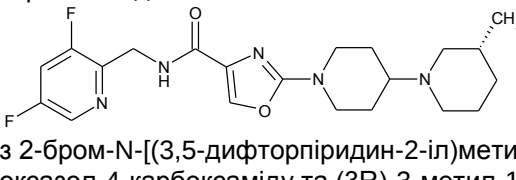
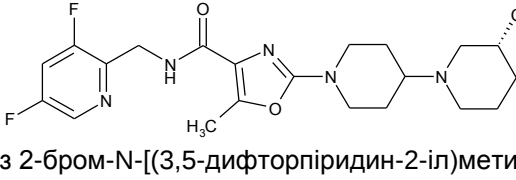
РХ-МС (спосіб 1): R<sub>t</sub>=1,13 хв.; m/z=476 (M+H)<sup>+</sup>.

За аналогією до прикладів 1 до 3, наступні сполуки прикладів з 4 до 14 отримували з вихідних матеріалів, зазначених в кожному випадку:

| Приклад | Назва/Структура/Вихідні матеріали                                                                                                                                                                                                                               | Аналітичні дані                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 4       | <p>2-[3-(диформетил)[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-5-карбоксамід (рацемат)</p> <p>з 2-бром-N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-5-карбоксаміду та 3-(диформетил)-1,4'-біпіперидину дигідрохлориду (рацемат)</p> | <p><sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ/м.ч.): 1,11-1,21 (м, 1H), 1,37-1,53 (м, 3H), 1,62-1,72 (м, 2H), 1,73-1,81 (м, 2H), 1,88-1,98 (м, 1H), 2,10-2,21 (м, 2H), 2,46-2,60 (м, 1H, частково перекривається з ДМСО), 2,72 (ш. д, 1H), 2,79 (ш. д, 1H), 3,05 (тд, 2H), 3,94 (ш. д, 2H), 4,53 (ш. д, 2H), 5,82-6,06 (м, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,93 (тд, 1H), 8,47 (д, 1H), 8,75 (т, 1H).</p> <p>РХ-МС (спосіб 5): R<sub>t</sub>=1,51 хв.; m/z=472 (M+H)<sup>+</sup>.</p> |

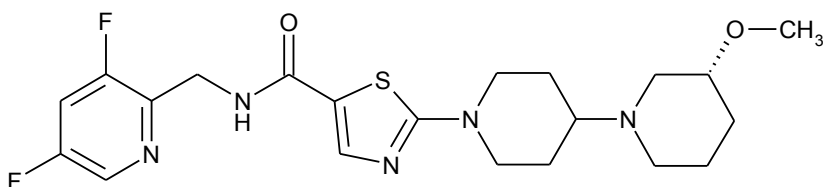
|   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|---|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5 | <p>N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-2-[3-(трифторметил)[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-тіазол-5-карбоксамід (рацемат)</p>  <p>з 2-бром-N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-5-карбоксаміду та 3-(трифторметил)-1,4'-біпіперидину дигідрохлориду (рацемат)</p>                      | <p><sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ/м.ч.): 1,15-1,27 (м, 1H), 1,38-1,56 (м, 3H), 1,65-1,73 (м, 1H), 1,74-1,82 (м, 2H), 1,82-1,88 (м, 1H), 2,06-2,20 (м, 2H), 2,32-2,44 (м, 1H), 2,57-2,66 (м, 1H), 2,81 (ш. д, 1H), 2,96 (ш. д, 1H), 3,00-3,10 (м, 2H), 3,95 (ш. д, 2H), 4,53 (ш. д, 2H), 7,83 (с, 1H), 7,88-7,95 (м, 1H), 8,47 (д, 1H), 8,71 (т, 1H).<br/>РХ-МС (спосіб 5):<br/>R<sub>t</sub>=1,63 хв.; m/z=490 (M+H)<sup>+</sup>.</p>                                                                                                           |
| 6 | <p>N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-2-[3-(фторметил)[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-тіазол-5-карбоксамід (рацемат)</p>  <p>з 2-бром-N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-5-карбоксаміду та 3-(фторметил)-1,4'-біпіперидину дигідрохлориду (рацемат)</p>                            | <p><sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ/м.ч.): 0,95-1,07 (м, 1H), 1,37-1,54 (м, 3H), 1,61 (ш. д, 2H), 1,73-1,91 (м, 3H), 2,02 (т, 1H), 2,15 (т, 1H), 2,47-2,57 (м, 1H, частково перекривається з ДМСО), 2,68-2,75 (м, 1H), 2,80 (ш. д, 1H), 3,01-3,10 (м, 2H), 3,94 (ш. д, 2H), 4,21-4,29 (м, 1H), 4,31-4,39 (м, 1H), 4,53 (ш. д, 2H), 7,83 (с, 1H), 7,88-7,94 (м, 1H), 8,47 (д, 1H), 8,71 (т, 1H).<br/>РХ-МС (спосіб 5):<br/>R<sub>t</sub>=1,48 хв.; m/z=454 (M+H)<sup>+</sup>.</p>                                                                  |
| 7 | <p>2-{3-[(3,3-дифторциклобутил)метокси][1,4'-біпіперидин]-1'-іл}-N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-5-карбоксамід (рацемат)</p>  <p>з 2-бром-N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-5-карбоксаміду та 3-[(3,3-дифторциклобутил)метокси]-1,4'-біпіперидину (рацемат)</p> | <p><sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ/м.ч.): 1,02-1,12 (м, 1H), 1,30-1,40 (м, 1H), 1,44-1,54 (м, 2H), 1,60-1,67 (м, 1H), 1,73-1,80 (м, 2H), 1,87-1,93 (м, 1H), 1,98 (ш. т, 1H), 2,06-2,14 (м, 1H), 2,24-2,35 (м, 3H), 2,48-2,62 (м, 3H, частково перекривається з ДМСО), 2,62-2,68 (м, 1H), 2,95 (ш. д, 1H), 3,04 (ш. т, 2H), 3,24-3,30 (м, 1H), 3,41-3,50 (м, 2H), 3,94 (ш. д, 2H), 4,53 (ш. д, 2H), 7,83 (с, 1H), 7,88-7,95 (м, 1H), 8,47 (д, 1H), 8,71 (т, 1H).<br/>РХ-МС (спосіб 1):<br/>R<sub>t</sub>=1,11 хв.; m/z=542 (M+H)<sup>+</sup>.</p> |

|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 8  | <p>N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-4-метил-2-[(3R)-3-метил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-тіазол-5-карбоксамід</p>  <p>з 2-бром-N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-4-метил-1,3-тіазол-5-карбоксамід та (3R)-3-метил-1,4'-біпіперидину дигідрохлориду</p> | <p><sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ/м.ч.): 0,76-0,88 (м, 4H, включаючи при 0,82 (д, 3H)), 1,34-1,67 (м, 6H), 1,71-1,82 (м, 3H), 2,05 (ш. т, 1H), 2,38 (с, 3H), 2,44-2,56 (м, 1H, частково перекривається з ДМСО), 2,70-2,78 (м, 2H), 3,02 (ш. т, 2H), 3,90 (ш. д, 2H), 4,50 (ш. д, 2H), 7,86-7,93 (м, 1H), 8,01 (т, 1H), 8,46 (д, 1H).<br/>РХ-МС (спосіб 1):<br/>R<sub>t</sub>=0,98 хв.; m/z=450 (M+H)<sup>+</sup>.</p>                                  |
| 9  | <p>N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-5-метил-2-[(3R)-3-метил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-тіазол-4-карбоксамід</p>  <p>з 2-бром-N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-5-метил-1,3-тіазол-4-карбоксамід та (3R)-3-метил-1,4'-біпіперидину дигідрохлориду</p> | <p><sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ/м.ч.): 0,73-0,92 (м, 4H, включаючи при 0,82 (д, 3H)), 1,32-1,68 (м, 6H), 1,70-1,86 (м, 3H), 1,97-2,14 (м, 1H), 2,38 (с, 3H), 2,44-2,58 (м, 1H, частково перекривається з ДМСО), 2,69-2,82 (м, 2H), 3,03 (ш. т, 2H), 3,90 (ш. д, 2H), 4,50 (ш. д, 2H), 7,86-7,95 (м, 1H), 8,02 (ш. т, 1H), 8,46 (д, 1H).<br/>РХ-МС (спосіб 1):<br/>R<sub>t</sub>=0,92 хв.; m/z=450 (M+H)<sup>+</sup>.</p>                             |
| 10 | <p>N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-2-[(3R)-3-метил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-тіазол-4-карбоксамід</p>  <p>з 2-бром-N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід та (3R)-3-метил-1,4'-біпіперидину дигідрохлориду</p>               | <p><sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ/м.ч.): 0,76-0,87 (м, 4H, включаючи при 0,82 (д, 3H)), 1,36-1,45 (м, 1H), 1,46-1,55 (м, 3H), 1,56-1,67 (м, 2H), 1,73-1,84 (м, 3H), 2,06 (ш. т, 1H), 2,44-2,56 (м, 1H, частково перекривається з ДМСО), 2,71-2,80 (м, 2H), 3,02 (тд, 2H), 3,97 (ш. д, 2H), 4,58 (д, 2H), 7,38 (с, 1H), 7,89-7,95 (м, 1H), 8,46 (д, 1H), 8,48 (т, 1H).<br/>РХ-МС (спосіб 4):<br/>R<sub>t</sub>=0,56 хв.; m/z=436 (M+H)<sup>+</sup>.</p> |

|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 11 | <p>N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-2-[(3R)-3-метил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-4-(трифторметил)-1,3-тіазол-5-карбоксамід</p>  <p>з 2-бром-N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-4-(трифторметил)-1,3-тіазол-5-карбоксаміду та (3R)-3-метил-1,4'-біпіперидину дигідрохлориду</p> | <p><sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ/м.ч.): 0,77-0,86 (м, 4H, включаючи при 0,82 (д, 3H)), 1,34-1,45 (м, 1H), 1,45-1,55 (м, 3H), 1,55-1,66 (м, 2H), 1,75 (т, 1H), 1,80 (ш. д, 2H), 2,05 (тд, 1H), 2,45-2,56 (м, 1H, частково перекривається з ДМСО), 2,69-2,79 (м, 2H), 3,09 (тд, 2H), 3,88 (ш. д, 2H), 4,52 (ш. д, 2H), 7,89-7,97 (м, 1H), 8,47 (д, 1H), 8,90 (т, 1H).<br/>РХ-МС (спосіб 1):<br/>R<sub>t</sub>=1,24 хв.; m/z=504 (M+H)<sup>+</sup></p>                |
| 12 | <p>N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-5-етил-2-[(3R)-3-метил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-тіазол-4-карбоксамід</p>  <p>з 2-бром-N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-5-етил-1,3-тіазол-4-карбоксаміду та (3R)-3-метил-1,4'-біпіперидину дигідрохлориду</p>                     | <p><sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ/м.ч.): 0,77-0,87 (м, 4H, включаючи при 0,82 (д, 3H)), 1,13 (т, 3H), 1,35-1,45 (м, 1H), 1,45-1,56 (м, 3H), 1,56-1,67 (м, 2H), 1,71-1,80 (м, 3H), 2,06 (ш. т, 1H), 2,42-2,52 (м, 1H, частково перекривається з ДМСО), 2,75 (ш. т, 2H), 2,96 (тд, 2H), 3,10 (кв, 2H), 3,91 (ш. д, 2H), 4,56 (д, 2H), 7,88-7,95 (м, 1H), 8,44 (т, 1H), 8,46 (д, 1H).<br/>РХ-МС (спосіб 4):<br/>R<sub>t</sub>=0,68 хв.; m/z=464 (M+H)<sup>+</sup>.</p> |
| 13 | <p>N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-2-[(3R)-3-метил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-оксазол-4-карбоксамід</p>  <p>з 2-бром-N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-1,3-оксазол-4-карбоксаміду та (3R)-3-метил-1,4'-біпіперидину дигідрохлориду</p>                               | <p><sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ/м.ч.): 0,76-0,88 (м, 4H, включаючи при 0,82 (д, 3H)), 1,33-1,67 (м, 6H), 1,71-1,82 (м, 3H), 2,01-2,10 (м, 1H), 2,40-2,56 (м, 1H, частково перекривається з ДМСО), 2,69-2,79 (м, 2H), 2,97 (ш. т, 2H), 3,99 (ш. д, 2H), 4,56 (д, 2H), 7,89-7,95 (м, 1H), 8,02 (с, 1H), 8,24 (т, 1H), 8,47 (д, 1H).<br/>РХ-МС (спосіб 4):<br/>R<sub>t</sub>=0,52 хв.; m/z=420 (M+H)<sup>+</sup>.</p>                                                |
| 14 | <p>N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-5-метил-2-[(3R)-3-метил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-оксазол-4-карбоксамід</p>  <p>з 2-бром-N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-5-метил-1,3-оксазол-4-карбоксаміду та (3R)-3-метил-1,4'-біпіперидину дигідрохлориду</p>               | <p><sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ/м.ч.): 0,77-0,87 (м, 4H, включаючи при 0,82 (д, 3H)), 1,35-1,67 (м, 6H), 1,76 (ш. д, 3H), 2,05 (ш. т, 1H), 2,36-2,58 (м, 4H, частково перекривається з ДМСО, включаючи at 2,50 (ш. с, 3H)), 2,70-2,80 (м, 2H), 2,92 (ш. т, 2H), 3,94 (ш. д, 2H), 4,54 (ш. д, 2H), 7,91 (ш. т, 1H), 8,09 (ш. т, 1H), 8,47 (ш. с, 1H).<br/>РХ-МС (спосіб 4):<br/>R<sub>t</sub>=0,57 хв.; m/z=434 (M+H)<sup>+</sup>.</p>                             |

## Приклад 15

5 N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-2-[(3R)-3-метокси[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-тіазол-5-карбоксамід



100 мг (0,28 ммоль) N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-2-(4-оксопіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбоксаміду розчиняли в 5 мл дихлорметану, та додавали 65 мг (0,57 ммоль) (3R)-3-метоксипіперидину та 24 мкл (0,43 ммоль) крижаної оцтової кислоти. Потім додавали 72 мг (0,34 ммоль) натрію ацетоксиборгідриду, та потім перемішування реакційного розчину продовжували при кімнатній температурі протягом ночі. Потім, реакційну суміш розбавляли дихлорметаном та промивали розчином натрію гідрокарбонату. Органічну фазу нарешті відокремлювали, та отриманий органічний розчин потім фільтрували через гідрофобні фільтри (гофрований фільтр MN 616 WA 1/4, D=12,5 см), сушили та концентрували насуху при зниженому тиску. Отриманий залишок чистили, використовуючи наступний спосіб.

Спосіб 8:

Прилад: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5мкм 100×30 мм

Рухома фаза А: вода, рухома фаза В: ацетонітрил, рухома фаза С: 2 % аміаку у воді, рухома фаза D: ацетонітрил/вода (80 % за об'ємом/20 % за об'ємом) загальна швидкість потоку: 80 мл/хв., кімнатна температура, довжина хвилі 200-400 нм, впорскування в колонку (повне впорскування).

Градiєнтний профiль: рухома фаза А від 0 до 2 хв. 63 мл, рухома фаза В від 0 до 2 хв. 7 мл, рухома фаза А від 2 до 10 хв. від 63 мл до 39 мл та рухома фаза В від 7 мл до 31 мл, 10 до 12 хв. 0 мл рухомої фази А та 70 мл рухомої фази В. Постійна швидкість потоку рухомої фази С та рухомої фази D 5 мл/хв., кожна протягом усього часу перебігу.

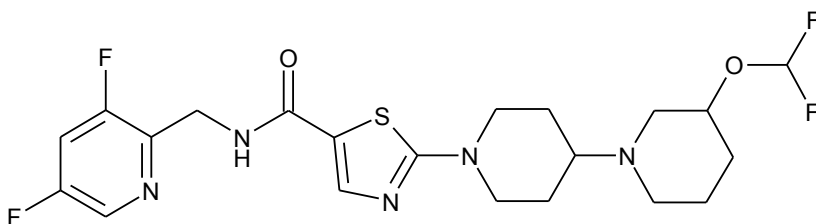
Це давало 62 мг (0,14 ммоль, 48 % від теоретичного) цільової сполуки у вигляді білого ліофілізату.

<sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, δ/м.ч.): 1,00-1,11 (м, 1H), 1,30-1,40 (м, 1H), 1,43-1,54 (м, 2H), 1,59-1,66 (м, 1H), 1,77 (ш. д, 2H), 1,86-1,93 (м, 1H), 1,98 (т, 1H), 2,11 (т, 1H), 2,47-2,58 (м, 1H, частково перекривається з DMSO), 2,64 (ш. д, 1H), 2,94 (ш. д, 1H), 3,04 (ш. т, 2H), 3,12-3,19 (м, 1H), 3,23 (с, 3H), 3,94 (ш. д, 2H), 4,53 (ш. д, 2H), 7,83 (с, 1H), 7,91 (тд, 1H), 8,47 (д, 1H), 8,71 (т, 1H).

PX-МС (спосіб 1): R<sub>t</sub>=0,83 хв.; m/z=452 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 16

2-[3-(Дифторметокси)[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-5-карбоксамід (рацемат)



100 мг (0,28 ммоль) N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-2-(4-оксопіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбоксаміду розчиняли в 5 мл дихлорметану, та додавали 86 мг (0,57 ммоль) 3-(дифторметокси)піперидину (рацемат) та 24 мкл (0,43 ммоль) крижаної оцтової кислоти. Потім додавали 72 мг (0,34 ммоль) натрію ацетоксиборгідриду, та перемішування реакційного розчину потім продовжували при кімнатній температурі протягом ночі. Потім, реакційну суміш розбавляли дихлорметаном та промивали розчином натрію гідрокарбонату. Органічну фазу нарешті відокремлювали, та отриманий органічний розчин потім фільтрували через гідрофобні фільтри (гофрований фільтр MN 616 WA 1/4, D=12,5 см), сушили та концентрували насуху при зниженому тиску. Отриманий залишок чистили, використовуючи наступний спосіб.

Спосіб 9:

Прилад: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5мкм 100×30 мм

Рухома фаза А: вода, рухома фаза В: ацетонітрил, рухома фаза С: 2 % аміаку у воді, рухома фаза D: ацетонітрил/вода (80 % за об'ємом/20 % за об'ємом) загальна швидкість потоку: 80 мл/хв., кімнатна температура, довжина хвилі 200-400 нм, впорскування в колонку (повне

впорскування).

Градiєнтний профiль: рухома фаза А вiд 0 до 2 хв. 55 мл, рухома фаза В вiд 0 до 2 хв. 15 мл, рухома фаза А вiд 2 до 10 хв. вiд 55 мл до 31 мл та рухома фаза В вiд 15 мл до 39 мл, 10 до 12 хв. 0 мл рухомої фази А та 70 мл рухомої фази В. Постiйна швидкiсть потоку рухомої фази С та рухомої фази D 5 мл/хв., кожна протягом усього часу перебiгу.

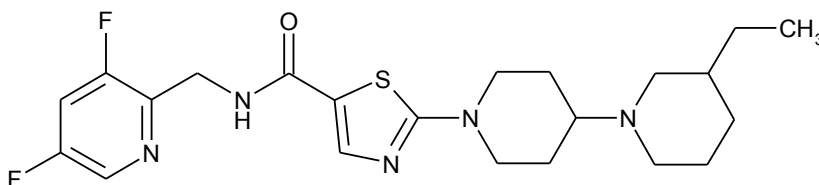
Це давало 60 мг (0,12 ммоль, 44 % вiд теоретичного) цiльової сполуки у виглядi бiлого лiофiлiзату.

<sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ/м.ч.): 1,27-1,36 (м, 1H), 1,36-1,53 (м, 3H), 1,62-1,69 (м, 1H), 1,73-1,81 (м, 2H), 1,85-1,93 (м, 1H), 2,13-2,25 (м, 2H), 2,54-2,67 (м, 2H), 2,90 (ш. д, 1H), 3,05 (ш. т, 2H), 3,94 (ш. д, 2H), 4,01-4,08 (м, 1H), 4,53 (д, 2H), 6,57-6,88 (м, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,91 (т, 1H), 8,47 (д, 1H), 8,72 (т, 1H).

РХ-МС (спосiб 1): R<sub>t</sub>=0,91 хв.; m/z=488 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 17

N-[(3,5-Дифторпiридин-2-iл)метил]-2-(3-етил[1,4'-бiпiперидин]-1'-iл)-1,3-тiазол-5-карбоксамiд (рацемат)



100 мг (0,28 ммоль) N-[(3,5-дифторпiридин-2-iл)метил]-2-(4-оксопiперидин-1-ил)-1,3-тiазол-5-карбоксамiду розчиняли в 5 мл дихлорметану, та додавали 64 мг (0,57 ммоль) 3-етилпiперидину (рацемат) та 24 мкл (0,43 ммоль) крижаної оцтової кислоти. Потiм додавали 72 мг (0,34 ммоль) натрiю ацетоксиборгiдиду, та перемiшування реакцiйного розчину потiм продовжували при кiмнатнiй температурi протягом ночi. Потiм, реакцiйну сумiш розбавляли дихлорметаном та промивали розчином натрiю гiдрокарбонату. Органiчну фазу нарештi вiдокремлювали, та отриманий органiчний розчин потiм фiльтрували через гiдрофобнi фiльтри (гофрований фiльтр MN 616 WA 1/4, D=12,5 см), сушили та концентрували насухо при зниженому тиску. Отриманий залишок чистили, використовуючи наступний спосiб.

Спосiб 7:

Прилад: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5мкм 100×30 мм

Рухома фаза А: вода, рухома фаза В: ацетонiтрил, рухома фаза С: 2 % амiаку у водi, рухома фаза D: ацетонiтрил/вода (80 % за об'ємом/20 % за об'ємом) загальна швидкiсть потоку: 80 мл/хв., кiмнатна температура, довжина хвилi 200-400 нм, впорскування в колонку (повне впорскування)

Градiєнтний профiль: рухома фаза А вiд 0 до 2 хв. 47 мл, рухома фаза В вiд 0 до 2 хв. 23 мл, рухома фаза А вiд 2 до 10 хв. вiд 47 мл до 23 мл та рухома фаза В вiд 23 мл до 47 мл, 10 до 12 хв. 0 мл рухомої фази А та 70 мл рухомої фази В. Постiйна швидкiсть потоку рухомої фази С та рухомої фази D 5 мл/хв., кожна протягом усього часу перебiгу.

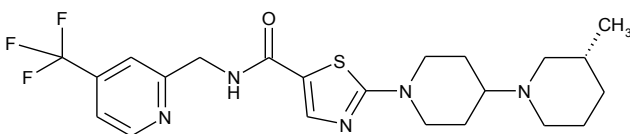
Це давало 46 мг (0,10 ммоль, 36 % вiд теоретичного) цiльової сполуки у виглядi бiлого лiофiлiзату.

<sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ/м.ч.): 0,76-0,87 (м, 4H, включаючи при 0,85 (т, 3H)), 1,09-1,25 (м, 2H), 1,26-1,34 (м, 1H), 1,34-1,43 (м, 1H), 1,44-1,53 (м, 2H), 1,55-1,62 (м, 1H), 1,65-1,71 (м, 1H), 1,73-1,83 (м, 3H), 2,08 (br. t 1H), 2,46-2,56 (м, 1H, частково перекривається з ДМСО), 2,70-2,79 (м, 2H), 3,04 (ш. т, 2H), 3,94 (ш. д, 2H), 4,53 (ш. д, 2H), 7,82 (с, 1H), 7,89 (ш. т, 1H), 8,46 (д, 1H), 8,67 (т, 1H).

РХ-МС (спосiб 1): R<sub>t</sub>=0,99 хв.; m/z=450 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 18

2-[(3R)-3-Метил[1,4'-бiпiперидин]-1'-iл]-N-[[4-(трифторметил)пiридин-2-ил]метил]-1,3-тiазол-5-карбоксамiд



0,46 мл (2,62 ммоль) N,N-діізопропілетиламіну додавали до 200 мг (0,52 ммоль) 2-[(3R)-3-метил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-тіазол-5-карбонової кислоти дигідрохлориду та 122 мг (0,58 ммоль) 1-[4-(трифторметил)піридин-2-іл]метанаміну гідрохлориду (1:1) в 20 мл ацетонітрилу, та 0,34 мл (0,58 ммоль) 50 % концентрованого розчину ТЗР (2,4,6-трипропіл-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфоринан 2,4,6-триоксиду) в етилацетаті потім додавали по краплях до реакційного розчину при кімнатній температурі. Після того, як додавання завершилось, реакційний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш потім екстрагували водою та дихлорметаном. Органічну фазу нарешті відокремлювали, та отриманий органічний розчин потім фільтрували через гідрофобні фільтри (гофрований фільтр MN 616 WA 1/4, D=12,5 см), сушили та концентрували насухо при зниженому тиску. Отриманий залишок чистили, використовуючи наступний спосіб.

Спосіб 7:

Прилад: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5мкм 100×30 мм

Рухома фаза А: вода, рухома фаза В: ацетонітрил, рухома фаза С: 2 % аміаку у воді, рухома фаза D: ацетонітрил/вода (80 % за об'ємом/20 % за об'ємом) загальна швидкість потоку: 80 мл/хв., кімнатна температура, довжина хвилі 200-400 нм, впорскування в колонку (повне впорскування).

Гradientний профіль: рухома фаза А від 0 до 2 хв. 47 мл, рухома фаза В від 0 до 2 хв. 23 мл, рухома фаза А від 2 до 10 хв. від 47 мл до 23 мл та рухома фаза В від 23 мл до 47 мл, 10 до 12 хв. 0 мл рухомої фази А та 70 мл рухомої фази В. Постійна швидкість потоку рухомої фази С та рухомої фази D 5 мл/хв., кожна протягом усього часу перебігу.

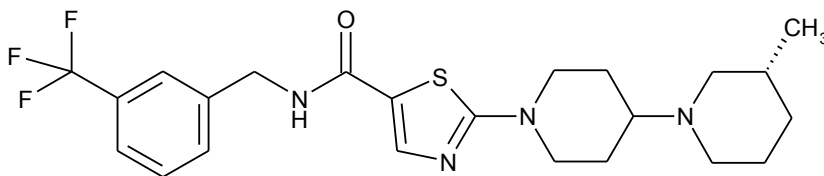
Це давало 55 мг (0,12 ммоль, 23 % від теоретичного) цільової сполуки у вигляді білого ліофілізату.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, δ/м.ч.): 0,74-0,89 (м, 4H, включаючи при 0,82 (д, 3H)), 1,34-1,68 (м, 6H), 1,70-1,84 (м, 3H), 1,99-2,11 (м, 1H), 2,44-2,58 (м, 1H, частково перекривається з DMSO), 2,69-2,80 (м, 2H), 3,06 (тд, 2H), 3,95 (ш. д, 2H), 4,59 (д, 2H), 7,62 (с, 1H), 7,67 (д, 1H), 7,87 (с, 1H), 8,81 (д, 1H), 8,89 (т, 1H).

РХ-МС (спосіб 1): R<sub>t</sub>=1,05 хв.; m/z=469 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 19

2-[(3R)-3-Метил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-N-[3-(трифторметил)бензил]-1,3-тіазол-5-карбоксамід



100 мг (0,26 ммоль) 2-[(3R)-3-метил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-тіазол-5-карбонової кислоти дигідрохлориду розчиняли в 10 мл дихлорметану, додавали 56 мг (0,42 ммоль) 1-хлор-N,N,2-триметилпропан-1-ен-1-аміну, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Потім 60 мкл піридину та далі 46 мг (0,26 ммоль) 1-[3-(трифторметил)феніл]метанаміну додавали до реакційного розчину, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Після додавання води, отриманий в результаті осад відфільтровували з відсмоктуванням. Отриманий двохфазний фільтрат відокремлювали, та отриману в результаті органічну фазу фільтрували через гідрофобні фільтри (гофрований фільтр MN 616 WA 1/4, D=12,5 см), сушили та концентрували насухо при зниженому тиску. Отриманий залишок чистили, використовуючи наступний спосіб.

Спосіб 11:

Прилад: Abimed Gilson 305; колонка: Reprosil C18 10 мкм, 250 мм × 30 мм; рухома фаза А: вода, рухома фаза В: ацетонітрил; gradient: 0-3 хв. 10 % В, 3-27 хв. 10 % В → 95 % В, 27-34,5 хв. 95 % В, 34,5-35,5 хв. 95 % В → 10 % В, 35,5-36,5 хв. 10 % В; швидкість потоку: 50 мл/хв.; кімнатна температура; УФ детектування: 210 нм.

Це давало 45 мг (0,10 ммоль, 37 % від теоретичного) цільової сполуки.

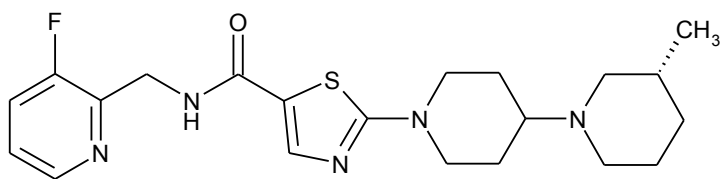
<sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, δ/м.ч.): 0,78-0,91 (м, 4H, включаючи при 0,83 (д, 3H)), 1,37-1,69 (м, 6H), 1,73-1,94 (м, 3H), 2,05-2,23 (м, 1H), 2,56-2,67 (м, 1H), 2,73-2,90 (м, 2H), 3,06 (ш. т, 2H), 3,96 (ш. д, 2H), 4,48 (д, 2H), 7,54-7,65 (м, 4H), 7,84 (с, 1H), 8,84 (т, 1H).

РХ-МС (спосіб 1): R<sub>t</sub>=1,31 хв.; m/z=467 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 20

N-[(3-Фторпіридин-2-іл)метил]-2-[(3R)-3-метил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-тіазол-5-

карбоксамід



- 5 0,18 мл (1,05 ммоль) N,N-діізопропілетиламіну додавали до 100 мг (0,26 ммоль) 2-[(3R)-3-метил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-тіазол-5-карбонової кислоти дигідрохлориду та 47 мг (0,29 ммоль) 1-(3-фторпіридин-2-іл)метанаміну гідрохлориду (1:1) в 10 мл ацетонітрилу, та потім 0,17 мл (0,29 ммоль) 50 % концентрованого розчину ТЗР (2,4,6-трипропіл-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфоринан 2,4,6-триоксиду) в етилацетаті додавали до реакційного розчину при кімнатній температурі. Після того, як додавання завершилось, реакційний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш потім екстрагували водою та дихлорметаном. Органічну фазу нарешті відокремлювали, та отриманий органічний розчин потім фільтрували через гідрофобні фільтри (гофрований фільтр MN 616 WA 1/4, D=12,5 см), сушили та концентрували насухо при зниженому тиску. Отриманий залишок чистили,
- 15 використовуючи наступний спосіб.

Спосіб 9:

Прилад: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5мкм 100×30 мм

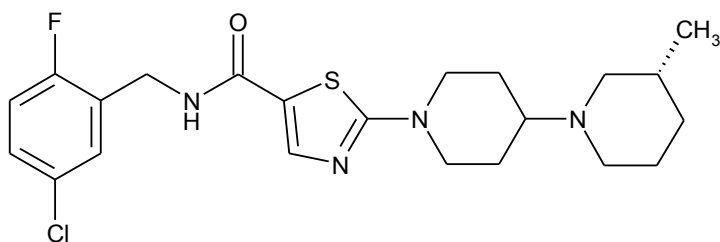
- Рухома фаза А: вода, рухома фаза В: ацетонітрил, рухома фаза С: 2 % аміаку у воді, рухома фаза D: ацетонітрил/вода (80 % за об'ємом/20 % за об'ємом) загальна швидкість потоку:
- 20 80 мл/хв., кімнатна температура, довжина хвилі 200-400 нм, впорскування в колонку (повне впорскування)

- Градiєнтний профiль: рухома фаза А від 0 до 2 хв. 55 мл, рухома фаза В від 0 до 2 хв. 15 мл, рухома фаза А від 2 до 10 хв. від 55 мл до 31 мл та рухома фаза В від 15 мл до 39 мл, 10 до 12 хв. 0 мл рухомої фази А та 70 мл рухомої фази В. Постійна швидкість потоку рухомої фази С та рухомої фази D 5 мл/хв., кожна протягом усього часу перебігу.
- 25 Це давало 5,4 мг (0,01 ммоль, 5 % від теоретичного) цільової сполуки у вигляді білого ліофілізату.

- <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, δ/м.ч.): 0,75-0,89 (м, 4H, включаючи при 0,82 (д, 3H)), 1,33-1,68 (м, 6H), 1,71-1,83 (м, 3H), 2,05 (ш. т, 1H), 2,44-2,58 (м, 1H, частково перекривається з DMSO), 2,69-2,80 (м, 2H), 3,05 (тд, 2H), 3,94 (ш. д, 2H), 4,56 (дд, 2H), 7,36-7,43 (м, 1H), 7,64-7,72 (м, 1H), 7,84 (с, 1H), 8,38 (dt, 1H), 8,69 (т, 1H).
- 30 РХ-МС (спосіб 4): R<sub>t</sub>=0,48 хв.; m/z=418 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 21

- 35 N-(5-Хлор-2-фторбензил)-2-[(3R)-3-метил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-тіазол-5-карбоксамід



- 0,18 мл (1,05 ммоль) N,N-діізопропілетиламіну додавали до 100 мг (0,26 ммоль) 2-[(3R)-3-метил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-тіазол-5-карбонової кислоти дигідрохлориду та 46 мг (0,29 ммоль) 1-(5-хлор-2-фторфеніл)метанаміну в 10 мл ацетонітрилу, та потім 0,17 мл (0,29 ммоль) 50 % концентрованого розчину ТЗР (2,4,6-трипропіл-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфоринан 2,4,6-триоксиду) в етилацетаті додавали до реакційного розчину при кімнатній температурі. Після того, як додавання завершилось, реакційний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш потім екстрагували водою та дихлорметаном. Органічну фазу нарешті відокремлювали, та отриманий органічний розчин потім фільтрували через гідрофобні фільтри (гофрований фільтр MN 616 WA 1/4, D=12,5 см), сушили та концентрували насухо при зниженому тиску. Отриманий залишок чистили, використовуючи наступний спосіб.
- 45

Спосіб 7:

Прилад: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5мкм 100×30 мм

Рухома фаза А: вода, рухома фаза В: ацетонітрил, рухома фаза С: 2 % аміаку у воді, рухома фаза D: ацетонітрил/вода (80 % за об'ємом/20 % за об'ємом) загальна швидкість потоку: 80 мл/хв., кімнатна температура, довжина хвилі 200-400 нм, впорскування в колонку (повне

5 впорскування)

Градiєнтний профiль: рухома фаза А від 0 до 2 хв. 47 мл, рухома фаза В від 0 до 2 хв. 23 мл, рухома фаза А від 2 до 10 хв. від 47 мл до 23 мл та рухома фаза В від 23 мл до 47 мл, 10 до 12 хв. 0 мл рухомої фази А та 70 мл рухомої фази В. Постійна швидкість потоку рухомої фази С та рухомої фази D 5 мл/хв., кожна протягом усього часу перебігу.

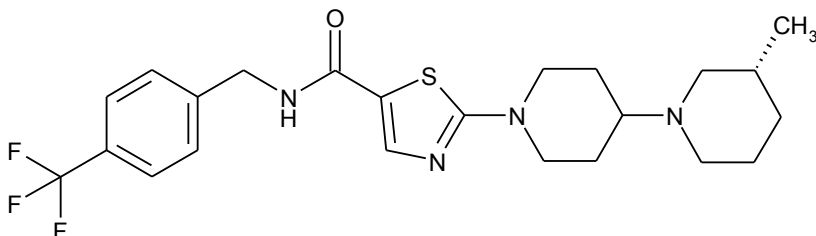
10 Це давало 45 мг суміші, яку додатково чистили з використанням колонкової хроматографії на силікагелі (Isolera Biotage SNAP-Ultra 10 г колонка; рухома фаза: циклогексан/етилацетат 8:2 → градієнт понад 15 об.кол. (об.кол. = об'ємів колонки) → циклогексан/етилацетат 2:8). Це давало 16 мг (0,04 ммоль, 14 % від теоретичного) цільової сполуки у вигляді бежевої твердої речовини.

15 <sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, δ/м.ч.): 0,76-0,87 (м, 4H, включаючи при 0,82 (д, 3H)), 1,35-1,67 (м, 6H), 1,72-1,82 (м, 3H), 2,05 (ш. т, 1H), 2,45-2,57 (м, 1H, частково перекривається з DMSO), 2,74 (ш. т, 2H), 3,05 (тд, 2H), 3,94 (ш. д, 2H), 4,41 (д, 2H), 7,26 (т, 1H), 7,33-7,40 (м, 2H), 7,85 (с, 1H), 8,76 (т, 1H).

PX-МС (спосіб 4): R<sub>t</sub>=0,68 хв.; m/z=451/453 (M+H)<sup>+</sup>.

20 Приклад 22

2-[(3R)-3-Метил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-N-[4-(трифторметил)бензил]-1,3-тіазол-5-карбоксамід



25 0,22 мл (1,23 ммоль) N,N-діізопропілетиламіну додавали до 200 мг (0,31 ммоль, чистота 59 %) 2-[(3R)-3-метил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-тіазол-5-карбонової кислоти дигідрохлориду та 59 мг (0,34 ммоль) 1-[4-(трифторметил)феніл]метанаміну в 10 мл ацетонітрилу, та потім 0,2 мл (0,34 ммоль) 50 % концентрованого розчину ТЗР (2,4,6-трипропіл-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфоринан 2,4,6-триоксиду) в етилацетаті додавали до реакційного розчину при кімнатній температурі. Після того, як додавання завершилось, реакційний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш потім екстрагували водою та дихлорметаном. Органічну фазу нарешті відокремлювали, та отриманий органічний розчин потім фільтрували через гідрофобні фільтри (гофрований фільтр MN 616 WA 1/4, D=12,5 см), сушили та концентрували насухо при зниженому тиску. Отриманий залишок чистили,

35 використовуючи наступний спосіб.

Спосіб 10:

Прилад: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5мкм 100×30 мм

40 Рухома фаза А: вода, рухома фаза В: ацетонітрил, рухома фаза С 2 % аміаку у воді, рухома фаза D: ацетонітрил/вода (80 % за об'ємом/20 % за об'ємом) загальна швидкість потоку: 80 мл/хв., кімнатна температура, довжина хвилі 200-400 нм, Впорскування в колонку (повне впорскування)

45 Градiєнтний профiль: рухома фаза А від 0 до 2 хв. 39 мл, рухома фаза В від 0 до 2 хв. 31 мл, рухома фаза А від 2 до 10 хв. від 39 мл до 15 мл та рухома фаза В від 31 мл до 55 мл, 10 до 12 хв. 0 мл рухомої фази А та 70 мл рухомої фази В. Постійна швидкість потоку рухомої фази С та рухомої фази D 5 мл/хв., кожна протягом усього часу перебігу.

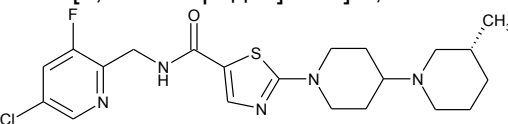
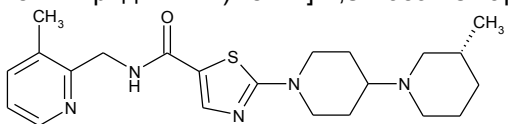
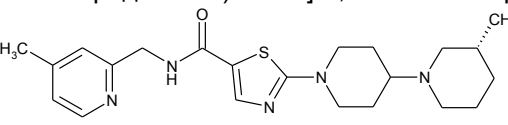
Це давало 25 мг (0,05 ммоль, 17 % від теоретичного) цільової сполуки у вигляді білого ліофілізату.

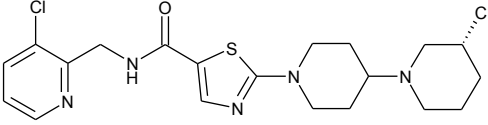
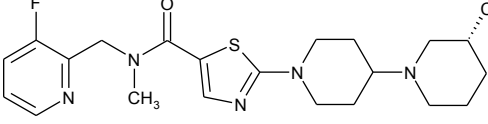
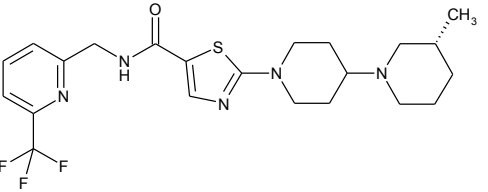
50 <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, δ/м.ч.): 0,74-0,89 (м, 4H, включаючи при 0,82 (д, 3H)), 1,33-1,68 (м, 6H), 1,71-1,83 (м, 3H), 2,00-2,10 (м, 1H), 2,45-2,57 (м, 1H, частково перекривається з DMSO), 2,70-2,79 (м, 2H), 3,06 (тд, 2H), 3,94 (ш. д, 2H), 4,47 (д, 2H), 7,50 (д, 2H), 7,70 (д, 2H), 7,84 (с, 1H), 8,83 (т, 1H).

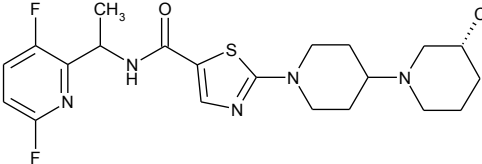
PX-МС (спосіб 1): R<sub>t</sub>=1,27 хв.; m/z=467 (M+H)<sup>+</sup>.

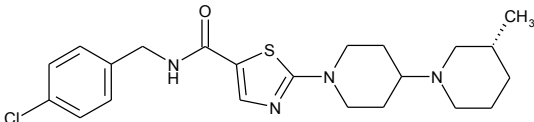
За аналогією до прикладів з 18 до 22, наступні сполуки прикладів з 23 до 37 отримували з

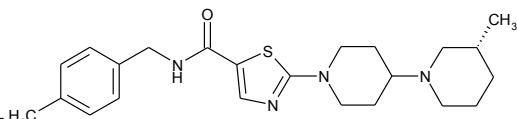
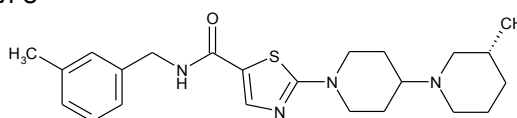
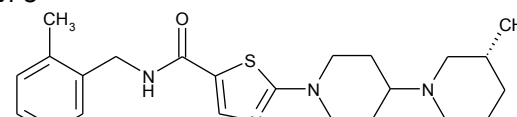
вихідних матеріалів, зазначених в кожному випадку:

| Приклад | Назва/Структура/Starting material                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Аналітичні дані                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 23      | <p>N-[(5-хлор-3-фторпіридин-2-іл)метил]-2-[(3R)-3-метил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-тіазол-5-карбоксамід</p>  <p>з 2-[(3R)-3-метил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-тіазол-5-карбонової кислоти дигідрохлориду та 1-(5-хлор-3-фторпіридин-2-іл)метанаміну гідрохлориду (1:1)</p> | <p><sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ/м.ч.): 0,74-0,88 (м, 4H, включаючи при 0,82 (д, 3H)), 1,32-1,67 (м, 6H), 1,71-1,82 (м, 3H), 2,00-2,10 (м, 1H), 2,44-2,58 (м, 1H, частково перекривається з ДМСО), 2,69-2,79 (м, 2H), 3,04 (тд, 2H), 3,93 (ш. д, 2H), 4,53 (дд, 2H), 7,83 (с, 1H), 8,06 (дд, 1H), 8,48 (д, 1H), 8,73 (т, 1H).<br/>PX-МС (спосіб 1):<br/>R<sub>t</sub>=1,04 хв.; m/z=452/454 (M+H)<sup>+</sup>.</p>                          |
| 24      | <p>2-[(3R)-3-метил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-N-[(3-метилпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-5-карбоксамід</p>  <p>з 2-[(3R)-3-метил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-тіазол-5-карбонової кислоти дигідрохлориду та 1-(3-метилпіридин-2-іл)метанаміну</p>                                | <p><sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ/м.ч.): 0,75-0,88 (м, 4H, включаючи при 0,82 (д, 3H)), 1,33-1,68 (м, 6H), 1,70-1,83 (м, 3H), 2,00-2,11 (м, 1H), 2,31 (с, 3H), 2,43-2,58 (м, 1H, частково перекривається з ДМСО), 2,69-2,80 (м, 2H), 3,04 (тд, 2H), 3,94 (ш. д, 2H), 4,50 (д, 2H), 7,21 (дд, 1H), 7,57 (дд, 1H), 7,86 (с, 1H), 8,35 (дд, 1H), 8,54 (т, 1H).<br/>PX-МС (спосіб 1):<br/>R<sub>t</sub>=0,66 хв.; m/z=414 (M+H)<sup>+</sup>.</p> |
| 25      | <p>2-[(3R)-3-метил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-N-[(4-метилпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-5-карбоксамід</p>  <p>з 2-[(3R)-3-метил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-тіазол-5-карбонової кислоти дигідрохлориду та 1-(4-метилпіридин-2-іл)метанаміну</p>                              | <p><sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ/м.ч.): 0,77-0,86 (м, 4H, включаючи при 0,82 (д, 3H)), 1,35-1,67 (м, 6H), 1,71-1,81 (м, 3H), 2,05 (ш. т, 1H), 2,29 (с, 3H), 2,46-2,53 (м, 1H, частково перекривається з ДМСО), 2,74 (ш. т, 2H), 3,05 (тд, 2H), 3,95 (ш. д, 2H), 4,44 (д, 2H), 7,09 (д, 1H), 7,11 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 8,35 (д, 1H), 8,78 (т, 1H).<br/>PX-МС (спосіб 1):<br/>R<sub>t</sub>=0,63 хв.; m/z=414 (M+H)<sup>+</sup>.</p>        |

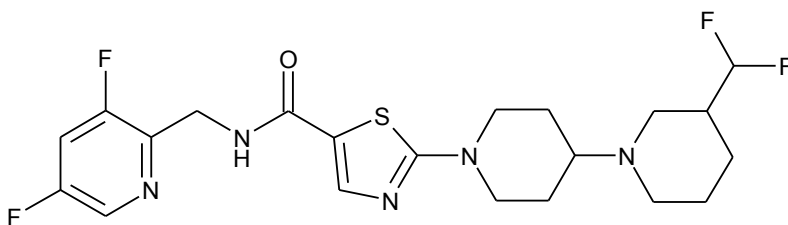
|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 26 | <p>N-[(3-хлорпіридин-2-іл)метил]-2-[(3R)-3-метил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-тіазол-5-карбоксамід</p>  <p>з 2-[(3R)-3-метил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-тіазол-5-карбонової кислоти дигідрохлориду та 1-(3-хлорпіридин-2-іл)метанаміну гідрохлориду (1:1)</p>                       | <p><sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ/м.ч.): 0,75-0,88 (м, 4H, включаючи при 0,82 (д, 3H)), 1,33-1,68 (м, 6H), 1,71-1,83 (м, 3H), 2,05 (ш. т, 1H), 2,44-2,57 (м, 1H, частково перекривається з ДМСО), 2,69-2,80 (м, 2H), 3,05 (ш. т, 2H), 3,94 (ш. д, 2H), 4,60 (д, 2H), 7,36 (дд, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,92 (дд, 1H), 8,50 (дд, 1H), 8,64 (т, 1H).<br/>PX-МС (спосіб 1):<br/>R<sub>t</sub>=0,93 хв.; m/z=434/436 (M+H)<sup>+</sup>.</p>          |
| 27 | <p>N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-N-метил-2-[(3R)-3-метил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-тіазол-5-карбоксамід</p>  <p>з 2-[(3R)-3-метил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-тіазол-5-карбонової кислоти дигідрохлориду та (3-фторпіридин-2-іл)-N-метилметанаміну</p>                            | <p><sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ/м.ч.): 0,74-0,88 (м, 4H, включаючи при 0,82 (д, 3H)), 1,32-1,67 (м, 6H), 1,70-1,83 (м, 3H), 2,05 (ш. т, 1H), 2,43-2,58 (м, 1H, частково перекривається з ДМСО), 2,69-2,79 (м, 2H), 3,04 (тд, 2H), 3,16 (ш. с, 3H), 3,94 (ш. д, 2H), 4,86 (с, 2H), 7,38-7,46 (м, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,68-7,77 (м, 1H), 8,37-8,45 (м, 1H).<br/>PX-МС (спосіб 1):<br/>R<sub>t</sub>=0,91 хв.; m/z=432 (M+H)<sup>+</sup>.</p> |
| 28 | <p>2-[(3R)-3-метил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-N-[[6-(трифторметил)піридин-2-іл]метил]-1,3-тіазол-5-карбоксамід</p>  <p>з 2-[(3R)-3-метил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-тіазол-5-карбонової кислоти дигідрохлориду та 1-[6-(трифторметил)піридин-2-іл]метанаміну гідрохлориду (1:1)</p> | <p><sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ/м.ч.): 0,75-0,88 (м, 4H, включаючи при 0,82 (д, 3H)), 1,33-1,68 (м, 6H), 1,71-1,83 (м, 3H), 2,05 (ш. т, 1H), 2,45-2,58 (м, 1H, частково перекривається з ДМСО), 2,69-2,79 (м, 2H), 3,06 (тд, 2H), 3,95 (ш. д, 2H), 4,54 (д, 2H), 7,61 (д, 1H), 7,79 (д, 1H), 7,87 (с, 1H), 8,07 (т, 1H), 8,95 (т, 1H).<br/>PX-МС (спосіб 1):<br/>R<sub>t</sub>=1,09 хв.; m/z=468 (M+H)<sup>+</sup>.</p>                   |

|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 29 | N-[(5-хлорпіридин-2-іл)метил]-2-[(3R)-3-метил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-тіазол-5-карбоксамід з 2-[(3R)-3-метил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-тіазол-5-карбонової кислоти дигідрохлориду та 1-(5-хлорпіридин-2-іл)метанаміну                                                                                                                  | PX-МС (спосіб 1):<br>$R_t=0,91$ хв.; $m/z=434/436$ (M+H) <sup>+</sup> .                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 30 | N-[1-(2,5-дифторфеніл)етил]-2-[(3R)-3-метил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-тіазол-5-карбоксамід (діастереомер суміш)<br><br>з 2-[(3R)-3-метил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-тіазол-5-карбонової кислоти дигідрохлориду та 1-(2,5-дифторфеніл)етанаміну (рацемат) | <sup>1</sup> H-ЯМР (600 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> , δ/м.ч.): 0,76-0,86 (м, 4H, включаючи при 0,82 (д, 3H)), 1,32-1,66 (м, 9H, включаючи при 1,42 (д, 3H)), 1,71-1,81 (м, 3H), 2,05 (тд, 1H), 2,46-2,56 (м, 1H, частково перекривається з ДМСО), 2,73 (ш. т, 2H), 3,01-3,09 (м, 2H), 3,90-3,99 (м, 2H), 5,22-5,29 (м, 1H), 7,09-7,16 (м, 1H), 7,19-7,26 (м, 2H), 7,92 (с, 1H), 8,55 (д, 1H).<br>PX-МС (спосіб 1):<br>$R_t=1,22$ хв.; $m/z=449$ (M+H) <sup>+</sup> . |
| 31 | N-[(3-хлор-5-фторпіридин-2-іл)метил]-2-[(3R)-3-метил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-тіазол-5-карбоксамід з 2-[(3R)-3-метил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-тіазол-5-карбонової кислоти дигідрохлориду та 1-(3-хлор-5-фторпіридин-2-іл)метанаміну гідрохлориду (1:1)                                                                                 | <sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> , δ/м.ч.): 0,75-0,88 (м, 4H, включаючи при 0,82 (д, 3H)), 1,33-1,68 (м, 6H), 1,71-1,83 (м, 3H), 2,06 (ш. т, 1H), 2,44-2,57 (м, 1H, частково перекривається з ДМСО), 2,69-2,80 (м, 2H), 3,05 (ш. т, 2H), 3,94 (ш. д, 2H), 4,57 (д, 2H), 7,85 (с, 1H), 8,09 (дд, 1H), 8,57 (д, 1H), 8,66 (т, 1H).<br>PX-МС (спосіб 1):<br>$R_t=1,02$ хв.; $m/z=452/454$ (M+H) <sup>+</sup> .                                       |

|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 32 | <p>2-[(3R)-3-метил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-N-[[6-(трифторметокси)піридин-2-іл]метил]-1,3-тіазол-5-карбоксамід<br/>з 2-[(3R)-3-метил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-тіазол-5-карбонової кислоти дигідрохлориду та 1-[6-(трифторметокси)піридин-2-іл]метанаміну</p>                                           | <p><sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ/м.ч.): 0,75-0,89 (м, 4H, включаючи при 0,82 (д, 3H)), 1,33-1,68 (м, 6H), 1,71-1,83 (м, 3H), 2,05 (ш. т, 1H), 2,43-2,57 (м, 1H, частково перекривається з ДМСО), 2,69-2,79 (м, 2H), 3,06 (ш. т, 2H), 3,95 (ш. д, 2H), 4,44 (д, 2H), 7,16 (д, 1H), 7,33 (д, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,99 (т, 1H), 8,87 (т, 1H).<br/>РХ-МС (спосіб 4):<br/>R<sub>t</sub>=0,65 хв.; m/z=484 (M+H)<sup>+</sup>.</p>     |
| 33 | <p>N-(4-хлорбензил)-2-[(3R)-3-метил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-тіазол-5-карбоксамід</p>  <p>з 2-[(3R)-3-метил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-тіазол-5-карбонової кислоти дигідрохлориду та 1-(4-хлорфеніл)метанаміну</p> | <p><sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ/м.ч.): 0,75-0,88 (м, 4H, включаючи при 0,82 (д, 3H)), 1,33-1,68 (м, 6H), 1,71-1,83 (м, 3H), 2,00-2,10 (м, 1H), 2,44-2,57 (м, 1H, частково перекривається з ДМСО), 2,69-2,79 (м, 2H), 3,05 (br. td, 2H), 3,94 (ш. д, 2H), 4,37 (д, 2H), 7,27-7,33 (м, 2H), 7,35-7,42 (м, 2H), 7,82 (с, 1H), 8,75 (т, 1H).<br/>РХ-МС (спосіб 1):<br/>R<sub>t</sub>=1,18 хв.; m/z=433/435 (M+H)<sup>+</sup>.</p> |
| 34 | <p>N-(2-хлор-5-фторбензил)-2-[(3R)-3-метил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-тіазол-5-карбоксамід<br/>з 2-[(3R)-3-метил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-тіазол-5-карбонової кислоти дигідрохлориду та 1-(2-хлор-5-фторфеніл)метанаміну</p>                                                                         | <p><sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ/м.ч.): 0,76-0,87 (м, 4H, включаючи при 0,82 (д, 3H)), 1,35-1,67 (м, 6H), 1,72-1,83 (м, 3H), 2,05 (тд, 1H), 2,46-2,57 (м, 1H, частково перекривається з ДМСО), 2,74 (ш. т, 2H), 3,06 (тд, 2H), 3,96 (ш. д, 2H), 4,44 (д, 2H), 7,13 (дд, 1H), 7,18 (тд, 1H), 7,51 (дд, 1H), 7,88 (с, 1H), 8,77 (т, 1H).<br/>РХ-МС (спосіб 1):<br/>R<sub>t</sub>=1,23 хв.; m/z=451/453 (M+H)<sup>+</sup>.</p>    |

|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 35 | <p>N-(4-метилбензил)-2-[(3R)-3-метил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-тіазол-5-</p>  <p>карбоксамід з 2-[(3R)-3-метил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-тіазол-5-карбоної кислоти дигідрохлориду та 1-(4-метилфеніл)метанаміну</p>   | <p><sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ/м.ч.): 0,76-0,87 (м, 4H, включаючи при 0,82 (д, 3H)), 1,34-1,66 (м, 6H), 1,71-1,81 (м, 3H), 2,05 (ш. т, 1H), 2,27 (с, 3H), 2,45-2,56 (м, 1H, частково перекривається з ДМСО), 2,73 (ш. т, 2H), 3,04 (тд, 2H), 3,94 (ш. д, 2H), 4,34 (д, 2H), 7,15 (кв, 4H), 7,81 (с, 1H), 8,68 (т, 1H).<br/>PX-МС (спосіб 1):<br/>R<sub>t</sub>=1,19 хв.; m/z=413 (M+H)<sup>+</sup>.</p>                        |
| 36 | <p>N-(3-метилбензил)-2-[(3R)-3-метил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-тіазол-5-</p>  <p>карбоксамід з 2-[(3R)-3-метил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-тіазол-5-карбоної кислоти дигідрохлориду та 1-(3-метилфеніл)метанаміну</p>   | <p><sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ/м.ч.): 0,76-0,87 (м, 4H, включаючи при 0,82 (д, 3H)), 1,35-1,67 (м, 6H), 1,71-1,81 (м, 3H), 2,05 (ш. т, 1H), 3,02 (с, 3H), 2,45-2,56 (м, 1H, частково перекривається з ДМСО), 2,74 (ш. т, 2H), 3,04 (тд, 2H), 3,94 (ш. д, 2H), 4,35 (д, 2H), 7,03-7,11 (м, 3H), 7,20 (т, 1H), 7,82 (с, 1H), 8,69 (т, 1H).<br/>PX-МС (спосіб 1):<br/>R<sub>t</sub>=1,19 хв.; m/z=413 (M+H)<sup>+</sup>.</p>      |
| 37 | <p>N-(2-метилбензил)-2-[(3R)-3-метил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-тіазол-5-</p>  <p>карбоксамід з 2-[(3R)-3-метил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-тіазол-5-карбоної кислоти дигідрохлориду та 1-(2-метилфеніл)метанаміну</p> | <p><sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ/м.ч.): 0,77-0,86 (м, 4H, включаючи при 0,82 (д, 3H)), 1,35-1,66 (м, 6H), 1,72-1,81 (м, 3H), 2,05 (ш. т, 1H), 3,05 (с, 3H), 2,46-2,55 (м, 1H, частково перекривається з ДМСО), 2,74 (ш. т, 2H), 3,04 (тд, 2H), 3,94 (ш. д, 2H), 4,37 (д, 2H), 7,13-7,18 (м, 3H), 7,19-7,24 (м, 1H), 7,85 (с, 1H), 8,58 (т, 1H).<br/>PX-МС (спосіб 1):<br/>R<sub>t</sub>=1,16 хв.; m/z=413 (M+H)<sup>+</sup>.</p> |

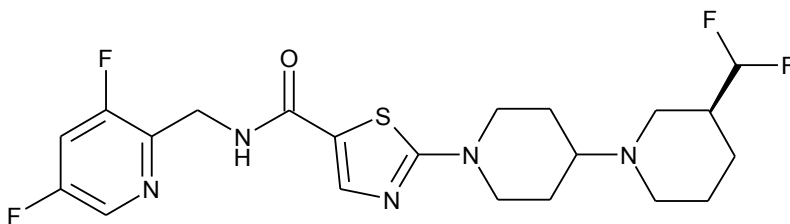
Приклад 38 та Приклад 39  
2-[3-(Дифторметил)[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-5-  
5 карбоксамід (енантиомери 1 та 2)



10 203 мг (0,43 ммоль) рацемічного 2-[3-(дифторметил)[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-5-карбоксаміду (Приклад 4) розділяли на енантиомери, використовуючи препаративну ВЕРХ на хіральній фазі [колонка: Daicel Chiralpak AY-H, 5 мкм, 250 мм × 20 мм; рухома фаза: 2-пропанол + 0,2 % діетиламіну/н-гептан 50:50; швидкість потоку: 20 мл/хв.; УФ детектування: 220 нм; температура: 40 °C]:

15 Приклад 38 (енантиомер 1):  
2-[(3S)-3-(Дифторметил)[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-

## 5-карбоксамід



5 вихід; 97 мг

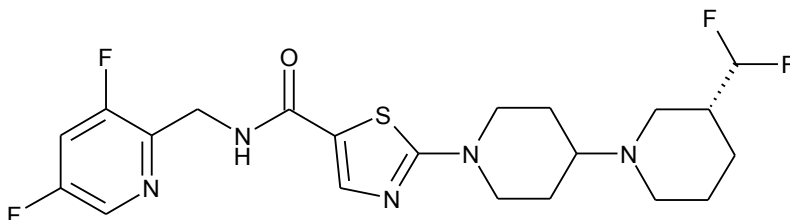
 $R_t=4,93$  хв.; хімічна чистота >99 %; >99 % е.н.

[колонка: Chiraltek AY-3, 3 мкм, 100 мм × 4,6 мм; рухома фаза: ізогексан/2-пропанол + 0,2 % діетиламіну 20:80; швидкість потоку: 1 мл/хв.; температура: 25 °C; УФ детектування: 220 нм].

PX-МС (спосіб 5):  $R_t=1,52$  хв.;  $m/z=472$  (M+H)<sup>+</sup>.

10 Приклад 39 (енантіомер 2):

2-[(3R)-3-(Дифторметил)[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-5-карбоксамід



15

вихід; 101 мг

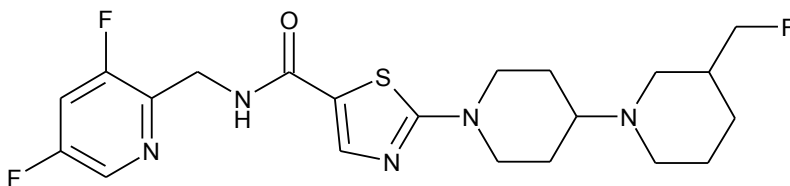
 $R_t=6,03$  хв.; хімічна чистота >96 %; >94 % е.н.

[колонка: Chiraltek AY-3, 3 мкм, 100 мм × 4,6 мм; рухома фаза: ізогексан/2-пропанол + 0,2 % діетиламіну 20:80; швидкість потоку: 1 мл/хв.; температура: 25 °C; УФ детектування: 220 нм].

20 PX-МС (спосіб 5):  $R_t=1,52$  хв.;  $m/z=472$  (M+H)<sup>+</sup>.<sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ/м.ч.): 1,11-1,22 (м, 1H), 1,37-1,54 (м, 3H), 1,62-1,72 (м, 2H), 1,73-1,81 (м, 2H), 1,88-1,99 (м, 1H), 2,10-2,21 (м, 2H), 2,47-2,60 (м, 1H, частково перекривається з ДМСО), 2,72 (ш. д, 1H), 2,79 (ш. д, 1H), 3,05 (ш. т, 2H), 3,94 (ш. д, 2H), 4,53 (ш. д, 2H), 5,82-6,06 (м, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,93 (тд, 1H), 8,47 (д, 1H), 8,75 (т, 1H).

25 Приклад 40 та Приклад 41

N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-2-[3-(фторметил)[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-тіазол-5-карбоксамід (енантіомери 1 та 2)



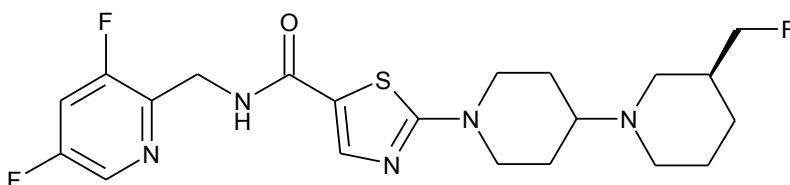
30

144 мг (0,32 ммоль) рацемічного N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-2-[3-(фторметил)[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-тіазол-5-карбоксаміду (Приклад 6) розділяли на енантіомери, використовуючи препаративну ВЕРХ на хіральній фазі [колонка: Daicel Chiralpak IG, 5 мкм, 250 мм × 20 мм; рухома фаза: етанол; швидкість потоку: 15 мл/хв.; УФ детектування: 220 нм; температура: 70 °C]:

35

Приклад 40 (енантіомер 1):

N-[(3,5-Дифторпіридин-2-іл)метил]-2-[(3S)-3-(фторметил)[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-тіазол-5-карбоксамід



вихід; 71 мг

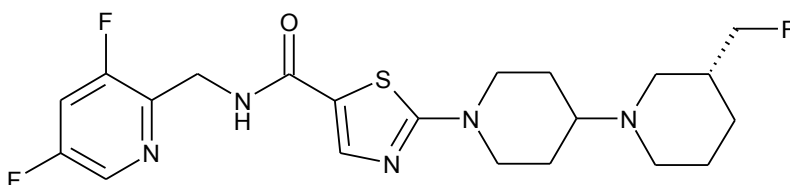
$R_t=10,94$  хв.; хімічна чистота 99 %; 99 % е.н.

5 [колонка: Daicel Chiralcel IG, 5 мкм, 250 мм × 4,6 мм; рухома фаза: етанол + 0,2 % діетиламіну; швидкість потоку: 1 мл/хв.; температура: 40 °С; УФ детектування: 235 нм].

РХ-МС (спосіб 1):  $R_t=0,85$  хв.;  $m/z=454$  (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 41 (енантіомер 2):

10 N-[(3,5-Дифторпіридин-2-іл)метил]-2-[(3R)-3-(фторметил)[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-тіазол-5-карбоксамід



вихід; 70 мг

15  $R_t=12,21$  хв.; хімічна чистота 99 %; 99 % е.н.

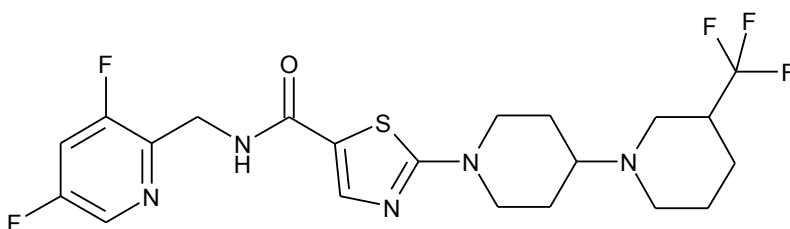
[колонка: Daicel Chiralcel IG, 5 мкм, 250 мм × 4,6 мм; рухома фаза: етанол + 0,2 % діетиламіну; швидкість потоку: 1 мл/хв.; температура: 40 °С; УФ детектування: 235 нм].

РХ-МС (спосіб 1):  $R_t=0,84$  хв.;  $m/z=454$  (M+H)<sup>+</sup>.

20 <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, δ/м.ч.): 0,94-1,10 (м, 1H), 1,35-1,55 (м, 3H), 1,61 (ш. д, 2H), 1,72-1,92 (м, 3H), 2,03 (т, 1H), 2,16 (ш. т, 1H), 2,47-2,57 (м, 1H, частково перекривається з ДМСО), 2,65-2,76 (м, 1H), 2,80 (ш. д, 1H), 3,05 (ш. т, 2H), 3,94 (ш. д, 2H), 4,19-4,29 (м, 1H), 4,31-4,41 (м, 1H), 4,53 (ш. д, 2H), 7,83 (с, 1H), 7,87-7,96 (м, 1H), 8,47 (д, 1H), 8,71 (т, 1H).

Приклад 42 та Приклад 43

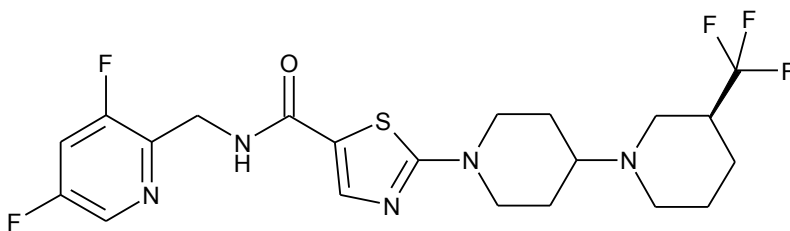
25 N-[(3,5-Дифторпіридин-2-іл)метил]-2-[3-(трифторметил)[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-тіазол-5-карбоксамід (енантіомери 1 та 2)



30 143 мг (0,29 ммоль) N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-2-[3-(трифторметил)[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-тіазол-5-карбоксаміду (Приклад 5) розділяли на енантіомери, використовуючи препаративну ВЕРХ на хіральній фазі [колонка: Daicel Chiralpak IG, 5 мкм, 250 мм × 20 мм; рухома фаза: етанол; швидкість потоку: 15 мл/хв.; УФ детектування: 220 нм; температура: 40 °С]:

Приклад 42 (енантіомер 1):

35 N-[(3,5-Дифторпіридин-2-іл)метил]-2-[(3S)-3-(трифторметил)[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-тіазол-5-карбоксамід



вихід; 67 мг

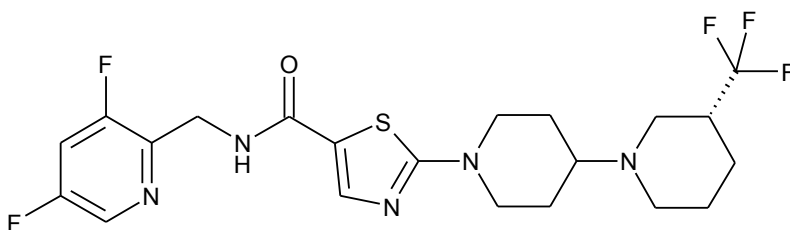
$R_t=11,22$  хв.; хімічна чистота 99 %; 99 % е.н.

[колонка: Daicel Chiralcel IG, 5 мкм, 250 мм × 4,6 мм; рухома фаза: етанол + 0,2 % діетиламіну; швидкість потоку: 1 мл/хв.; температура: 50 °С; УФ детектування: 235 нм].

PX-МС (спосіб 1):  $R_t=0,97$  хв.;  $m/z=490$  (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 43 (енантіомер 2):

N-[(3,5-Дифторпіридин-2-іл)метил]-2-[(3R)-3-(трифторметил)[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-тіазол-5-карбоксамід



вихід; 67 мг

$R_t=11,87$  хв.; хімічна чистота 99 %; >96 % е.н.

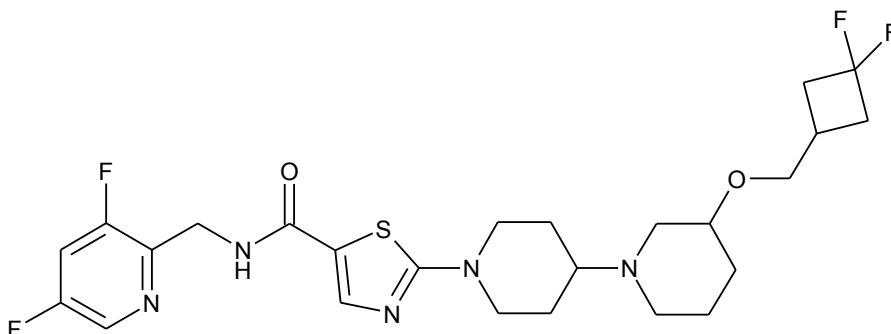
[колонка: Daicel Chiralcel IG, 5 мкм, 250 мм × 4,6 мм; рухома фаза: етанол + 0,2 % діетиламіну; швидкість потоку: 1 мл/хв.; температура: 50 °С; УФ детектування: 235 нм].

PX-МС (спосіб 1):  $R_t=0,96$  хв.;  $m/z=490$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, δ/м.ч.): 1,14-1,27 (м, 1H), 1,39-1,57 (м, 3H), 1,65-1,73 (м, 1H), 1,74-1,82 (м, 2H), 1,82-1,88 (м, 1H), 2,06-2,20 (м, 2H), 2,32-2,44 (м, 1H), 2,61 (ш. т, 1H), 2,81 (ш. д, 1H), 2,96 (ш. д, 1H), 3,05 (тд, 2H), 3,95 (ш. д, 2H), 4,53 (ш. д, 2H), 7,83 (с, 1H), 7,88-7,94 (м, 1H), 8,47 (д, 1H), 8,71 (т, 1H).

Приклад 44 та Приклад 45

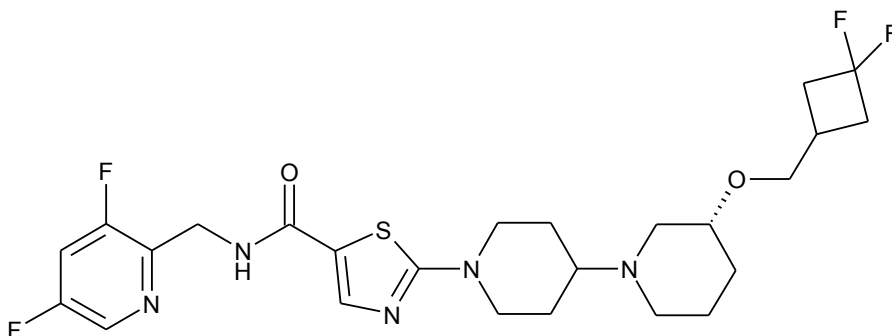
2-{3-[(3,3-Дифторциклобутил)метокси][1,4'-біпіперидин]-1'-іл}-N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-5-карбоксамід (енантіомери 1 та 2)



251 мг (0,46 ммоль) 2-{3-[(3,3-дифторциклобутил)метокси][1,4'-біпіперидин]-1'-іл}-N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-5-карбоксаміду (Приклад 7) розділяли на енантіомери, використовуючи препаративну ВЕРХ на хіральній фазі [колонка: Daicel Chiralcel OD-H, 5 мкм, 250 мм × 20 мм; рухома фаза: н-гептан/2-пропанол + 0,2 % діетиламіну 50:50; швидкість потоку: 20 мл/хв.; УФ детектування: 220 нм; температура: 30 °С]:

Приклад 44 (енантіомер 1):

2-{(3R)-3-[(3,3-Дифторциклобутил)метокси][1,4'-біпіперидин]-1'-іл}-N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-5-карбоксамід



вихід; 93 мг

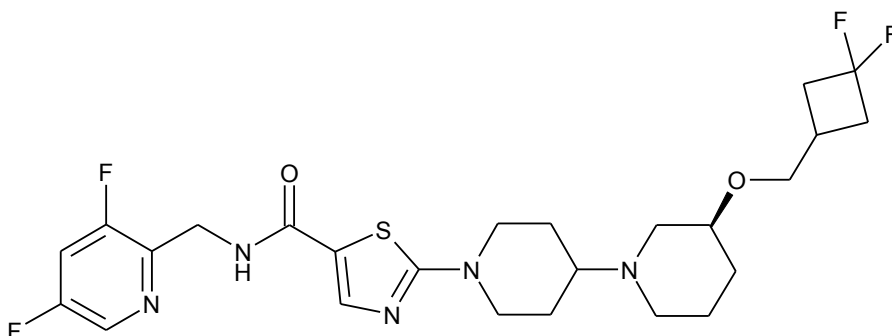
$R_t=1,50$  хв.; хімічна чистота >99 %; 99 % е.н.

[колонка: Phenomenex Cellulose-1, 3 мкм, 50 мм × 4,6 мм; рухома фаза: н-гептан/2-пропанол + 0,2 % діетиламіну); швидкість потоку: 1 мл/хв.; температура: 25 °C; УФ детектування: 220 нм].

РХ-МС (спосіб 4):  $R_t=0,63$  хв.;  $m/z=542$  (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 45 (енантіомер 2):

2-((3S)-3-((3,3-Дифторциклобутил)метокси)[1,4'-біпіперидин-1'-іл]-N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-5-карбоксамід



вихід; 86 мг

$R_t=2,21$  хв.; хімічна чистота >99 %; 99 % е.н.

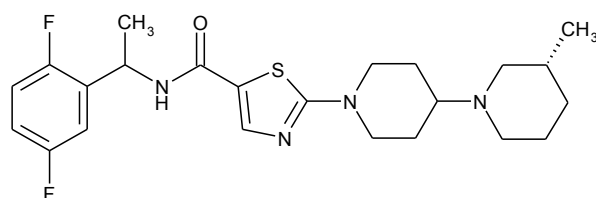
[колонка: Phenomenex Cellulose-1, 3 мкм, 50 мм × 4,6 мм; рухома фаза: н-гептан/2-пропанол + 0,2 % діетиламіну); швидкість потоку: 1 мл/хв.; температура: 25 °C; УФ детектування: 220 нм].

РХ-МС (спосіб 4):  $R_t=0,62$  хв.;  $m/z=542$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, δ/м.ч.): 1,02-1,12 (м, 1H), 1,30-1,42 (м, 1H), 1,42-1,56 (м, 2H), 1,58-1,68 (м, 1H), 1,72-1,83 (м, 2H), 1,85-1,94 (м, 1H), 1,99 (ш. т, 1H), 2,10 (ш. т, 1H), 2,21-2,38 (м, 3H), 2,48-2,62 (м, 3H, частково перекривається з ДМСО), 2,62-2,70 (м, 1H), 2,95 (ш. д, 1H), 3,04 (ш. т, 2H), 3,22-3,34 (м, 1H, частково перекривається з H<sub>2</sub>O), 3,40-3,51 (м, 2H), 3,95 (ш. д, 2H), 4,53 (ш. д, 2H), 7,83 (с, 1H), 7,87-7,95 (м, 1H), 8,47 (д, 1H), 8,71 (т, 1H).

Приклад 46 та Приклад 47

N-[1-(2,5-Дифторфеніл)етил]-2-[(3R)-3-метил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-тіазол-5-карбоксамід (діастереомери 1 та 2)



51 мг (0,11 ммоль) діастереомерної суміші N-[1-(2,5-дифторфеніл)етил]-2-[(3R)-3-метил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-тіазол-5-карбоксаміду (Приклад 30) розділяли на діастереомери, використовуючи препаративну ВЕРХ на хіральній фазі [колонка: Daicel Chiralcel OX-H 5 мкм, 250 мм × 20 мм; рухома фаза: н-гептан/етанол 50:50; швидкість потоку: 20 мл/хв.; УФ детектування: 220 нм; температура: 40 °C]:

Приклад 46 (діастереомер 1):

вихід; 20 мг

$R_t=1,32$  хв.; хімічна чистота >99 %; 99 % е.н.

[колонка: Daicel Chiralpak OX-3, 3 мкм, 50 мм × 4,6 мм; рухома фаза: н-гептан/етанол + 0,2 %

діетиламіну; швидкість потоку: 1 мл/хв.; температура: 25 °С; УФ детектування: 220 нм].

РХ-МС (спосіб 1):  $R_t=1,22$  хв.;  $m/z=449$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ/м.ч.): 0,76-0,87 (м, 4H, включаючи при 0,82 (д, 3H)), 1,34-1,66 (м, 9H, включаючи при 1,42 (д, 3H)), 1,70-1,84 (м, 3H), 2,00-2,12 (м, 1H), 2,44-2,56 (м, 1H, частково перекривається з ДМСО), 2,68-2,80 (м, 2H), 3,00-3,09 (м, 2H), 3,95 (ш. т, 2H), 5,21-5,29 (м, 1H), 7,09-7,16 (м, 1H), 7,19-7,25 (м, 2H), 7,92 (с, 1H), 8,56 (д, 1H).

Приклад 47 (діастереомер 2):

вихід; 19 мг

$R_t=1,78$  хв.; хімічна чистота >99 %; 99 % е.н.

[колонка: Daicel Chiralpak OX-3, 3 мкм, 50 мм × 4,6 мм; рухома фаза: н-гептан/етанол + 0,2 %

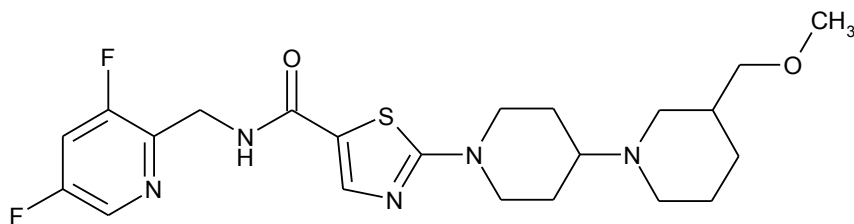
діетиламіну; швидкість потоку: 1 мл/хв.; температура: 25 °С; УФ детектування: 220 нм].

РХ-МС (спосіб 1):  $R_t=1,19$  хв.;  $m/z=449$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ/м.ч.): 0,76-0,89 (м, 4H, включаючи при 0,82 (д, 3H)), 1,34-1,67 (м, 9H, включаючи при 1,42 (д, 3H)), 1,72-1,84 (м, 3H), 2,00-2,12 (м, 1H), 2,44-2,60 (м, 1H, частково перекривається з ДМСО), 2,69-2,81 (м, 2H), 3,05 (ш. т, 2H), 3,89-4,00 (м, 2H), 5,21-5,29 (м, 1H), 7,09-7,16 (м, 1H), 7,18-7,26 (м, 2H), 7,92 (с, 1H), 8,56 (д, 1H).

Приклад 48

гас-N-[(3,5-Дифторпіридин-2-іл)метил]-2-[3-(метоксиметил)[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-тіазол-5-карбоксамід



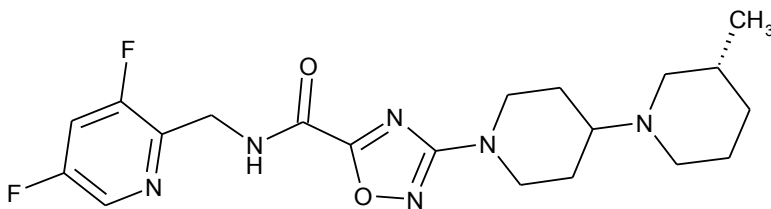
2-Бром-N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-5-карбоксамід (124 мг, 370 мкмоль) та гас-3-(метоксиметил)-1,4'-біпіперидину дигідрохлорид (123 мг, чистота 75 %, 285 мкмоль) об'єднували та перемішували при 120 °С в 2 мл розчину натрію карбонату (2,0 мл, 2,0 М, 4,0 ммоль) протягом 1 год. Реакційну суміш потім концентрували на роторному випарнику, та залишок розчиняли в ДМСО, фільтрували та чистили, використовуючи препаративну ВЕРХ (прилад: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100×30 мм; рухома фаза А: вода, рухома фаза В: ацетонітрил, рухома фаза С: 2 % аміаку у воді, рухома фаза D: ацетонітрил/вода (80 % за об'ємом/20 % за об'ємом); загальна швидкість потоку: 80 мл/хв.; кімнатна температура; довжина хвилі: 200-400 нм, повне впорскування; градієнтний профіль: рухома фаза А від 0 до 2 хв. 55 мл, рухома фаза В від 0 до 2 хв. 15 мл, рухома фаза А від 2 до 10 хв. від 55 мл до 31 мл та рухома фаза В від 15 мл до 39 мл, 10 до 12 хв. 0 мл рухомої фази А та 70 мл рухомої фази В. Постійна швидкість потоку рухомої фази С та рухомої фази D 5 мл/хв., кожна протягом усього часу перебігу). Фракції, які містять продукт, об'єднували та ліофілізували. Це дало 60,0 мг (чистота 100 %, 35 % від теоретичного) цільової сполуки.

РХ-МС (спосіб 4):  $R_t=0,51$  хв.; МС (ЕСІпоз.):  $m/z=466$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.ч.]: 0,903 (0,47), 0,918 (0,53), 1,389 (0,42), 1,409 (0,44), 1,432 (0,44), 1,445 (0,53), 1,452 (0,88), 1,460 (0,62), 1,465 (0,64), 1,472 (0,94), 1,480 (0,56), 1,578 (1,12), 1,596 (1,00), 1,716 (0,49), 1,755 (1,11), 1,774 (0,96), 1,878 (0,66), 1,895 (1,06), 1,912 (0,56), 2,091 (0,43), 2,106 (0,78), 2,109 (0,78), 2,124 (0,42), 2,483 (0,43), 2,520 (0,42), 2,706 (0,61), 2,724 (0,57), 2,795 (0,63), 2,809 (0,61), 3,018 (0,74), 3,023 (0,88), 3,040 (1,54), 3,043 (1,52), 3,060 (0,87), 3,064 (0,76), 3,129 (0,51), 3,144 (1,48), 3,157 (1,78), 3,159 (1,83), 3,169 (1,56), 3,175 (0,63), 3,184 (0,52), 3,200 (16,00), 3,920 (1,12), 3,941 (1,06), 4,521 (2,22), 4,530 (2,22), 7,828 (5,37), 7,893 (0,59), 7,897 (0,63), 7,910 (0,90), 7,913 (0,94), 7,925 (0,60), 7,929 (0,62), 8,465 (2,32), 8,468 (2,28), 8,701 (0,73), 8,710 (1,47), 8,720 (0,71).

Приклад 49

N-[(3,5-Дифторпіридин-2-іл)метил]-3-[(3R)-3-метил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,2,4-оксадіазол-5-карбоксамід



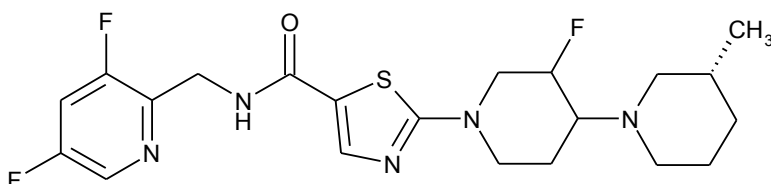
N,N-Діізопропілетиламін (44 мкл, 250 ммоль) та пропілфосфоновий ангідрид (66 мкл, 50 % в етилацетаті, 110 мкмоль) додавали до розчину 3-[(3R)-3-метил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,2,4-оксадіазол-5-карбонової кислоти (25,0 мг, 84,9 мкмоль) та 1-(3,5-дифторпіридин-2-іл)метанаміну дигідрохлориду (24,0 мг, 110 мкмоль) в 1 мл ацетонітрилу, та суміш перемішували при кімнатній температурі. Через 1,5 год., реакційну суміш концентрували на роторному випарнику, та залишок розчиняли в ДМСО, фільтрували та чистили, використовуючи препаративну ВЕРХ (прилад: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100×30 мм; рухома фаза А: вода, рухома фаза В: ацетонітрил, рухома фаза С: 2 % аміаку у воді, рухома фаза D: ацетонітрил/вода (80 % за об'ємом/20 % за об'ємом); загальна швидкість потоку: 80 мл/хв.; кімнатна температура; довжина хвилі: 200-400 нм, повне впорскування; градієнтний профіль: рухома фаза А від 0 до 2 хв. 47 мл, рухома фаза В від 0 до 2 хв. 23 мл, рухома фаза А від 2 до 10 хв. від 47 мл до 23 мл та рухома фаза В від 23 мл до 47 мл, 10 до 12 хв. 0 мл рухомої фази А та 70 мл рухомої фази В. Постійна швидкість потоку рухомої фази С та рухомої фази D 5 мл/хв., кожна протягом усього часу перебігу). Фракції, які містять продукт, об'єднували та ліофілізували. Це давало 7,00 мг (чистота 100 %, 20 % від теоретичного) цільової сполуки.

PX-МС (спосіб 1):  $R_t=0,96$  хв.; МС (ЕСІпоз.):  $m/z=421$   $[M+H]^+$ .

$^1H$ -ЯМР (600 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [м.ч.]: 0,780 (0,59), 0,786 (0,66), 0,813 (14,94), 0,824 (16,00), 0,841 (0,69), 0,847 (0,57), 1,370 (0,56), 1,377 (0,45), 1,391 (1,47), 1,411 (1,58), 1,431 (1,38), 1,437 (1,22), 1,457 (2,49), 1,472 (2,70), 1,493 (1,64), 1,498 (1,66), 1,510 (1,34), 1,516 (1,25), 1,522 (1,29), 1,527 (1,13), 1,567 (1,91), 1,583 (1,19), 1,588 (1,52), 1,618 (1,61), 1,639 (1,55), 1,744 (2,47), 1,760 (5,97), 1,778 (4,64), 2,040 (1,21), 2,055 (2,23), 2,074 (1,19), 2,449 (1,19), 2,467 (2,20), 2,487 (1,30), 2,732 (2,07), 2,746 (3,74), 2,763 (1,77), 2,931 (2,53), 2,949 (4,76), 2,969 (2,54), 3,905 (3,81), 3,927 (3,64), 4,586 (6,49), 4,596 (6,41), 7,930 (1,47), 7,934 (1,53), 7,949 (2,60), 7,962 (1,51), 7,966 (1,50), 8,476 (5,87), 8,479 (5,69), 9,631 (1,76), 9,641 (3,44), 9,651 (1,75).

Приклад 50

diamix-N-[(3,5-Дифторпіридин-2-іл)метил]-2-[(3R)-3'-фтор-3-метил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-тіазол-5-карбоксамід



2-Бром-N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-5-карбоксамід (200 мг, 599 мкмоль) та diamix-(3R)-3'-фтор-3-метил-1,4'-біпіперидину дигідрохлорид (142 мг, 519 мкмоль) об'єднували та перемішували при 120 °C в 1,2 мл розчину натрію карбонату (1,2 мл, 2,0 М, 2,4 ммоль) протягом 30 хв. Реакційну суміш потім концентрували на роторному випарнику, та залишок розчиняли в ДМСО, фільтрували та чистили, використовуючи препаративну ВЕРХ (прилад: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100×30 мм; рухома фаза А: вода, рухома фаза В: ацетонітрил, рухома фаза С: 2 % аміаку у воді, рухома фаза D: ацетонітрил/вода (80 % за об'ємом/20 % за об'ємом); загальна швидкість потоку: 80 мл/хв.; кімнатна температура; довжина хвилі: 200-400 нм, повне впорскування; градієнтний профіль: рухома фаза А від 0 до 2 хв. 55 мл, рухома фаза В від 0 до 2 хв. 15 мл, рухома фаза А від 2 до 10 хв. від 55 мл до 31 мл та рухома фаза В від 15 мл до 39 мл, 10 до 12 хв. 0 мл рухомої фази А та 70 мл рухомої фази В. Постійна швидкість потоку рухомої фази С та рухомої фази D 5 мл/хв., кожна протягом усього часу перебігу). Фракції, які містять продукт, об'єднували та ліофілізували. Це давало 192 мг (чистота 100 %, 70 % від теоретичного) цільової сполуки.

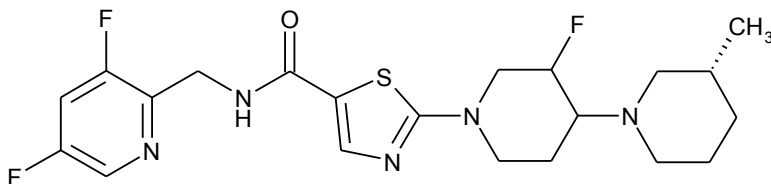
PX-МС (спосіб 4):  $R_t=0,54$  хв.; МС (ЕСІпоз.):  $m/z=454$   $[M+H]^+$ .

$^1H$ -ЯМР (600 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [м.ч.]: 0,807 (8,04), 0,818 (8,54), 0,823 (9,19), 0,833 (9,26), 0,845 (1,26), 0,851 (1,27), 0,865 (0,57), 0,872 (0,48), 1,375 (0,72), 1,396 (0,88), 1,425 (0,72), 1,513

(0,76), 1,524 (0,78), 1,550 (1,22), 1,572 (1,24), 1,578 (1,30), 1,600 (1,01), 1,624 (1,99), 1,639 (1,94), 1,647 (1,92), 1,795 (1,24), 1,817 (0,99), 1,923 (0,96), 1,932 (0,79), 1,940 (1,73), 1,948 (1,32), 1,958 (1,00), 1,964 (0,66), 2,226 (1,04), 2,245 (1,98), 2,264 (1,01), 2,424 (0,59), 2,653 (0,51), 2,730 (2,22), 2,744 (2,48), 2,801 (1,20), 2,813 (1,28), 3,129 (1,00), 3,134 (1,13), 3,154 (1,85), 3,169 (1,17), 3,214 (0,84), 3,226 (1,61), 3,235 (1,14), 3,247 (1,52), 3,261 (0,83), 3,286 (0,43), 3,705 (1,26), 3,726 (1,18), 4,117 (0,76), 4,123 (0,88), 4,136 (1,42), 4,144 (1,43), 4,156 (0,80), 4,162 (0,74), 4,527 (5,54), 4,536 (5,52), 4,691 (0,60), 4,698 (0,88), 4,705 (1,12), 4,713 (0,79), 4,719 (0,57), 4,773 (0,59), 4,779 (0,81), 4,787 (1,13), 4,794 (0,85), 4,801 (0,57), 7,844 (16,00), 7,899 (1,65), 7,903 (1,77), 7,916 (2,25), 7,918 (2,38), 7,931 (1,68), 7,935 (1,72), 8,468 (6,33), 8,472 (6,30), 8,754 (1,79), 8,764 (3,76), 8,773 (1,86).

Приклад 51

ent-N-[(3,5-Дифторпіридин-2-іл)метил]-2-[(3R)-3'-фтор-3-метил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-тіазол-5-карбоксамід (енантіомер 1)



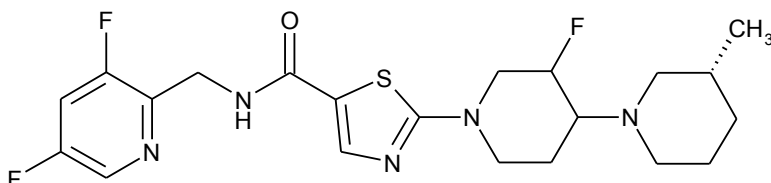
190 мг diatix-N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-2-[(3R)-3'-фтор-3-метил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-тіазол-5-карбоксаміду розділяли на стереоізомери, використовуючи хіральну ВЕРХ (препаративна ВЕРХ: колонка Daicel® Chiralpak IA, 5 мкм, 250 × 20 мм; рухома фаза: 100 % етанол + 0,2 % діетиламіну; швидкість потоку 20 мл/хв.; температура: 60 °С, детектування: 220 нм). Збирали стереізомер, який має час утримання 7,873 хв. (ВЕРХ: колонка Daicel® Chiralpak IE 5 мкм, швидкість потоку 1 мл/хв.; рухома фаза: 100 % етанол + 0,2 % діетиламіну; температури 60 °С; детектування: 220 нм). Видалення розчинників давало 88 мг (99 % е.н.) названої сполуки.

PX-МС (спосіб 1):  $R_t=0,93$  хв.; МС (ЕСІпоз.):  $m/z=454$   $[M+H]^+$ .

$^1H$ .ЯМР (500 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  [м.ч.]:  $\delta$  8,72 (т, 1H), 8,47 (д, 1H), 7,94-7,89 (м, 1H), 7,82 (с, 1H), 5,10 (д, 1H), 4,53 (д, 2H), 4,18 (м, 1H), 4,00 (м, 1H), 3,32 (дд, 1H), 3,18-3,11 (м, 1H), 2,82 (м, 2H), 2,70-2,57 (м, 1H), 2,20-2,14 (м, 1H), 1,94-1,83 (м, 2H), 1,70-1,51 (м, 4H), 1,43-1,33 (м, 1H), 0,88-0,78 (м, 1H), 0,82 (д, 3H).

Приклад 52

ent-N-[(3,5-Дифторпіридин-2-іл)метил]-2-[(3R)-3'-фтор-3-метил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-тіазол-5-карбоксамід (енантіомер 2)



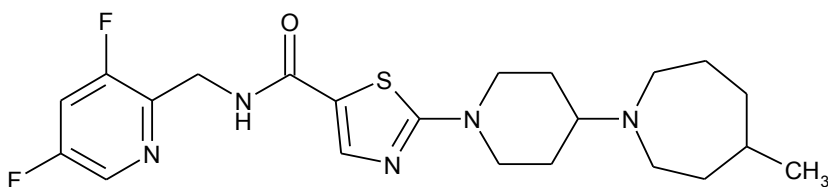
190 мг diatix-N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-2-[(3R)-3'-фтор-3-метил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-тіазол-5-карбоксаміду розділяли на стереоізомери, використовуючи хіральну ВЕРХ (препаративна ВЕРХ: колонка Daicel® Chiralpak IA, 5 мкм, 250 × 20 мм; рухома фаза: 100 % етанол + 0,2 % діетиламіну; швидкість потоку 20 мл/хв.; температура: 60 °С, детектування: 220 нм). Збирали стереізомер, який має час утримання 10,179 хв. (ВЕРХ: колонка Daicel® Chiralpak IE 5 мкм, швидкість потоку 1 мл/хв.; рухома фаза: 100 % етанол + 0,2 % діетиламіну; температура: 60 °С; детектування: 220 нм). Видалення розчинників давало 91 мг (99 % е.н.) названої сполуки.

PX-МС (спосіб 1):  $R_t=0,93$  хв.; МС (ЕСІпоз.):  $m/z=454$   $[M+H]^+$ .

$^1H$ .ЯМР (500 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  [м.ч.]:  $\delta$  8,72 (т, 1H), 8,47 (д, 1H), 7,94-7,89 (м, 1H), 7,82 (с, 1H), 5,10 (д, 1H), 4,53 (д, 2H), 4,18 (м, 1H), 4,00 (м, 1H), 3,32 (дд, 1H), 3,19-3,12 (м, 1H), 2,82 (d br, 2H), 2,70-2,57 (м, 1H), 2,21-2,15 (м, 1H), 1,94-1,84 (м, 2H), 1,70-1,56 (м, 3H), 1,53-1,38 (м, 2H), 0,88-0,78 (м, 1H), 0,81 (д, 3H).

Приклад 53

rac-N-[(3,5-Дифторпіридин-2-іл)метил]-2-[4-(4-метилазепан-1-іл)піперидин-1-іл]-1,3-тіазол-5-карбоксамід



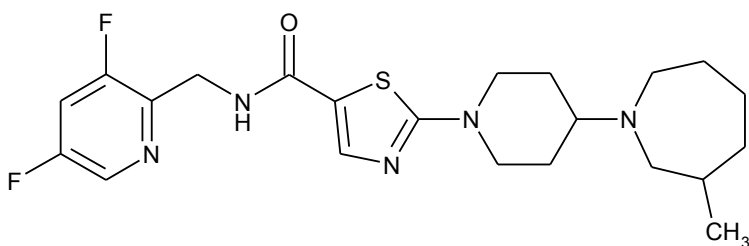
N,N-Діізопропілетиламін (49 мкл, 280 мкмоль) та оцтову кислоту (9,7 мкл, 170 мкмоль) додавали послідовно до розчину N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-2-(4-оксопіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбоксаміду (50,0 мг, 142 мкмоль) та гас-4-метилазепану (32,1 мг, 284 мкмоль) в 2,5 мл дихлорметану, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Потім додавали натрію триацетоксиборгідрид (45,1 мг, 213 мкмоль), та продовжували перемішування суміші при кімнатній температурі. Через 2 год., додавали нас. розчин  $\text{NaHCO}_3$ , та реакційну суміш екстрагували дихлорметаном. Органічну фазу концентрували на роторному випарнику, та залишок розчиняли в ДМСО та чистили, використовуючи препаративну ВЕРХ (прилад: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100×30 мм; рухома фаза А: вода, рухома фаза В: ацетонітрil, рухома фаза С: 2 % аміаку у воді, рухома фаза D: ацетонітрil/вода (80 % за об'ємом/20 % за об'ємом); загальна швидкість потоку: 80 мл/хв.; кімнатна температура; довжина хвилі: 200-400 нм, повне впорскування; градієнтний профіль: рухома фаза А від 0 до 2 хв. 47 мл, рухома фаза В від 0 до 2 хв. 23 мл, рухома фаза А від 2 до 10 хв. від 47 мл до 23 мл та рухома фаза В від 23 мл до 47 мл, 10 до 12 хв. 0 мл рухомої фази А та 70 мл рухомої фази В. Постійна швидкість потоку рухомої фази С та рухомої фази D 5 мл/хв., кожна протягом усього часу перебігу). Фракції, які містять продукт, об'єднували та ліофілізували. Це давало 43,0 мг (100 % чистота, 67 % від теоретичного) названої сполуки.

PX-МС (спосіб 1):  $R_t=0,98$  хв.; МС (ЕСІпоз.):  $m/z=450$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (600 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [м.ч.]: 0,874 (16,00), 0,886 (15,94), 1,166 (1,35), 1,173 (2,14), 1,180 (1,44), 1,189 (2,16), 1,195 (1,69), 1,206 (1,49), 1,223 (2,09), 1,240 (2,28), 1,257 (1,07), 1,262 (0,94), 1,417 (1,40), 1,431 (3,73), 1,438 (3,97), 1,451 (4,78), 1,457 (4,63), 1,471 (3,48), 1,478 (2,98), 1,491 (1,13), 1,499 (0,91), 1,566 (1,97), 1,572 (1,71), 1,590 (2,05), 1,609 (1,83), 1,632 (4,40), 1,642 (4,13), 1,649 (3,78), 1,727 (2,59), 1,747 (4,36), 1,766 (2,28), 2,519 (3,82), 2,525 (2,88), 2,567 (1,76), 2,574 (1,84), 2,588 (3,16), 2,594 (2,42), 2,603 (2,38), 2,610 (2,22), 2,636 (3,23), 2,645 (6,11), 2,653 (6,12), 2,664 (4,76), 2,675 (3,65), 2,684 (1,53), 3,020 (3,04), 3,038 (5,45), 3,059 (3,16), 3,327 (0,99), 3,921 (4,02), 3,941 (3,84), 4,523 (7,77), 4,532 (7,71), 7,819 (13,98), 7,877 (1,85), 7,881 (1,92), 7,895 (3,21), 7,897 (3,22), 7,909 (1,86), 7,913 (1,83), 8,458 (6,41), 8,462 (6,13), 8,662 (2,36), 8,671 (4,40), 8,680 (2,29).

#### Приклад 54

гас-N-[(3,5-Дифторпіридин-2-іл)метил]-2-[4-(3-метилазепан-1-іл)піперидин-1-іл]-1,3-тіазол-5-карбоксамід



N,N-Діізопропілетиламін (49 мкл, 280 мкмоль) та оцтову кислоту (9,7 мкл, 170 мкмоль) додавали послідовно до розчину N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-2-(4-оксопіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбоксаміду (50,0 мг, 142 мкмоль) та гас-3-метилазепану гідрохлориду (42,5 мг, 284 мкмоль) в 2,5 мл дихлорметану, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Потім, додавали натрію триацетоксиборгідрид (45,1 мг, 213 мкмоль), та продовжували перемішування суміші при кімнатній температурі. Через 2 год., додавали нас. розчин  $\text{NaHCO}_3$ , та реакційну суміш екстрагували дихлорметаном. Органічну фазу концентрували на роторному випарнику, та залишок розчиняли в ДМСО та чистили, використовуючи препаративну ВЕРХ (прилад: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100×30 мм; рухома фаза А: вода, рухома фаза В: ацетонітрil, рухома фаза С: 2 % аміаку у воді, рухома фаза D: ацетонітрil/вода (80 % за об'ємом/20 % за об'ємом); загальна швидкість потоку: 80 мл/хв.; кімнатна температура; довжина хвилі: 200-400 нм, повне впорскування; градієнтний профіль:

рухома фаза А від 0 до 2 хв. 47 мл, рухома фаза В від 0 до 2 хв. 23 мл, рухома фаза А від 2 до 10 хв. від 47 мл до 23 мл та рухома фаза В від 23 мл до 47 мл, 10 до 12 хв. 0 мл рухомої фази А та 70 мл рухомої фази В. Постійна швидкість потоку рухомої фази С та рухомої фази D 5 мл/хв., кожна протягом усього часу перебігу). Фракції, які містять продукт, об'єднували та ліофілізували.

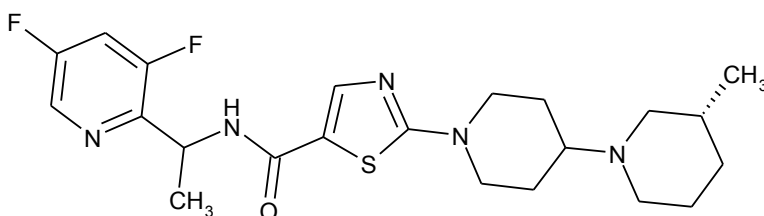
5 Це давало 40,0 мг (чистота 100 %, 63 % від теоретичного) цільової сполуки.

PX-МС (спосіб 1):  $R_t=0,97$  хв.; МС (ЕСІпоз.):  $m/z=450$   $[M+H]^+$ .

$^1H$ -ЯМР (600 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  [м.ч.]: 0,813 (15,55), 0,823 (16,00), 1,127 (0,63), 1,144 (1,47), 1,151 (1,29), 1,168 (1,44), 1,409 (0,90), 1,422 (3,44), 1,428 (3,08), 1,440 (5,99), 1,449 (4,90), 1,461 (3,41), 1,468 (2,80), 1,481 (1,05), 1,561 (1,44), 1,573 (1,70), 1,589 (0,97), 1,610 (3,22), 1,629 (4,80), 1,637 (3,85), 1,648 (2,15), 1,738 (3,86), 1,757 (3,39), 2,188 (2,20), 2,202 (2,24), 2,210 (2,45), 2,224 (2,31), 2,569 (0,93), 2,578 (1,13), 2,591 (2,08), 2,600 (2,09), 2,609 (1,71), 2,630 (1,60), 2,639 (4,89), 2,644 (4,73), 2,660 (4,71), 2,664 (4,78), 2,683 (1,26), 3,018 (2,77), 3,035 (5,01), 3,039 (4,91), 3,056 (2,76), 3,256 (0,45), 3,933 (3,56), 3,953 (3,40), 4,524 (7,13), 4,533 (7,07), 7,819 (13,92), 7,880 (1,63), 7,883 (1,71), 7,896 (2,87), 7,899 (2,96), 7,911 (1,68), 7,915 (1,70), 8,460 (6,36), 8,463 (6,29), 8,662 (2,12), 8,672 (4,27), 8,681 (2,16).

Приклад 55

diamix-N-[1-(3,5-Дифторпіридин-2-іл)етил]-2-[(3R)-3-метил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-тіазол-5-карбоксамід



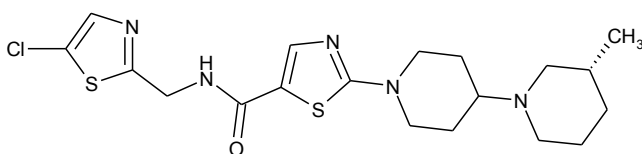
N,N-Діізопропілетиламін (182 мкл, 105 мкмоль) та пропілфосфоновий ангідрид (86 мкл, 50 % в етилацетаті, 290 мкмоль) додавали до розчину 2-[(3R)-3-метил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-тіазол-5-карбонової кислоти дигідрохлориду (100 мг, 262 мкмоль) та гас-1-(3,5-дифторпіридин-2-іл)етанаміну (45,5 мг, 288 мкмоль) в 5 мл ацетонітрилу, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш концентрували на роторному випарнику, та залишок розчиняли в  $DMCO$ , фільтрували та чистили, використовуючи препаративну ВЕРХ (прилад: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100×30 мм; рухома фаза А: вода, рухома фаза В: ацетонітрil, рухома фаза С: 2 % аміаку у воді, рухома фаза D: ацетонітрil/вода (80 % за об'ємом/20 % за об'ємом); загальна швидкість потоку: 80 мл/хв.; кімнатна температура; довжина хвилі: 200-400 нм, повне впорскування; градієнтний профіль: рухома фаза А від 0 до 2 хв. 47 мл, рухома фаза В від 0 до 2 хв. 23 мл, рухома фаза А від 2 до 10 хв. від 47 мл до 23 мл та рухома фаза В від 23 мл до 47 мл, 10 до 12 хв. 0 мл рухомої фази А та 70 мл рухомої фази В. Постійна швидкість потоку рухомої фази С та рухомої фази D 5 мл/хв., кожна протягом усього часу перебігу). Фракції, які містять продукт, об'єднували та ліофілізували. Це давало 12,0 мг (чистота 100 %, 10 % від теоретичного) цільової сполуки.

PX-МС (спосіб 1):  $R_t=1,02$  хв.; МС (ЕСІпоз.):  $m/z=450$   $[M+H]^+$ .

$^1H$ -ЯМР (600 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  [м.ч.]: 0,788 (0,72), 0,811 (14,96), 0,822 (16,00), 0,843 (0,68), 1,389 (1,55), 1,409 (1,64), 1,440 (14,70), 1,452 (14,49), 1,480 (2,90), 1,502 (2,05), 1,564 (1,99), 1,586 (1,51), 1,615 (1,65), 1,636 (1,56), 1,735 (1,85), 1,753 (4,97), 1,779 (3,32), 2,032 (1,18), 2,049 (2,19), 2,069 (1,17), 2,423 (0,65), 2,466 (1,28), 2,653 (0,49), 2,716 (2,04), 2,731 (3,74), 2,748 (1,88), 3,015 (2,36), 3,036 (4,36), 3,057 (2,38), 3,224 (0,42), 3,249 (0,65), 3,316 (0,89), 3,913 (2,65), 5,317 (0,57), 5,329 (2,00), 5,341 (3,01), 5,353 (1,96), 7,861 (1,44), 7,876 (2,73), 7,893 (1,49), 7,912 (11,30), 8,468 (5,59), 8,531 (3,80), 8,543 (3,75).

Приклад 56

N-[(5-Хлор-1,3-тіазол-2-іл)метил]-2-[(3R)-3-метил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-тіазол-5-карбоксамід



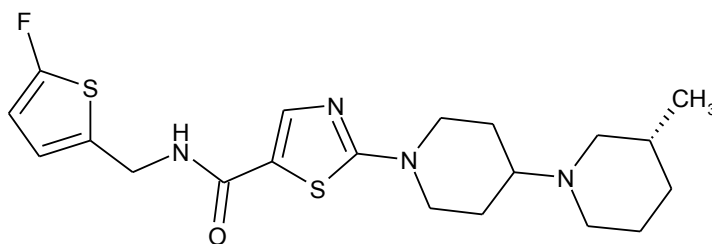
N,N-Діізопропілетиламін (230 мкл, 1,3 ммоль) та пропілфосфоновий ангідрид (86 мкл, 50 % в етилацетаті, 290 мкмоль) додавали до розчину 2-[(3R)-3-метил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-тіазол-5-карбонової кислоти дигідрохлориду (100 мг, 262 мкмоль) та 1-(5-хлор-1,3-тіазол-2-іл)метанаміну гідрохлориду (53,2 мг, 288 мкмоль) в 5 мл ацетонітрилу, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш концентрували на роторному випарнику, та залишок розчиняли в ДМСО, фільтрували та чистили, використовуючи препаративну ВЕРХ (прилад: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100×30 мм; рухома фаза А: вода, рухома фаза В: ацетонітрil, рухома фаза С: 2 % аміаку у воді, рухома фаза D: ацетонітрil/вода (80 % за об'ємом/20 % за об'ємом); загальна швидкість потоку: 80 мл/хв.; кімнатна температура; довжина хвилі: 200-400 нм, повне впорскування; градієнтний профіль: рухома фаза А від 0 до 2 хв. 47 мл, рухома фаза В від 0 до 2 хв. 23 мл, рухома фаза А від 2 до 10 хв. від 47 мл до 23 мл та рухома фаза В від 23 мл до 47 мл, 10 до 12 хв. 0 мл рухомої фази А та 70 мл рухомої фази В. Постійна швидкість потоку рухомої фази С та рухомої фази D 5 мл/хв., кожна протягом усього часу перебігу). Фракції, які містять продукт, об'єднували та ліофілізували. Це давало 14,0 мг (чистота 100 %, 12 % від теоретичного) цільової сполуки.

PX-МС (спосіб 1):  $R_t=1,00$  хв.; МС (ЕСІноз.):  $m/z=440$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [м.ч.]: -0,149 (0,78), 0,146 (0,87), 0,811 (14,60), 0,827 (16,00), 1,475 (2,13), 1,498 (2,88), 1,605 (1,71), 1,729 (1,52), 1,756 (3,69), 1,802 (2,53), 2,051 (1,90), 2,366 (1,52), 2,710 (2,65), 3,041 (2,14), 3,067 (3,51), 3,098 (1,95), 3,937 (2,72), 3,966 (2,56), 4,573 (8,03), 4,588 (7,85), 7,731 (15,89), 7,837 (15,31), 9,094 (1,71), 9,108 (3,31), 9,122 (1,68).

Приклад 57

N-[(5-Фтор-2-тієніл)метил]-2-[(3R)-3-метил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-тіазол-5-карбоксамід



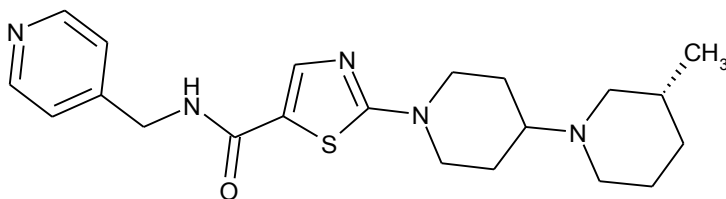
N,N-Діізопропілетиламін (180 мкл, 1,0 ммоль) та пропілфосфоновий ангідрид (86 мкл, 50 % в етилацетаті, 290 мкмоль) додавали до розчину 2-[(3R)-3-метил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-тіазол-5-карбонової кислоти дигідрохлориду (100 мг, 262 мкмоль) та 1-(5-фтор-2-тієніл)метанаміну (37,7 мг, 288 мкмоль) в 5 мл ацетонітрилу, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш концентрували на роторному випарнику, та залишок розчиняли в ДМСО, фільтрували та чистили, використовуючи препаративну ВЕРХ (прилад: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100×30 мм; рухома фаза А: вода, рухома фаза В: ацетонітрil, рухома фаза С: 2 % аміаку у воді, рухома фаза D: ацетонітрil/вода (80 % за об'ємом/20 % за об'ємом); загальна швидкість потоку: 80 мл/хв.; кімнатна температура; довжина хвилі: 200-400 нм, повне впорскування; градієнтний профіль: рухома фаза А від 0 до 2 хв. 47 мл, рухома фаза В від 0 до 2 хв. 23 мл, рухома фаза А від 2 до 10 хв. від 47 мл до 23 мл та рухома фаза В від 23 мл до 47 мл, 10 до 12 хв. 0 мл рухомої фази А та 70 мл рухомої фази В. Постійна швидкість потоку рухомої фази С та рухомої фази D 5 мл/хв., кожна протягом усього часу перебігу). Фракції, які містять продукт, об'єднували та ліофілізували. Це давало 12,0 мг (чистота 100 %, 11 % від теоретичного) цільової сполуки.

PX-МС (спосіб 1):  $R_t=1,09$  хв.; МС (ЕСІноз.):  $m/z=423$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (600 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [м.ч.]: 0,783 (0,52), 0,790 (0,59), 0,813 (15,03), 0,824 (16,00), 0,843 (0,57), 0,850 (0,47), 1,370 (0,50), 1,391 (1,25), 1,411 (1,35), 1,431 (0,57), 1,454 (0,72), 1,474 (1,98), 1,494 (2,47), 1,511 (1,80), 1,529 (0,96), 1,540 (0,58), 1,565 (1,59), 1,571 (1,23), 1,582 (0,96), 1,587 (1,28), 1,616 (1,32), 1,637 (1,24), 1,737 (1,79), 1,754 (3,23), 1,771 (4,08), 1,788 (2,51), 2,036 (1,05), 2,050 (1,91), 2,054 (1,88), 2,069 (1,04), 2,471 (1,13), 2,477 (0,78), 2,722 (1,66), 2,734 (3,05), 2,752 (1,45), 3,031 (1,84), 3,035 (2,16), 3,052 (3,73), 3,055 (3,70), 3,072 (2,12), 3,077 (1,85), 3,257 (0,59), 3,278 (0,99), 3,927 (2,78), 3,948 (2,65), 4,394 (4,22), 4,398 (4,54), 4,404 (4,54), 4,408 (4,29), 6,512 (3,08), 6,516 (3,37), 6,518 (3,69), 6,522 (3,52), 6,660 (2,25), 6,666 (4,14), 6,672 (2,16), 7,780 (13,01), 8,786 (1,58), 8,796 (3,27), 8,806 (1,66).

Приклад 58

2-[(3R)-3-Метил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-N-(піридин-4-ілметил)-1,3-тіазол-5-карбоксамід



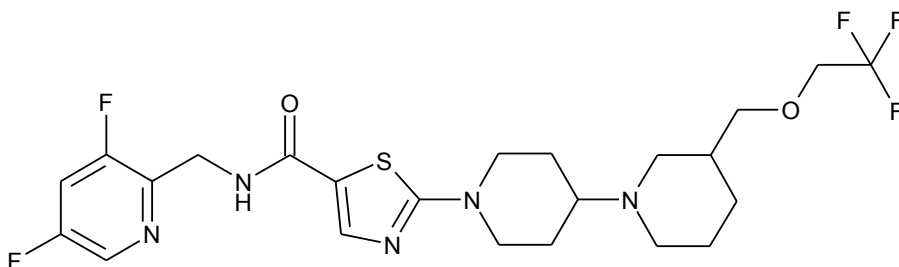
N,N-Діізопропілетиламін (180 мкл, 1,0 ммоль) та пропілфосфоновий ангідрид (86 мкл, 50 % в етилацетаті, 290 мкмоль) додавали до розчину 2-[(3R)-3-метил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-тіазол-5-карбонової кислоти дигідрохлориду (100 мг, 262 мкмоль) та 1-(піридин-4-іл)метанаміну (31,1 мг, 288 мкмоль) в 5 мл ацетонітрилу, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш концентрували на роторному випарнику, та залишок розчиняли в ДМСО, фільтрували та чистили, використовуючи препаративну ВЕРХ (прилад: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100×30 мм; рухома фаза А: вода, рухома фаза В: ацетонітрил, рухома фаза С: 2 % аміаку у воді, рухома фаза D: ацетонітрил/вода (80 % за об'ємом/20 % за об'ємом); загальна швидкість потоку: 80 мл/хв.; кімнатна температура; довжина хвилі: 200-400 нм, повне впорскування; градієнтний профіль: рухома фаза А від 0 до 2 хв. 55 мл, рухома фаза В від 0 до 2 хв. 15 мл, рухома фаза А від 2 до 10 хв. від 55 мл до 31 мл та рухома фаза В від 15 мл до 39 мл, 10 до 12 хв. 0 мл рухомої фази А та 70 мл рухомої фази В. Постійна швидкість потоку рухомої фази С та рухомої фази D 5 мл/хв., кожна протягом усього часу перебігу). Фракції, які містять продукт, об'єднували та ліофілізували. Це давало 7,00 мг (чистота 100 %, 7 % від теоретичного) цільової сполуки.

РХ-МС (спосіб 1):  $R_t=0,48$  хв.; МС (ЕСІнег.):  $m/z=398$  [М-Н].

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [м.ч.]: 0,776 (0,54), 0,796 (1,55), 0,812 (14,81), 0,828 (16,00), 0,855 (0,65), 0,865 (0,55), 0,950 (1,20), 0,966 (1,16), 1,356 (0,44), 1,387 (1,16), 1,417 (1,35), 1,446 (1,24), 1,474 (2,25), 1,499 (2,83), 1,525 (1,95), 1,534 (1,73), 1,563 (1,86), 1,604 (1,82), 1,645 (1,30), 1,731 (1,87), 1,758 (4,55), 1,783 (2,68), 1,796 (2,56), 2,030 (1,05), 2,052 (1,88), 2,058 (1,85), 2,080 (1,06), 2,366 (0,57), 2,473 (1,30), 2,725 (2,30), 2,741 (2,70), 3,031 (2,07), 3,057 (3,71), 3,088 (2,13), 3,932 (2,97), 3,965 (2,79), 4,401 (6,43), 4,416 (6,43), 7,269 (4,34), 7,280 (4,58), 7,849 (13,88), 8,505 (1,83), 8,800 (1,58), 8,815 (3,27), 8,830 (1,59).

Приклад 59

гас-N-[(3,5-Дифторпіридин-2-іл)метил]-2-{3-[(2,2,2-трифторетокси)метил][1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-тіазол-5-карбоксамід



2-Бром-N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-5-карбоксамід (118 мг, 353 мкмоль) та гас-3-[(2,2,2-трифторетокси)метил]-1,4'-біпіперидину дигідрохлорид (164 мг, чистота 75 %, 348 мкмоль) об'єднували та перемішували при 120 °С в 2 мл розчину натрію карбонату (2 мл, 2,0 М, 4 ммоль) протягом 1 год. Реакційну суміш потім розбавляли водою та екстрагували дихлорметаном. Органічну фазу сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , осушуючий агент відфільтровували, та фільтрат концентрували на роторному випарнику. Залишок розчиняли в ДМСО та чистили, використовуючи препаративну ВЕРХ (прилад: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100×30 мм; рухома фаза А: вода, рухома фаза В: ацетонітрил, рухома фаза С: 2 % аміаку у воді, рухома фаза D: ацетонітрил/вода (80 % за об'ємом/20 % за об'ємом); загальна швидкість потоку: 80 мл/хв.; кімнатна температура; довжина хвилі 200-400 нм, повне впорскування; градієнтний профіль: рухома фаза А від 0 до 2 хв. 47 мл, рухома фаза В від 0 до 2 хв. 23 мл, рухома фаза А від 2 до 10 хв. від 47 мл до 23 мл та рухома фаза В від 23 мл до 47 мл, 10 до 12 хв. 0 мл рухомої фази А та 70 мл рухомої фази В. Постійна швидкість потоку рухомої фази С та рухомої фази D 5 мл/хв., кожна протягом усього часу перебігу). Фракції, які містять продукт,

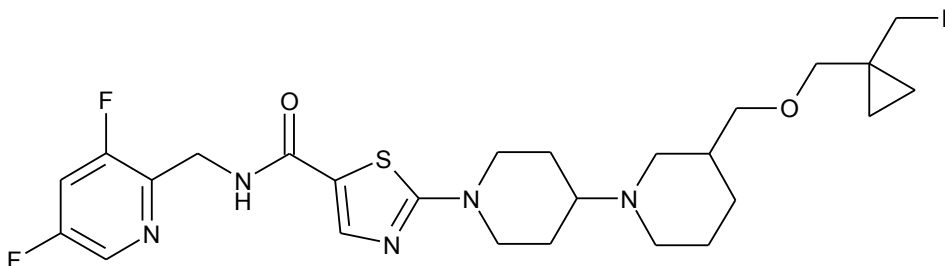
об'єднували та ліофілізували. Це давало 56,0 мг (чистота 100 %, 30 % від теоретичного) цільової сполуки.

РХ-МС (спосіб 5):  $R_t=1,64$  хв.; МС (ЕСІпоз.):  $m/z=534$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (600 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [м.ч.]: 0,937 (0,65), 0,955 (1,56), 0,970 (1,59), 0,988 (0,67), 1,381 (0,58), 1,402 (1,31), 1,420 (1,45), 1,431 (1,19), 1,439 (1,22), 1,452 (2,08), 1,458 (1,80), 1,465 (1,92), 1,471 (3,02), 1,478 (1,98), 1,485 (1,91), 1,492 (2,15), 1,505 (0,81), 1,512 (0,59), 1,589 (3,51), 1,605 (3,09), 1,767 (4,45), 1,952 (1,98), 1,969 (3,12), 1,986 (1,74), 2,133 (1,36), 2,148 (2,51), 2,166 (1,33), 2,513 (2,55), 2,689 (1,93), 2,707 (1,83), 2,776 (2,08), 2,791 (2,00), 3,029 (2,57), 3,049 (4,90), 3,070 (2,56), 3,425 (0,45), 3,443 (7,66), 3,454 (8,96), 3,925 (3,82), 3,947 (3,63), 3,976 (3,33), 3,992 (9,56), 4,008 (9,29), 4,023 (3,00), 4,525 (7,17), 4,534 (7,14), 7,824 (16,00), 7,877 (1,74), 7,881 (1,86), 7,897 (2,97), 7,909 (1,76), 7,913 (1,81), 8,458 (6,85), 8,462 (6,81), 8,666 (2,27), 8,676 (4,58), 8,685 (2,26).

Приклад 60

гас-N-[(3,5-Дифторпіридин-2-іл)метил]-2-[3-({1-(фторметил)циклопропіл}метокси)метил][1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-тіазол-5-карбоксамід



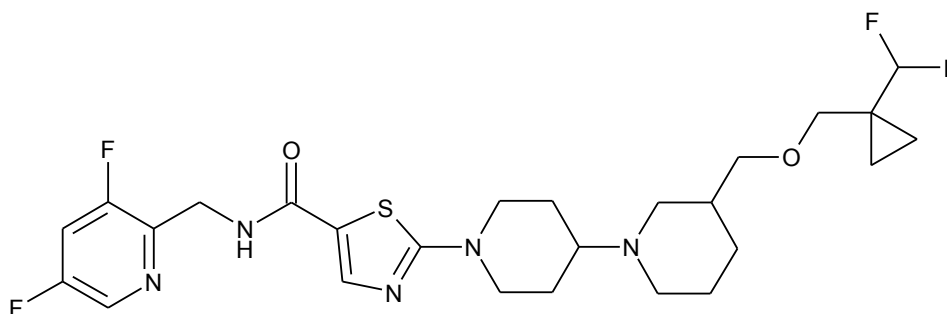
2-Бром-N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-5-карбоксамід (75,5 мг, 226 мкмоль) та гас-3-({1-(фторметил)циклопропіл}метокси)метил]-1,4'-біпіперидину дигідрохлорид (133 мг) об'єднували та перемішували при 120 °С в 2 мл розчину натрію карбонату (2 мл, 2,0 М, 4 ммоль) протягом 1 год. Реакційну суміш потім розбавляли водою та екстрагували дихлорметаном. Органічну фазу сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , осушуючий агент відфільтровували, та фільтрат концентрували на роторному випарнику. Залишок розчиняли в ДМСО та чистили, використовуючи препаративну ВЕРХ (прилад: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100×30 мм; рухома фаза А: вода, рухома фаза В: ацетонітрил, рухома фаза С: 2 % аміаку у воді, рухома фаза D: ацетонітрил/вода (80 % за об'ємом/20 % за об'ємом); загальна швидкість потоку: 80 мл/хв.; кімнатна температура; довжина хвилі 200-400 нм, повне впорскування; градієнтний профіль: рухома фаза А від 0 до 2 хв. 47 мл, рухома фаза В від 0 до 2 хв. 23 мл, рухома фаза А від 2 до 10 хв. від 47 мл до 23 мл та рухома фаза В від 23 мл до 47 мл, 10 до 12 хв. 0 мл рухомої фази А та 70 мл рухомої фази В. Постійна швидкість потоку рухомої фази С та рухомої фази D 5 мл/хв., кожна протягом усього часу перебігу). Фракції, які містять продукт, об'єднували та ліофілізували. Це давало 10,5 мг (чистота 100 %, 9 % від теоретичного) цільової сполуки.

РХ-МС (спосіб 5):  $R_t=1,65$  хв.; МС (ЕСІпоз.):  $m/z=538$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (600 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [м.ч.]: 0,500 (0,62), 0,507 (0,85), 0,526 (0,86), 0,531 (1,03), 1,601 (0,40), 3,051 (0,52), 3,242 (1,08), 3,253 (1,11), 3,279 (2,71), 3,289 (16,00), 3,923 (0,41), 3,943 (0,40), 4,219 (0,96), 4,301 (0,97), 4,524 (0,77), 4,533 (0,76), 7,824 (1,56), 8,459 (0,67), 8,463 (0,68), 8,675 (0,48).

Приклад 61

гас-2-[3-({1-(Дифторметил)циклопропіл}метокси)метил][1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-5-карбоксамід



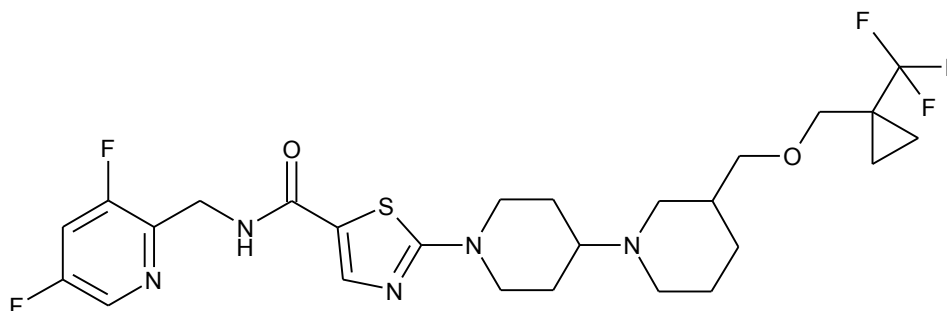
2-Бром-N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-5-карбоксамід (100 мг, 300 мкмоль) та гас-3-({[1-(дифторметил)циклопропіл]метокси}метил)-1,4'-біпіперидину дигідрохлорид (112 мг) об'єднували та перемішували при 120 °С в 2 мл розчину натрію карбонату (2 мл, 2,0 М, 4 ммоль) протягом 1 год. Реакційну суміш потім розбавляли водою та екстрагували дихлорметаном. Органічну фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, осушуючий агент відфільтровували, та фільтрат концентрували на роторному випарнику. Залишок розчиняли в ДМСО та чистили, використовуючи препаративну ВЕРХ (прилад: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100×30 мм; рухома фаза А: вода, рухома фаза В: ацетонітрил, рухома фаза С: 2 % аміаку у воді, рухома фаза D: ацетонітрил/вода (80 % за об'ємом/20 % за об'ємом); загальна швидкість потоку: 80 мл/хв.; кімнатна температура; довжина хвилі 200-400 нм, повне впорскування; градієнтний профіль: рухома фаза А від 0 до 2 хв. 47 мл, рухома фаза В від 0 до 2 хв. 23 мл, рухома фаза А від 2 до 10 хв. від 47 мл до 23 мл та рухома фаза В від 23 мл до 47 мл, 10 до 12 хв. 0 мл рухомої фази А та 70 мл рухомої фази В. Постійна швидкість потоку рухомої фази С та рухомої фази D 5 мл/хв., кожна протягом усього часу перебігу). Фракції, які містять продукт, об'єднували та ліофілізували. Це давало 49,8 мг (чистота 100 %, 30 % від теоретичного) цільової сполуки.

РХ-МС (спосіб 5): R<sub>t</sub>=1,71 хв.; МС (ЕСІпоз.): m/z=556 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.ч.]: 0,608 (6,75), 0,611 (6,72), 0,725 (3,50), 0,733 (9,17), 0,735 (8,79), 0,743 (2,54), 0,904 (0,57), 0,921 (1,21), 0,936 (1,35), 0,955 (0,59), 1,372 (0,53), 1,391 (1,17), 1,411 (1,22), 1,437 (0,65), 1,444 (0,72), 1,456 (1,67), 1,466 (1,85), 1,476 (2,47), 1,485 (1,95), 1,496 (1,74), 1,515 (0,52), 1,587 (2,51), 1,592 (2,61), 1,599 (2,32), 1,722 (1,44), 1,739 (1,01), 1,759 (2,61), 1,781 (2,25), 1,909 (1,70), 1,926 (2,76), 1,943 (1,48), 2,109 (1,17), 2,125 (2,16), 2,142 (1,16), 2,486 (1,43), 2,522 (1,19), 2,699 (1,73), 2,718 (1,60), 2,791 (1,81), 2,806 (1,75), 3,029 (2,22), 3,050 (4,07), 3,071 (2,19), 3,237 (7,84), 3,248 (8,49), 3,384 (0,66), 3,403 (16,00), 3,422 (0,65), 3,922 (3,21), 3,943 (3,05), 4,524 (6,21), 4,533 (6,24), 5,805 (2,61), 5,901 (5,22), 5,996 (2,47), 7,824 (12,56), 7,878 (1,45), 7,882 (1,55), 7,897 (2,60), 7,910 (1,53), 7,914 (1,57), 8,458 (5,72), 8,462 (5,73), 8,666 (1,94), 8,675 (3,99), 8,684 (2,01).

Приклад 62

гас-N-[(3,5-Дифторпіридин-2-іл)метил]-2-[3-({[1-(трифторметил)циклопропіл]метокси}метил)[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-тіазол-5-карбоксамід



2-Бром-N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-5-карбоксамід (110 мг, 329 мкмоль) та гас-3-({[1-(трифторметил)циклопропіл]метокси}метил)-1,4'-біпіперидину дигідрохлорид (129 мг) об'єднували та перемішували при 120 °С в 2 мл розчину натрію карбонату (2 мл, 2,0 М, 4 ммоль) протягом 1 год. Реакційну суміш потім розбавляли водою та екстрагували дихлорметаном. Органічну фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, осушуючий агент відфільтровували, та фільтрат концентрували на роторному випарнику. Залишок розчиняли в ДМСО та чистили,

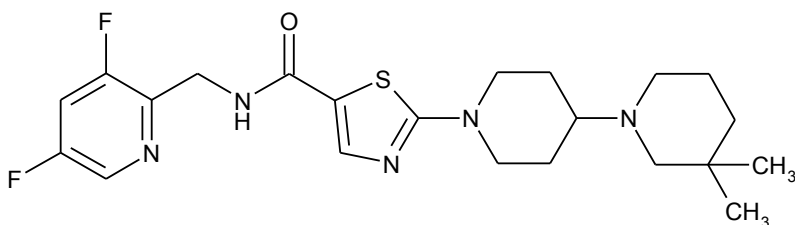
використовуючи препаративну ВЕРХ (прилад: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100×30 мм; рухома фаза А: вода, рухома фаза В: ацетонітрил, рухома фаза С: 2 % аміаку у воді, рухома фаза D: ацетонітрил/вода (80 % за об'ємом/20 % за об'ємом); загальна швидкість потоку: 80 мл/хв.; кімнатна температура; довжина хвилі 200-400 нм, повне впорскування; градієнтний профіль: рухома фаза А від 0 до 2 хв. 47 мл, рухома фаза В від 0 до 2 хв. 23 мл, рухома фаза А від 2 до 10 хв. від 47 мл до 23 мл та рухома фаза В від 23 мл до 47 мл, 10 до 12 хв. 0 мл рухомої фази А та 70 мл рухомої фази В. Постійна швидкість потоку рухомої фази С та рухомої фази D 5 мл/хв., кожна протягом усього часу перебігу). Фракції, які містять продукт, об'єднували та ліофілізували. Це давало 56,0 мг (чистота 100 %, 30 % від теоретичного) цільової сполуки.

РХ-МС (спосіб 5):  $R_t=1,78$  хв.; МС (ЕСІпоз.):  $m/z=574$   $[M+H]^+$ .

$^1H$ -ЯМР (600 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  [м.ч.]: 0,808 (7,29), 0,908 (0,91), 0,926 (1,41), 0,934 (3,81), 0,942 (9,64), 0,953 (2,74), 1,393 (1,17), 1,411 (1,23), 1,432 (0,90), 1,440 (0,99), 1,452 (1,48), 1,460 (2,20), 1,470 (2,07), 1,480 (2,36), 1,500 (0,99), 1,584 (2,93), 1,600 (2,53), 1,721 (1,36), 1,757 (2,85), 1,779 (2,43), 1,907 (1,65), 1,925 (2,68), 1,941 (1,46), 2,110 (1,18), 2,125 (2,13), 2,144 (1,12), 2,482 (1,29), 2,519 (1,31), 2,699 (1,69), 2,717 (1,59), 2,788 (1,78), 2,804 (1,71), 3,031 (2,12), 3,052 (3,86), 3,073 (2,08), 3,233 (0,60), 3,252 (5,22), 3,262 (7,02), 3,456 (0,42), 3,475 (16,00), 3,495 (0,43), 3,920 (3,15), 3,942 (3,00), 4,524 (6,08), 4,533 (6,04), 7,824 (11,55), 7,879 (1,35), 7,883 (1,50), 7,897 (2,52), 7,911 (1,45), 7,914 (1,45), 8,459 (5,46), 8,462 (5,45), 8,666 (1,84), 8,675 (3,81), 8,685 (1,89).

Приклад 63

N-[(3,5-Дифторпіридин-2-іл)метил]-2-(3,3-диметил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл)-1,3-тіазол-5-карбоксамід



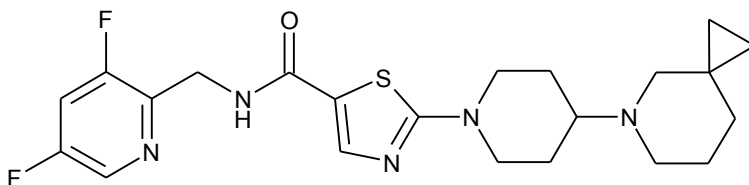
2-Бром-N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-5-карбоксамід (50,0 мг, 150 мкмоль) та 3,3-диметил-1,4'-біпіперидину дигідрохлорид (52,3 мг) спочатку завантажували в 1 мл води. Додавали натрію карбонат (63,4 мг, 599 мкмоль), та суміш перемішували при 120 °С протягом 1 год. Реакційну суміш потім розбавляли водою та екстрагували дихлорметаном. Органічну фазу сушили над  $Na_2SO_4$ , осушуючий агент відфільтровували, та фільтрат концентрували на роторному випарнику. Залишок розчиняли в  $DMCO$  та чистили, використовуючи препаративну ВЕРХ (прилад: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100×30 мм; рухома фаза А: вода, рухома фаза В: ацетонітрил, рухома фаза С: 2 % аміаку у воді, рухома фаза D: ацетонітрил/вода (80 % за об'ємом/20 % за об'ємом); загальна швидкість потоку: 80 мл/хв.; кімнатна температура; довжина хвилі 200-400 нм, повне впорскування; градієнтний профіль: рухома фаза А від 0 до 2 хв. 39 мл, рухома фаза В від 0 до 2 хв. 31 мл, рухома фаза А від 2 до 10 хв. від 39 мл до 15 мл та рухома фаза В від 31 мл до 55 мл, 10 до 12 хв. 0 мл рухомої фази А та 70 мл рухомої фази В. Постійна швидкість потоку рухомої фази С та рухомої фази D 5 мл/хв., кожна протягом усього часу перебігу). Фракції, які містять продукт, об'єднували та ліофілізували. Це давало 37,0 мг (чистота 100 %, 55 % від теоретичного) цільової сполуки.

РХ-МС (спосіб 1):  $R_t=0,95$  хв.; МС (ЕСІпоз.):  $m/z=450$   $[M+H]^+$ .

$^1H$ -ЯМР (600 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  [м.ч.]: 0,882 (16,00), 1,150 (0,79), 1,160 (1,14), 1,170 (0,89), 1,468 (1,40), 1,479 (1,32), 1,488 (1,33), 1,729 (0,86), 1,747 (0,73), 2,097 (2,01), 2,392 (0,76), 2,473 (0,61), 3,034 (0,54), 3,038 (0,63), 3,056 (1,10), 3,076 (0,63), 3,080 (0,54), 3,902 (0,87), 3,923 (0,82), 4,520 (1,58), 4,529 (1,56), 7,826 (3,86), 7,894 (0,42), 7,898 (0,44), 7,911 (0,63), 7,913 (0,67), 7,926 (0,43), 7,930 (0,43), 8,464 (1,64), 8,468 (1,59), 8,699 (0,51), 8,709 (1,03), 8,719 (0,50).

Приклад 64

2-[4-(5-Азаспіро[2.5]октан-5-іл)піперидин-1-іл]-N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-5-карбоксамід



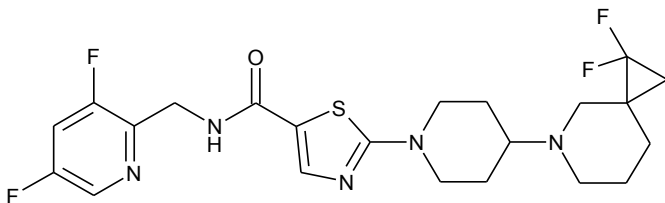
2-Бром-N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-5-карбоксамід (200 мг, 599 мкмоль) та 5-(піперидин-4-іл)-5-азаспіро[2.5]октану дигідрохлорид (180 мг) спочатку завантажували в 2 мл води. Додавали натрію карбонат (254 мг, 2,39 ммоль), та суміш перемішували при 120 °C протягом 1 год. Реакційну суміш потім розбавляли водою та екстрагували дихлорметаном. Органічну фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, осушуючий агент відфільтровували, та фільтрат концентрували на роторному випарнику. Залишок розчиняли в ДМСО та чистили, використовуючи препаративну ВЕРХ (прилад: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100×30 мм; рухома фаза А: вода, рухома фаза В: ацетонітрил, рухома фаза С: 2 % аміаку у воді, рухома фаза D: ацетонітрил/вода (80 % за об'ємом/20 % за об'ємом); загальна швидкість потоку: 80 мл/хв.; кімнатна температура; довжина хвилі 200-400 нм, повне впорскування; градієнтний профіль: рухома фаза А від 0 до 2 хв. 55 мл, рухома фаза В від 0 до 2 хв. 15 мл, рухома фаза А від 2 до 10 хв. від 55 мл до 31 мл та рухома фаза В від 15 мл до 39 мл, 10 до 12 хв. 0 мл рухомої фази А та 70 мл рухомої фази В. Постійна швидкість потоку рухомої фази С та рухомої фази D 5 мл/хв., кожна протягом усього часу перебігу). Фракції, які містять продукт, об'єднували та ліофілізували. Це давало 108 мг (чистота 100 %, 40 % від теоретичного) цільової сполуки.

РХ-МС (спосіб 1): R<sub>t</sub>=0,90 хв.; МС (ЕСІпоз.): m/z=448 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H.ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.ч.]: δ 8,70 (т, 1H), 8,46 (д, 1H), 7,94-7,89 (м, 1H), 7,82 (с, 1H), 4,52 (д, 2H), 3,90 (d br, 2H), 3,08-3,02 (м, 2H), 2,47-2,40 (м, 3H), 2,19 (с, 2H) 1,77 (d br, 2H), 1,57 (м, 2H), 1,50-1,40 (м, 2H), 1,24 (т, 2H), 0,28-0,21 (м, 4H).

Приклад 65

гас-2-[4-(1,1-Дифтор-5-азаспіро[2.5]октан-5-іл)піперидин-1-іл]-N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-5-карбоксамід



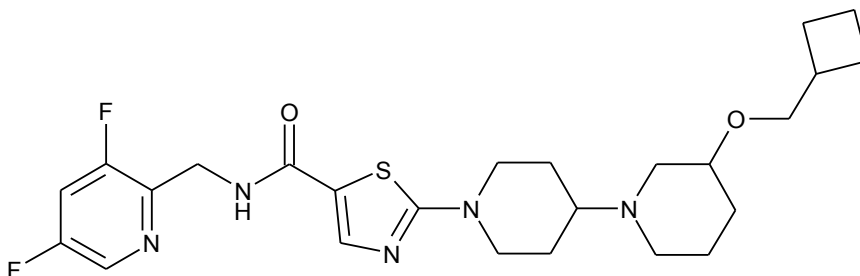
2-Бром-N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-5-карбоксамід (100 мг, 299 мкмоль) та гас-1,1-дифтор-5-(піперидин-4-іл)-5-азаспіро[2.5]октану дигідрохлорид (104 мг) спочатку завантажували в 1 мл води. Додавали натрію карбонат (127 мг, 1,20 ммоль), та суміш перемішували при 120 °C протягом 1 год. Реакційну суміш потім розбавляли водою та екстрагували дихлорметаном. Органічну фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, осушуючий агент відфільтровували, та фільтрат концентрували на роторному випарнику. Залишок розчиняли в ДМСО та чистили, використовуючи препаративну ВЕРХ (прилад: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100×30 мм; рухома фаза А: вода, рухома фаза В: ацетонітрил, рухома фаза С: 2 % аміаку у воді, рухома фаза D: ацетонітрил/вода (80 % за об'ємом/20 % за об'ємом); загальна швидкість потоку: 80 мл/хв.; кімнатна температура; довжина хвилі 200-400 нм, повне впорскування; градієнтний профіль: рухома фаза А від 0 до 2 хв. 55 мл, рухома фаза В від 0 до 2 хв. 15 мл, рухома фаза А від 2 до 10 хв. від 55 мл до 31 мл та рухома фаза В від 15 мл до 39 мл, 10 до 12 хв. 0 мл рухомої фази А та 70 мл рухомої фази В. Постійна швидкість потоку рухомої фази С та рухомої фази D 5 мл/хв., кожна протягом усього часу перебігу). Фракції, які містять продукт, об'єднували та ліофілізували. Це давало 62,0 мг (чистота 100 %, 43 % від теоретичного) цільової сполуки.

РХ-МС (спосіб 5): R<sub>t</sub>=1,56 хв.; МС (ЕСІпоз.): m/z=484 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H.ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.ч.]: δ 8,71 (т, 1H), 8,46 (д, 1H), 7,94-7,89 (м, 1H), 7,83 (с, 1H), 4,52 (д, 2H), 3,92 (d br, 2H), 3,10-3,02 (м, 2H), 2,67-2,57 (м, 3H), 2,44-2,37 (м, 2H), 1,78 (t br, 2H), 1,60 (м, 1H), 1,53-1,42 (м, 5H), 1,26-1,14 (м, 2H).

Приклад 66

гас-2-[3-(Циклобутилметокси)[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-5-карбоксамід



5

N,N-Діізопропілетиламін (49 мкл, 280 мкмоль) та оцтову кислоту (12 мкл, 210 мкмоль) додавали послідовно до розчину N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-2-(4-оксопіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбоксаміду (50,0 мг, 142 мкмоль) та гас-3-(циклобутилметокси)піперидину гідрохлориду (58,4 мг, 284 мкмоль) в 5 мл дихлорметану, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Потім, додавали натрію триацетоксиборгідрид (36,1 мг, 170 мкмоль), та продовжували перемішування суміші при кімнатній температурі. Через 1,5 год., додавали ще натрію триацетоксиборгідрид (36,1 мг, 170 мкмоль), та продовжували перемішування суміші при кімнатній температурі. Через 2 год., додавали нас. розчин  $\text{NaHCO}_3$ , та реакційну суміш екстрагували дихлорметаном. Органічну фазу концентрували на роторному випарнику, та залишок розчиняли в ДМСО та чистили, використовуючи препаративну ВЕРХ (прилад: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100×30 мм; рухома фаза А: вода, рухома фаза В: ацетонітрil, рухома фаза С: 2 % аміаку у воді, рухома фаза D: ацетонітрil/вода (80 % за об'ємом/20 % за об'ємом); загальна швидкість потоку: 80 мл/хв.; кімнатна температура; довжина хвилі: 200-400 нм, повне впорскування; градієнтний профіль: рухома фаза А від 0 до 2 хв. 47 мл, рухома фаза В від 0 до 2 хв. 23 мл, рухома фаза А від 2 до 10 хв. від 47 мл до 23 мл та рухома фаза В від 23 мл до 47 мл, 10 до 12 хв. 0 мл рухомої фази А та 70 мл рухомої фази В. Постійна швидкість потоку рухомої фази С та рухомої фази D 5 мл/хв., кожна протягом усього часу перебігу). Фракції, які містять продукт, об'єднували та ліофілізували. Це давало 5,00 мг (чистота 100 %, 7 % від теоретичного) цільової сполуки.

25

РХ-МС (спосіб 1):  $R_t=1,22$  хв.; МС (ЕСІпоз.):  $m/z=506$   $[M+H]^+$ .

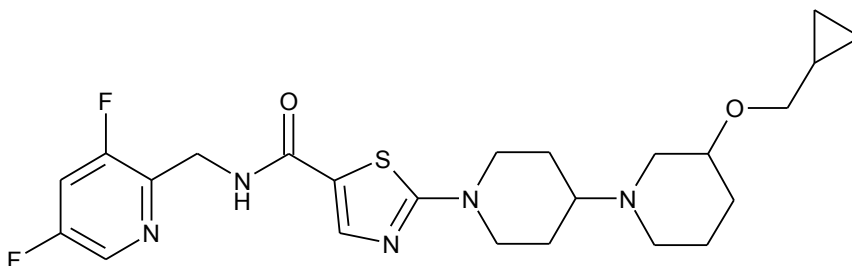
$^1\text{H}$ -ЯМР (600 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [м.ч.]: 1,009 (0,53), 1,016 (0,59), 1,029 (1,45), 1,036 (1,37), 1,053 (1,53), 1,066 (0,71), 1,074 (0,56), 1,316 (0,60), 1,337 (1,44), 1,357 (1,50), 1,376 (0,65), 1,453 (0,95), 1,472 (2,73), 1,492 (2,83), 1,511 (1,08), 1,610 (1,84), 1,632 (1,99), 1,643 (3,00), 1,657 (3,90), 1,672 (3,26), 1,685 (1,32), 1,759 (3,93), 1,781 (4,11), 1,796 (2,12), 1,808 (3,21), 1,822 (4,29), 1,836 (2,48), 1,840 (1,45), 1,849 (0,87), 1,854 (0,98), 1,867 (0,44), 1,890 (1,64), 1,904 (1,62), 1,919 (1,99), 1,931 (3,81), 1,945 (6,23), 1,953 (3,44), 1,961 (4,23), 1,974 (1,09), 2,059 (1,35), 2,073 (2,48), 2,092 (1,33), 2,403 (1,00), 2,415 (2,19), 2,427 (2,80), 2,440 (2,11), 2,452 (0,94), 2,564 (1,15), 2,652 (2,37), 2,669 (1,88), 2,942 (1,96), 2,954 (1,82), 3,018 (2,55), 3,038 (4,84), 3,058 (2,54), 3,205 (1,36), 3,214 (1,73), 3,221 (2,34), 3,229 (1,64), 3,237 (1,32), 3,244 (0,74), 3,293 (0,74), 3,354 (1,90), 3,365 (2,08), 3,370 (5,42), 3,382 (7,32), 3,394 (5,38), 3,399 (2,01), 3,410 (1,64), 3,929 (3,33), 3,949 (3,21), 4,520 (6,95), 4,530 (6,93), 7,828 (16,00), 7,894 (1,82), 7,898 (1,94), 7,913 (2,92), 7,926 (1,83), 7,930 (1,88), 8,465 (7,15), 8,468 (7,02), 8,701 (2,24), 8,711 (4,57), 8,721 (2,24).

35

Приклад 67

гас-2-[3-(Циклопропілметокси)[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-5-карбоксамід

40



2-Бром-N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-5-карбоксамід (60,8 мг, 182 мкмоль) та

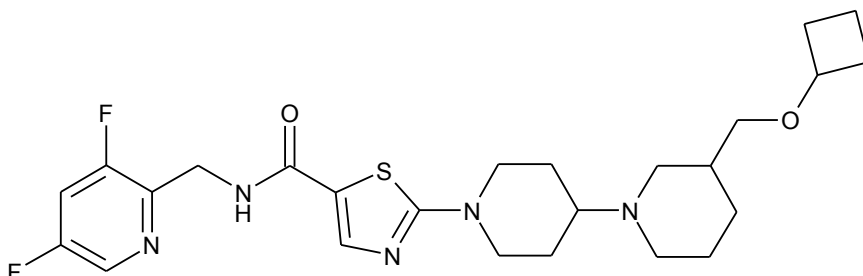
гас-3-(циклопропілметокси)-1,4'-біпіперидину дигідрохлорид (50,0 мг) об'єднували та перемішували при 120 °C в 2 мл розчину натрію карбонату (2 мл, 2,0 М, 4 ммоль) протягом 1 години. Реакційну суміш потім розбавляли водою та екстрагували дихлорметаном. Органічну фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, осушуючий агент відфільтровували, та фільтрат концентрували на роторному випарнику. Залишок розчиняли в ДМСО та чистили, використовуючи препаративну ВЕРХ (прилад: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100×30 мм; рухома фаза А: вода, рухома фаза В: ацетонітрил, рухома фаза С: 2 % аміаку у воді, рухома фаза D: ацетонітрил/вода (80 % за об'ємом/20 % за об'ємом); загальна швидкість потоку: 80 мл/хв.; кімнатна температура; довжина хвилі 200-400 нм, повне впорскування; градієнтний профіль: рухома фаза А від 0 до 2 хв. 55 мл, рухома фаза В від 0 до 2 хв. 15 мл, рухома фаза А від 2 до 10 хв. від 55 мл до 31 мл та рухома фаза В від 15 мл до 39 мл, 10 до 12 хв. 0 мл рухомої фази А та 70 мл рухомої фази В. Постійна швидкість потоку рухомої фази С та рухомої фази D 5 мл/хв., кожна протягом усього часу перебігу). Фракції, які містять продукт, об'єднували та ліофілізували. Це давало 20,0 мг (чистота 100 %, 22 % від теоретичного) цільової сполуки.

РХ-МС (спосіб 1): R<sub>t</sub>=1,06 хв.; МС (ЕСІпоз.): m/z=492 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.ч.]: 0,114 (2,20), 0,122 (7,19), 0,129 (7,41), 0,137 (2,33), 0,410 (2,11), 0,416 (6,34), 0,419 (6,12), 0,430 (6,52), 0,433 (6,08), 0,439 (1,85), 0,923 (1,53), 0,935 (2,28), 0,947 (1,44), 1,024 (0,64), 1,038 (1,55), 1,060 (1,59), 1,075 (0,78), 1,316 (0,66), 1,336 (1,50), 1,357 (1,60), 1,376 (0,70), 1,451 (1,00), 1,471 (2,74), 1,482 (2,39), 1,491 (2,85), 1,499 (1,88), 1,511 (1,16), 1,610 (1,97), 1,633 (1,67), 1,758 (3,91), 1,777 (3,38), 1,886 (1,71), 1,900 (1,62), 1,926 (2,05), 1,942 (3,48), 1,959 (2,11), 2,062 (1,42), 2,077 (2,57), 2,095 (1,40), 2,423 (0,62), 2,520 (1,90), 2,558 (1,22), 2,652 (2,62), 2,669 (2,02), 2,943 (2,00), 2,956 (1,92), 3,018 (2,70), 3,037 (5,11), 3,057 (2,70), 3,240 (13,81), 3,251 (14,04), 3,264 (2,67), 3,271 (1,87), 3,280 (1,60), 3,288 (1,56), 3,344 (0,84), 3,927 (3,48), 3,946 (3,30), 4,520 (7,38), 4,529 (7,39), 7,827 (16,00), 7,895 (1,83), 7,899 (1,91), 7,915 (3,15), 7,927 (1,89), 7,931 (1,94), 8,465 (7,46), 8,469 (7,11), 8,702 (2,42), 8,711 (4,84), 8,721 (2,39).

Приклад 68

гас-2-{3-[(Циклобутилокси)метил][1,4'-біпіперидин]-1'-іл}-N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-5-карбоксамід



2-Бром-N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-5-карбоксамід (100 мг, 299 мкмоль) та гас-3-[(циклобутилокси)метил]-1,4'-біпіперидину дигідрохлорид (144 мг) об'єднували та перемішували при 120 °C в 2 мл розчину натрію карбонату (2 мл, 2,0 М, 4 ммоль) протягом 1 години. Реакційну суміш потім розбавляли водою та екстрагували дихлорметаном. Органічну фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, осушуючий агент відфільтровували, та фільтрат концентрували на роторному випарнику. Залишок розчиняли в ДМСО та чистили, використовуючи препаративну ВЕРХ (прилад: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100×30 мм; рухома фаза А: вода, рухома фаза В: ацетонітрил, рухома фаза С: 2 % аміаку у воді, рухома фаза D: ацетонітрил/вода (80 % за об'ємом/20 % за об'ємом); загальна швидкість потоку: 80 мл/хв.; кімнатна температура; довжина хвилі: 200-400 нм, повне впорскування; градієнтний профіль: рухома фаза А від 0 до 2 хв. 47 мл, рухома фаза В від 0 до 2 хв. 23 мл, рухома фаза А від 2 до 10 хв. від 47 мл до 23 мл та рухома фаза В від 23 мл до 47 мл, 10 до 12 хв. 0 мл рухомої фази А та 70 мл рухомої фази В. Постійна швидкість потоку рухомої фази С та рухомої фази D 5 мл/хв., кожна протягом усього часу перебігу). Фракції, які містять продукт, об'єднували та ліофілізували. Це давало 38,0 мг (чистота 100 %, 25 % від теоретичного) цільової сполуки.

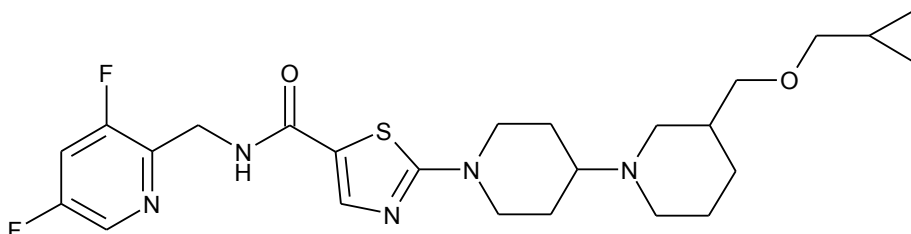
РХ-МС (спосіб 1): R<sub>t</sub>=1,11 хв.; МС (ЕСІпоз.): m/z=506 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.ч.]: 0,880 (0,72), 0,897 (1,70), 0,913 (1,85), 0,932 (0,78), 1,361 (0,72), 1,381 (1,75), 1,387 (1,75), 1,404 (2,77), 1,418 (3,45), 1,435 (3,99), 1,443 (2,72), 1,450 (3,84), 1,463 (3,80), 1,483 (2,61), 1,574 (4,23), 1,588 (6,01), 1,604 (4,37), 1,622 (1,30), 1,659 (1,93), 1,753 (6,08), 1,761 (6,58), 1,768 (6,61), 1,774 (6,32), 1,804 (0,59), 1,883 (2,18), 1,900 (3,68), 1,917 (1,93), 2,099 (5,66), 2,113 (7,26), 2,131 (2,89), 2,522 (1,55), 2,691 (2,43), 2,709 (2,25), 2,788 (2,57),

2,802 (2,45), 3,022 (3,24), 3,041 (6,13), 3,061 (3,30), 3,084 (4,70), 3,098 (4,88), 3,101 (5,01), 3,111 (4,67), 3,117 (2,12), 3,127 (1,53), 3,294 (0,66), 3,357 (0,67), 3,793 (0,85), 3,805 (3,00), 3,818 (4,35), 3,829 (2,93), 3,842 (0,82), 3,924 (4,69), 3,945 (4,39), 4,520 (8,81), 4,529 (8,73), 7,827 (16,00), 7,896 (1,92), 7,911 (3,69), 7,926 (1,86), 8,464 (7,34), 8,467 (7,27), 8,700 (2,70), 8,709 (5,37), 8,719 (2,66).

5 Приклад 69

гас-2-[3-[(Циклопропілметокси)метил][1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-5-карбоксамід



10

2-Бром-N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-5-карбоксамід (50,9 мг, 152 мкмоль) та гас-3-[(циклопропілметокси)метил]-1,4'-біпіперидину дигідрохлорид (44,0 мг) об'єднували та перемішували при 120 °С в 2 мл розчину натрію карбонату (2 мл, 2,0 М, 4 ммоль) протягом 1 години. Реакційну суміш потім розбавляли водою та екстрагували дихлорметаном. Органічну фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, осушуючий агент відфільтровували, та фільтрат концентрували на роторному випарнику. Залишок розчиняли в ДМСО та чистили, використовуючи препаративну ВЕРХ (прилад: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100×30 мм; рухома фаза А: вода, рухома фаза В: ацетонітрил, рухома фаза С: 2 % аміаку у воді, рухома фаза D: ацетонітрил/вода (80 % за об'ємом/20 % за об'ємом); загальна швидкість потоку: 80 мл/хв.; кімнатна температура; довжина хвилі 200-400 нм, повне впрорскування; градієнтний профіль: рухома фаза А від 0 до 2 хв. 55 мл, рухома фаза В від 0 до 2 хв. 15 мл, рухома фаза А від 2 до 10 хв. від 55 мл до 31 мл та рухома фаза В від 15 мл до 39 мл, 10 до 12 хв. 0 мл рухомої фази А та 70 мл рухомої фази В. Постійна швидкість потоку рухомої фази С та рухомої фази D 5 мл/хв., кожна протягом усього часу перебігу). Фракції, які містять продукт, об'єднували та ліофілізували. Це давало 15,0 мг (чистота 100 %, 19 % від теоретичного) цільової сполуки.

25

РХ-МС (спосіб 1): R<sub>t</sub>=1,12 хв.; МС (ЕСІпоз.): m/z=506 [M+H]<sup>+</sup>.

30

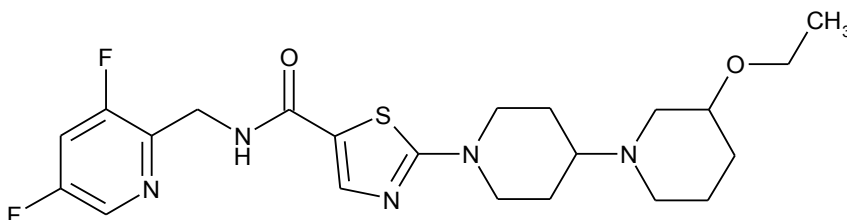
<sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.ч.]: 0,118 (2,25), 0,126 (9,10), 0,134 (9,17), 0,142 (2,22), 0,419 (2,38), 0,426 (7,33), 0,427 (7,44), 0,439 (7,57), 0,441 (7,33), 0,448 (1,98), 0,889 (0,73), 0,904 (1,72), 0,922 (2,00), 0,947 (2,51), 0,958 (2,65), 0,969 (1,73), 0,978 (0,81), 1,369 (0,75), 1,388 (1,75), 1,409 (1,76), 1,428 (1,26), 1,435 (1,20), 1,447 (2,46), 1,467 (3,67), 1,487 (2,56), 1,507 (0,71), 1,573 (2,43), 1,579 (2,59), 1,593 (4,27), 1,609 (2,19), 1,705 (1,94), 1,766 (3,63), 1,894 (2,27), 1,911 (3,77), 1,928 (1,94), 2,099 (1,66), 2,114 (3,06), 2,132 (1,60), 2,526 (1,44), 2,701 (2,49), 2,719 (2,26), 2,802 (2,62), 2,817 (2,51), 3,026 (3,23), 3,045 (6,22), 3,064 (3,23), 3,147 (0,41), 3,165 (13,68), 3,176 (13,45), 3,191 (1,65), 3,206 (5,08), 3,219 (9,08), 3,228 (5,08), 3,234 (1,95), 3,244 (1,30), 3,296 (0,60), 3,923 (4,82), 3,944 (4,45), 4,521 (8,96), 4,530 (8,75), 7,827 (16,00), 7,893 (2,03), 7,896 (2,11), 7,911 (3,75), 7,924 (2,05), 7,928 (2,02), 8,464 (8,06), 8,467 (7,70), 8,700 (2,76), 8,710 (5,37), 8,719 (2,62).

35

Приклад 70

гас-N-[(3,5-Дифторпіридин-2-іл)метил]-2-[3-етокси[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-тіазол-5-карбоксамід

40



Оцтову кислоту (12 мкл, 210 мкмоль) додавали до розчину N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-2-(4-оксопіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбоксаміду (50,0 мг, 142 мкмоль) та гас-3-

етоксипіперидину (36,7 мг, 284 мкмоль) в 5 мл дихлорметану, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Потім, додавали натрію триацетоксиборгідрид (36,1 мг, 170 мкмоль), та продовжували перемішування суміші при кімнатній температурі. Через 4 год., додавали нас. розчин  $\text{NaHCO}_3$ , та реакційну суміш екстрагували дихлорметаном. Органічну

5 фазу концентрували на роторному випарнику, та залишок розчиняли в ДМСО та чистили, використовуючи препаративну ВЕРХ (прилад: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100×30 мм; рухома фаза А: вода, рухома фаза В: ацетонітрил, рухома фаза С: 2 % аміаку у воді, рухома фаза D: ацетонітрил/вода (80 % за об'ємом/20 % за об'ємом); загальна швидкість потоку: 80 мл/хв.; кімнатна температура; довжина хвилі 200-400 нм, повне впорскування;

10 градієнтний профіль: рухома фаза А від 0 до 2 хв. 55 мл, рухома фаза В від 0 до 2 хв. 15 мл, рухома фаза А від 2 до 10 хв. від 55 мл до 31 мл та рухома фаза В від 15 мл до 39 мл, 10 до 12 хв. 0 мл рухомої фази А та 70 мл рухомої фази В. Постійна швидкість потоку рухомої фази С та рухомої фази D 5 мл/хв., кожна протягом усього часу перебігу). Фракції, які містять продукт, об'єднували та ліофілізували. Це давало 15,0 мг (чистота 100 %, 23 % від теоретичного) цільової сполуки.

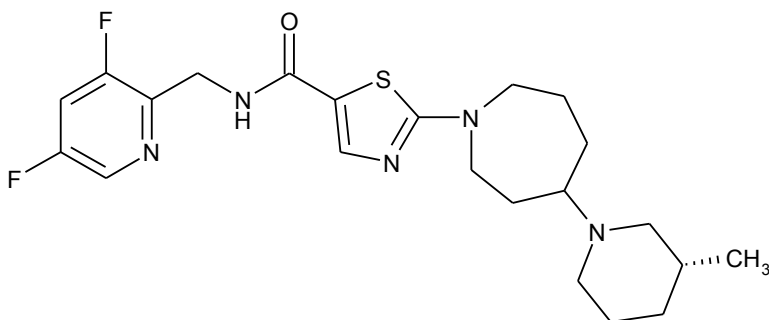
PX-MC (спосіб 1):  $R_f=0,94$  хв.; MC (ECInоз.):  $m/z=466$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (600 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [м.ч.]: 1,021 (0,44), 1,035 (0,92), 1,042 (0,86), 1,057 (8,38), 1,068 (16,00), 1,080 (8,12), 1,320 (0,40), 1,342 (0,87), 1,360 (0,89), 1,472 (1,63), 1,492 (1,70), 1,511 (0,65), 1,611 (1,11), 1,617 (0,92), 1,627 (0,80), 1,634 (1,00), 1,759 (2,28), 1,778 (1,99), 1,887 (0,97),

20 1,901 (0,93), 1,935 (1,27), 1,951 (2,00), 1,967 (1,30), 2,062 (0,81), 2,076 (1,56), 2,080 (1,49), 2,095 (0,84), 2,523 (1,00), 2,561 (0,76), 2,652 (1,54), 2,670 (1,13), 2,938 (1,14), 2,949 (1,07), 3,019 (1,52), 3,038 (2,87), 3,058 (1,56), 3,221 (0,46), 3,228 (0,88), 3,235 (1,05), 3,244 (1,46), 3,251 (1,03), 3,259 (0,83), 3,266 (0,45), 3,346 (0,70), 3,351 (0,76), 3,423 (0,98), 3,427 (1,06), 3,434 (1,21), 3,438 (4,04), 3,450 (6,06), 3,461 (4,04), 3,465 (1,20), 3,473 (1,09), 3,477 (0,96), 3,927 (1,96), 3,948 (1,87), 4,521 (4,14), 4,530 (4,13), 7,828 (11,05), 7,895 (1,16), 7,899 (1,24), 7,912 (1,70), 7,914 (1,80), 7,927 (1,19), 7,931 (1,24), 8,465 (4,56), 8,469 (4,52), 8,702 (1,37), 8,712 (2,80), 8,721 (1,38).

Приклад 71

N-[(3,5-Дифторпіридин-2-іл)метил]-2-{4-[(3R)-3-метилпіперидин-1-іл]азепан-1-іл}-1,3-тіазол-5-карбоксамід



2-Бром-N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-5-карбоксамід (70,0 мг, 209 мкмоль) та 4-[(3R)-3-метилпіперидин-1-іл]азепану дигідрохлорид (48,8 мг) спочатку завантажували в 1 мл води. Додавали натрію карбонат (88,8 мг, 838 мкмоль), та суміш перемішували при 120 °С протягом 1 год. Реакційну суміш потім розбавляли водою та екстрагували дихлорметаном. Органічну фазу сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , осушуючий агент відфільтровували, та фільтрат концентрували на роторному випарнику. Залишок розчиняли в ДМСО та чистили, використовуючи препаративну ВЕРХ (прилад: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100×30 мм; рухома фаза А: вода, рухома фаза В: ацетонітрил, рухома фаза С: 2 % аміаку у воді, рухома фаза D: ацетонітрил/вода (80 % за об'ємом/20 % за об'ємом); загальна швидкість потоку: 80 мл/хв.; кімнатна температура; довжина хвилі 200-400 нм, повне впорскування;

40 градієнтний профіль: рухома фаза А від 0 до 2 хв. 47 мл, рухома фаза В від 0 до 2 хв. 23 мл, рухома фаза А від 2 до 10 хв. від 47 мл до 23 мл та рухома фаза В від 23 мл до 47 мл, 10 до 12 хв. 0 мл рухомої фази А та 70 мл рухомої фази В. Постійна швидкість потоку рухомої фази С та рухомої фази D 5 мл/хв., кожна протягом усього часу перебігу). Фракції, які містять продукт, об'єднували та ліофілізували. Це давало 38,0 мг (чистота 100 %, 40 % від теоретичного) цільової сполуки.

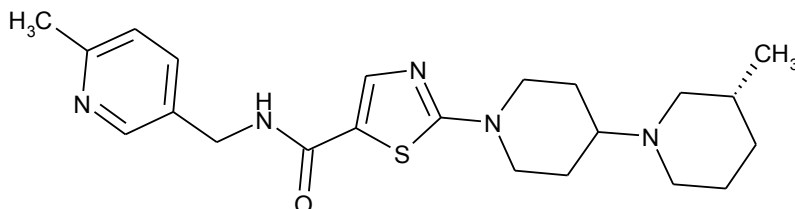
PX-MC (спосіб 5):  $R_f=1,80$  хв.; MC (ECInоз.):  $m/z=450$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (600 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [м.ч.]: 0,763 (0,66), 0,790 (11,01), 0,794 (11,81), 0,800 (12,77), 0,805 (11,44), 1,354 (1,54), 1,368 (3,05), 1,373 (2,83), 1,387 (2,70), 1,409 (1,20), 1,488 (1,52), 1,534

(2,35), 1,556 (2,32), 1,593 (2,70), 1,614 (2,01), 1,688 (1,57), 1,705 (1,69), 1,722 (0,79), 1,740 (1,27), 1,757 (4,10), 1,773 (4,04), 1,790 (2,51), 1,894 (3,01), 2,065 (1,69), 2,383 (1,59), 2,399 (2,60), 2,417 (1,27), 2,599 (4,31), 2,615 (3,21), 3,354 (1,52), 3,378 (2,77), 3,397 (2,73), 3,655 (1,75), 4,519 (7,77), 4,528 (7,74), 7,825 (16,00), 7,893 (1,86), 7,897 (1,91), 7,909 (3,18), 7,924 (1,95), 7,928 (1,92), 8,463 (7,52), 8,467 (7,26), 8,646 (2,37), 8,656 (4,74), 8,665 (2,33).

#### Приклад 72

2-[(3R)-3-метил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-N-[(6-метилпіридин-3-іл)метил]-1,3-тіазол-5-карбоксамід



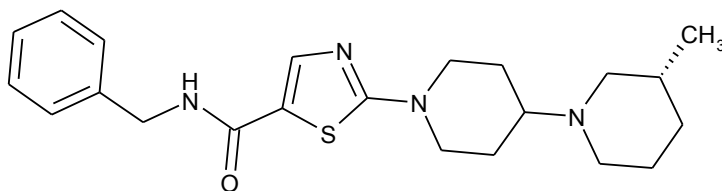
N,N-Діізопропілетиламін (180 мкл, 1,0 ммоль) та пропілфосфоновий ангідрид (86 мкл, 50 % в етилацетаті, 290 мкмоль) додавали до розчину 2-[(3R)-3-метил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-тіазол-5-карбонової кислоти дигідрохлориду (100 мг, 262 мкмоль) та 1-(6-метилпіридин-3-іл)метанаміну (35,1 мг, 288 мкмоль) в 5 мл ацетонітрилу, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш концентрували на роторному випарнику, та залишок розчиняли в ДМСО, фільтрували та чистили, використовуючи препаративну ВЕРХ (прилад: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100×30 мм; рухома фаза А: вода, рухома фаза В: ацетонітрil, рухома фаза С: 2 % аміаку у воді, рухома фаза D: ацетонітрil/вода (80 % за об'ємом/20 % за об'ємом); загальна швидкість потоку: 80 мл/хв.; кімнатна температура; довжина хвилі 200-400 нм, повне впорскування; градієнтний профіль: рухома фаза А від 0 до 2 хв. 55 мл, рухома фаза В від 0 до 2 хв. 15 мл, рухома фаза А від 2 до 10 хв. від 55 мл до 31 мл та рухома фаза В від 15 мл до 39 мл, 10 до 12 хв. 0 мл рухомої фази А та 70 мл рухомої фази В. Постійна швидкість потоку рухомої фази С та рухомої фази D 5 мл/хв., кожна протягом усього часу перебігу). Фракції, які містять продукт, об'єднували та ліофілізували. Це давало 19,0 мг (чистота 100 %, 18 % від теоретичного) цільової сполуки.

РХ-МС (спосіб 1):  $R_t=0,55$  хв.; МС (ESI<sup>neg.</sup>):  $m/z=412$  [M-H].

<sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [м.ч.]: 0,799 (0,74), 0,811 (7,56), 0,822 (8,04), 1,388 (0,65), 1,408 (0,66), 1,466 (1,03), 1,490 (1,23), 1,508 (0,93), 1,519 (0,60), 1,525 (0,54), 1,564 (0,83), 1,580 (0,51), 1,586 (0,67), 1,615 (0,70), 1,636 (0,67), 1,732 (0,88), 1,750 (1,63), 1,767 (2,09), 1,783 (1,34), 2,032 (0,52), 2,046 (0,96), 2,050 (0,94), 2,065 (0,52), 2,431 (16,00), 2,470 (0,64), 2,720 (0,87), 2,734 (1,57), 2,751 (0,74), 3,026 (1,11), 3,044 (1,97), 3,064 (1,13), 3,924 (1,42), 3,945 (1,35), 4,349 (3,74), 4,359 (3,72), 7,196 (2,33), 7,210 (2,52), 7,556 (1,53), 7,560 (1,54), 7,570 (1,45), 7,573 (1,43), 7,795 (6,86), 8,366 (2,40), 8,370 (2,40), 8,711 (0,92), 8,721 (1,84), 8,731 (0,92).

#### Приклад 73

N-Бензил-2-[(3R)-3-метил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-тіазол-5-карбоксамід



N,N-Діізопропілетиламін (100 мкл, 580 мкмоль) та пропілфосфоновий ангідрид (47 мкл, 50 % в етилацетаті, 160 мкмоль) додавали до розчину 2-[(3R)-3-метил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-тіазол-5-карбонової кислоти гідрохлориду (50,0 мг, 145 мкмоль) та 1-фенілметанаміну (17 мкл, 160 мкмоль) в 5 мл ацетонітрилу, та суміш перемішували при кімнатній температурі. Через 30 хв., реакційну суміш концентрували на роторному випарнику, та залишок розчиняли в ДМСО, фільтрували та чистили, використовуючи препаративну ВЕРХ (прилад: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100×30 мм; рухома фаза А: вода, рухома фаза В: ацетонітрil, рухома фаза С: 2 % аміаку у воді, рухома фаза D: ацетонітрil/вода (80 % за об'ємом/20 % за об'ємом); загальна швидкість потоку: 80 мл/хв.; кімнатна температура; довжина хвилі 200-400 нм, повне впорскування; градієнтний профіль: рухома фаза А від 0 до 2 хв. 47 мл,

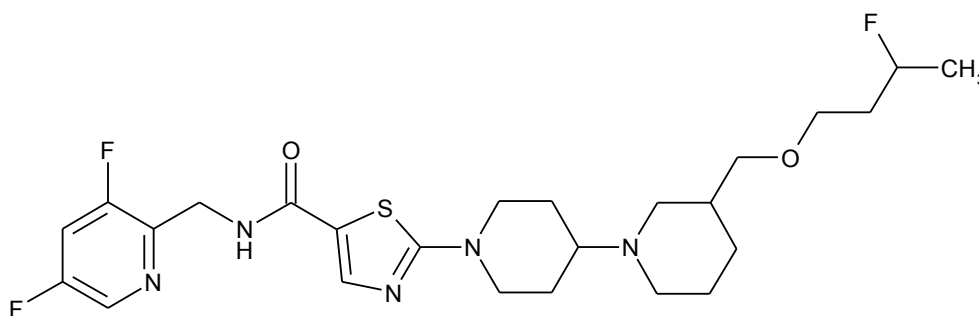
рухома фаза В від 0 до 2 хв. 23 мл, рухома фаза А від 2 до 10 хв. від 47 мл до 23 мл та рухома фаза В від 23 мл до 47 мл, 10 до 12 хв. 0 мл рухомої фази А та 70 мл рухомої фази В. Постійна швидкість потоку рухомої фази С та рухомої фази D 5 мл/хв., кожна протягом усього часу перебігу). Фракції, які містять продукт, об'єднували та ліофілізували. Це давало 25,0 мг (чистота 100 %, 43 % від теоретичного) цільової сполуки.

PX-МС (спосіб 1):  $R_t=1,04$  хв.; МС (ЕСІпоз.):  $m/z=399$   $[M+H]^+$ .

$^1H$ -ЯМР (600 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [м.ч.]: 0,785 (0,53), 0,791 (0,62), 0,815 (14,94), 0,826 (16,00), 0,844 (0,63), 0,851 (0,53), 1,372 (0,52), 1,393 (1,35), 1,407 (0,92), 1,413 (1,45), 1,433 (0,62), 1,458 (0,78), 1,477 (2,21), 1,496 (2,75), 1,513 (2,00), 1,531 (1,04), 1,542 (0,63), 1,567 (1,74), 1,572 (1,34), 1,583 (1,05), 1,589 (1,39), 1,617 (1,47), 1,638 (1,39), 1,739 (1,91), 1,757 (3,65), 1,773 (4,17), 1,788 (2,83), 2,038 (1,12), 2,053 (2,08), 2,056 (2,04), 2,071 (1,14), 2,471 (1,17), 2,477 (0,82), 2,724 (1,87), 2,736 (3,43), 2,754 (1,63), 3,030 (2,28), 3,048 (4,18), 3,068 (2,31), 3,929 (3,15), 3,951 (2,98), 4,387 (7,95), 4,397 (7,93), 7,225 (1,22), 7,237 (3,31), 7,248 (2,13), 7,277 (4,54), 7,289 (8,70), 7,310 (6,60), 7,322 (7,31), 7,336 (2,52), 7,822 (11,60), 8,684 (1,68), 8,694 (3,35), 8,704 (1,70).

Приклад 74

diamix-N-[(3,5-Дифторпіридин-2-іл)метил]-2-[3-({[3-фторбутил]окси}метил)[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-тіазол-5-карбоксамід



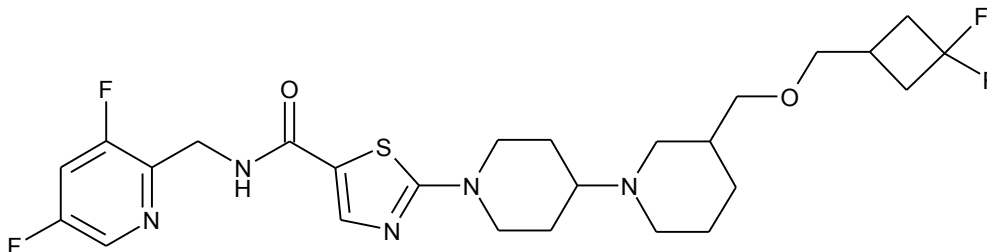
2-Бром-N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-5-карбоксамід (100 мг, 299 мкмоль) та diamix-3-[(3-фторбутокс)метил]-1,4'-біпіперидину дигідрохлорид (92,4 мг) об'єднували та перемішували при 120 °C в 2 мл розчину натрію карбонату (2 мл, 2,0 М, 4 ммоль) протягом 1 години. Реакційну суміш потім розбавляли водою та екстрагували дихлорметаном. Органічну фазу сушили над  $Na_2SO_4$ , осушуючий агент відфільтровували, та фільтрат концентрували на роторному випарнику. Залишок розчиняли в ДМСО та чистили, використовуючи препаративну ВЕРХ (прилад: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100×30 мм; рухома фаза А: вода, рухома фаза В: ацетонітрil, рухома фаза С: 2 % аміаку у воді, рухома фаза D: ацетонітрil/вода (80 % за об'ємом/20 % за об'ємом); загальна швидкість потоку: 80 мл/хв.; кімнатна температура; довжина хвилі 200-400 нм, повне впорскування; градієнтний профіль: рухома фаза А від 0 до 2 хв. 55 мл, рухома фаза В від 0 до 2 хв. 15 мл, рухома фаза А від 2 до 10 хв. від 55 мл до 31 мл та рухома фаза В від 15 мл до 39 мл, 10 до 12 хв. 0 мл рухомої фази А та 70 мл рухомої фази В. Постійна швидкість потоку рухомої фази С та рухомої фази D 5 мл/хв., кожна протягом усього часу перебігу). Фракції, які містять продукт, об'єднували та ліофілізували. Це давало 45,0 мг (чистота 100 %, 29 % від теоретичного) цільової сполуки.

PX-МС (спосіб 1):  $R_t=1,10$  хв.; МС (ЕСІпоз.):  $m/z=526$   $[M+H]^+$ .

$^1H$ -ЯМР (600 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [м.ч.]: 0,894 (0,51), 0,910 (1,21), 0,927 (1,31), 0,946 (0,55), 1,231 (1,01), 1,249 (9,88), 1,259 (9,97), 1,289 (9,92), 1,300 (9,69), 1,367 (0,53), 1,387 (1,24), 1,407 (1,28), 1,426 (0,92), 1,434 (0,92), 1,445 (1,68), 1,455 (1,93), 1,465 (2,52), 1,476 (2,04), 1,485 (1,80), 1,493 (0,81), 1,504 (0,53), 1,574 (1,89), 1,589 (2,71), 1,595 (2,68), 1,698 (1,15), 1,710 (1,65), 1,721 (1,89), 1,729 (1,76), 1,734 (1,74), 1,742 (2,56), 1,752 (3,56), 1,758 (3,71), 1,768 (3,79), 1,771 (3,66), 1,777 (3,74), 1,780 (3,74), 1,787 (2,97), 1,799 (1,97), 1,808 (0,76), 1,900 (1,21), 1,915 (2,14), 1,931 (1,08), 2,101 (1,15), 2,115 (2,11), 2,133 (1,13), 2,485 (1,36), 2,522 (1,14), 2,698 (1,78), 2,716 (1,64), 2,788 (1,77), 2,804 (1,72), 3,023 (2,35), 3,043 (4,47), 3,064 (2,31), 3,181 (0,85), 3,197 (1,94), 3,209 (5,46), 3,221 (4,27), 3,231 (1,98), 3,237 (1,28), 3,247 (0,88), 3,368 (0,58), 3,378 (1,01), 3,384 (1,18), 3,387 (0,79), 3,394 (1,92), 3,401 (3,11), 3,411 (4,27), 3,421 (2,19), 3,428 (1,41), 3,431 (1,34), 3,441 (1,12), 3,444 (0,79), 3,457 (0,56), 3,921 (3,36), 3,943 (3,18), 4,521 (6,49), 4,530 (6,43), 4,687 (0,71), 4,698 (0,98), 4,708 (0,96), 4,718 (0,66), 4,769 (0,74), 4,780 (1,12), 4,790 (1,10), 4,800 (0,71), 7,828 (16,00), 7,892 (1,77), 7,896 (1,83), 7,909 (2,66), 7,911 (2,78), 7,924 (1,78), 7,928 (1,78), 8,463 (7,00), 8,467 (6,72), 8,701 (2,17), 8,710 (4,39), 8,720 (2,11).

Приклад 75

гас-2-(3-[[3,3-Дифторциклобутил)метокси]метил][1,4'-біпіперидин]-1'-іл)-N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-5-карбоксамід



5

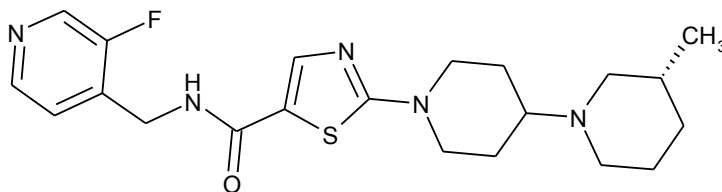
2-Бром-N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-5-карбоксамід (100 мг, 299 мкмоль) та гас-3-[[3,3-дифторциклобутил)метокси]метил]-1,4'-біпіперидину дигідрохлорид (286 мг) об'єднували та перемішували при 120 °С в 2 мл розчину натрію карбонату (2 мл, 2,0 М, 4 ммоль) протягом 1 години. Реакційну суміш потім розбавляли водою та екстрагували дихлорметаном. Органічну фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, осушуючий агент відфільтровували, та фільтрат концентрували на роторному випарнику. Залишок розчиняли в ДМСО та чистили, використовуючи препаративну ВЕРХ (прилад: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100×30 мм; рухома фаза А: вода, рухома фаза В: ацетонітрил, рухома фаза С: 2 % аміаку у воді, рухома фаза D: ацетонітрил/вода (80 % за об'ємом/20 % за об'ємом); загальна швидкість потоку: 80 мл/хв.; кімнатна температура; довжина хвилі 200-400 нм, повне впорскування; градієнтний профіль: рухома фаза А від 0 до 2 хв. 47 мл, рухома фаза В від 0 до 2 хв. 23 мл, рухома фаза А від 2 до 10 хв. від 47 мл до 23 мл та рухома фаза В від 23 мл до 47 мл, 10 до 12 хв. 0 мл рухомої фази А та 70 мл рухомої фази В. Постійна швидкість потоку рухомої фази С та рухомої фази D 5 мл/хв., кожна протягом усього часу перебігу). Фракції, які містять продукт, об'єднували та ліофілізували. Це давало 42,0 мг (чистота 100 %, 25 % від теоретичного) цільової сполуки.

РХ-МС (спосіб 1): R<sub>t</sub>=1,20 хв.; МС (ЕСІпоз.): m/z=556 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.ч.]: 0,911 (0,78), 0,928 (1,72), 0,945 (1,85), 0,963 (0,81), 1,374 (0,78), 1,394 (1,76), 1,414 (1,76), 1,434 (1,28), 1,441 (1,17), 1,454 (2,40), 1,466 (2,42), 1,473 (3,58), 1,486 (2,51), 1,493 (2,58), 1,596 (3,83), 1,731 (2,04), 1,759 (4,07), 1,917 (2,39), 1,935 (3,91), 1,952 (2,04), 2,110 (1,73), 2,126 (3,13), 2,144 (1,58), 2,261 (0,89), 2,274 (1,32), 2,295 (3,70), 2,317 (5,95), 2,336 (3,61), 2,485 (2,03), 2,521 (1,62), 2,564 (2,23), 2,574 (2,41), 2,578 (2,59), 2,587 (3,86), 2,601 (2,66), 2,611 (2,16), 2,701 (2,47), 2,719 (2,29), 2,789 (2,63), 2,804 (2,46), 3,029 (3,08), 3,050 (5,72), 3,070 (3,05), 3,231 (0,68), 3,247 (9,82), 3,258 (11,25), 3,358 (0,88), 3,381 (7,63), 3,389 (5,10), 3,405 (0,86), 3,921 (4,65), 3,943 (4,34), 4,524 (8,79), 4,534 (8,71), 7,823 (16,00), 7,878 (1,95), 7,882 (2,02), 7,897 (3,64), 7,910 (1,95), 7,914 (2,00), 8,458 (7,56), 8,462 (7,46), 8,665 (2,65), 8,674 (5,27), 8,684 (2,62).

Приклад 76

N-[(3-Фторпіридин-4-іл)метил]-2-[(3R)-3-метил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-тіазол-5-карбоксамід



N,N-Діізопропілетиламін (180 мкл, 1,0 ммоль) та пропілфосфоновий ангідрид (86 мкл, 50 % в етилацетаті, 290 мкмоль) додавали до розчину 2-[(3R)-3-метил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-тіазол-5-карбонової кислоти гідрохлориду (100 мг, 262 мкмоль) та 1-(3-фторпіридин-4-іл)метанаміну (36,3 мг, 288 мкмоль) в 5 мл ацетонітрилу, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш потім концентрували на роторному випарнику, та залишок розчиняли в ДМСО, фільтрували та чистили, використовуючи препаративну ВЕРХ (прилад: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100×30 мм; рухома фаза А: вода, рухома фаза В: ацетонітрил, рухома фаза С: 2 % аміаку у воді, рухома фаза D: ацетонітрил/вода (80 % за об'ємом/20 % за об'ємом); загальна швидкість потоку: 80 мл/хв.;

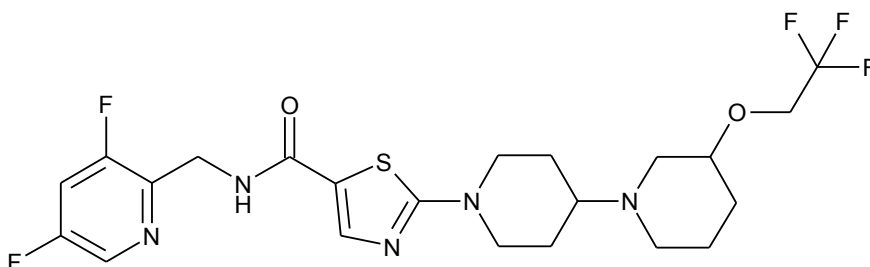
кімнатна температура; довжина хвилі 200-400 нм, повне впорскування; градієнтний профіль: рухома фаза А від 0 до 2 хв. 55 мл, рухома фаза В від 0 до 2 хв. 15 мл, рухома фаза А від 2 до 10 хв. від 55 мл до 31 мл та рухома фаза В від 15 мл до 39 мл, 10 до 12 хв. 0 мл рухомої фази А та 70 мл рухомої фази В. Постійна швидкість потоку рухомої фази С та рухомої фази D 5 мл/хв.,  
 5 кожна протягом усього часу перебігу). Фракції, які містять продукт, об'єднували та ліофілізували. Це давало 21,0 мг (чистота 100 %, 19 % від теоретичного) цільової сполуки.

PX-МС (спосіб 1):  $R_t=0,82$  хв.; МС (ЕСІнег.):  $m/z=416$  [M-H].

$^1\text{H}$ -ЯМР (600 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [м.ч.]: 0,788 (0,58), 0,814 (15,04), 0,825 (16,00), 0,842 (0,70), 1,371 (0,56), 1,392 (1,36), 1,412 (1,46), 1,432 (0,62), 1,473 (2,29), 1,493 (2,88), 1,511 (2,09), 1,568 (1,79), 1,589 (1,42), 1,618 (1,54), 1,640 (1,49), 1,738 (1,72), 1,756 (3,14), 1,773 (4,60), 1,792 (2,86), 2,037 (1,07), 2,056 (2,00), 2,071 (1,12), 2,425 (0,56), 2,520 (1,70), 2,653 (0,50), 2,726 (1,87), 2,738 (3,35), 2,757 (1,60), 3,042 (2,38), 3,059 (4,22), 3,080 (2,39), 3,287 (0,93), 3,937 (3,04), 3,959 (2,92), 4,466 (7,56), 4,476 (7,60), 7,336 (2,33), 7,345 (3,35), 7,355 (2,45), 7,859 (12,63), 8,383 (4,52), 8,391 (4,59), 8,511 (6,60), 8,513 (6,51), 8,819 (1,88), 8,829 (3,81), 8,839 (1,85).

Приклад 77

гас-N-[(3,5-Дифторпіридин-2-іл)метил]-2-[3-(2,2,2-трифторетокси)[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-тіазол-5-карбоксамід



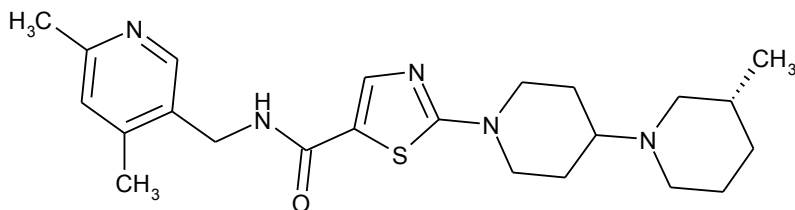
Оцтову кислоту (12 мкл, 210 мкмоль) додавали до розчину N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-2-(4-оксопіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбоксаміду (50,0 мг, 142 мкмоль) та гас-3-(2,2,2-трифторетокси)піперидину (52,0 мг, 284 мкмоль) в 5 мл дихлорметану, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Потім, додавали натрію триацетоксиборгідрид (36,1 мг, 170 мкмоль), та продовжували перемішування суміші при кімнатній температурі. Через 1,5 год., додавали ще натрію триацетоксиборгідрид (36,1 мг, 170 мкмоль), та продовжували перемішування суміші при кімнатній температурі. Через 2 год., додавали нас. розчин  $\text{NaHCO}_3$ , та реакційну суміш екстрагували дихлорметаном. Органічну фазу концентрували на роторному випарнику, та залишок розчиняли в ДМСО та чистили,  
 25 використовуючи препаративну ВЕРХ (прилад: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100×30 мм; рухома фаза А: вода, рухома фаза В: ацетонітрил, рухома фаза С: 2 % аміаку у воді, рухома фаза D: ацетонітрил/вода (80 % за об'ємом/20 % за об'ємом); загальна швидкість потоку: 80 мл/хв.; кімнатна температура; довжина хвилі 200-400 нм, повне впорскування; градієнтний профіль: рухома фаза А від 0 до 2 хв. 55 мл, рухома фаза В від 0 до 2 хв. 15 мл, рухома фаза А від 2 до 10 хв. від 55 мл до 31 мл та рухома фаза В від 15 мл до 39 мл, 10 до 12 хв. 0 мл рухомої фази А та 70 мл рухомої фази В. Постійна швидкість потоку рухомої фази С та рухомої фази D 5 мл/хв., кожна протягом усього часу перебігу). Фракції, які містять продукт, об'єднували та ліофілізували. Це давало 7,00 мг (чистота 100 %, 9 % від теоретичного) цільової сполуки.

PX-МС (спосіб 1):  $R_t=1,06$  хв.; МС (ЕСІпоз.):  $m/z=520$  [M+H] $^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (600 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [м.ч.]: 1,124 (1,34), 1,147 (1,39), 1,160 (0,64), 1,343 (1,36), 1,365 (1,39), 1,475 (1,80), 1,496 (2,67), 1,516 (1,84), 1,637 (1,77), 1,658 (1,46), 1,758 (3,69), 1,777 (3,15), 1,916 (1,56), 2,015 (1,74), 2,032 (2,94), 2,048 (1,77), 2,106 (1,29), 2,120 (2,39), 2,138 (1,28), 2,423 (0,93), 2,565 (2,35), 2,584 (0,93), 2,640 (1,95), 2,652 (2,04), 2,658 (1,76), 2,969 (1,90), 2,981 (1,80), 3,025 (2,41), 3,045 (4,81), 3,065 (2,50), 3,282 (1,41), 3,289 (0,62), 3,345 (1,02), 3,350 (0,92), 3,447 (1,28), 3,455 (1,66), 3,462 (2,19), 3,470 (1,56), 3,478 (1,17), 3,934 (3,16), 3,953 (3,03), 4,042 (1,46), 4,049 (1,60), 4,058 (4,17), 4,065 (4,12), 4,073 (4,05), 4,081 (3,91), 4,096 (1,27), 4,520 (6,74), 4,529 (6,68), 7,828 (16,00), 7,895 (1,76), 7,900 (1,83), 7,915 (2,87), 7,927 (1,78), 7,931 (1,82), 8,465 (6,78), 8,469 (6,85), 8,703 (2,10), 8,712 (4,35), 8,722 (2,21).

Приклад 78

N-[(4,6-Диметилпіридин-3-іл)метил]-2-[(3R)-3-метил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-тіазол-5-карбоксамід



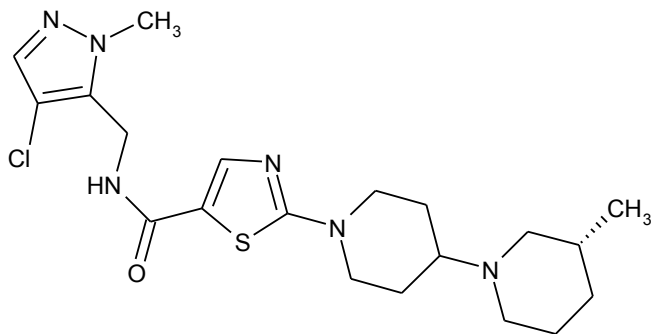
N,N-Діізопропілетиламін (180 мкл, 1,0 ммоль) та пропілфосфоновий ангідрид (86 мкл, 50 % в етилацетаті, 290 мкмоль) додавали до розчину 2-[(3R)-3-метил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-тіазол-5-карбонової кислоти гідрохлориду (100 мг, 262 мкмоль) та 1-(4,6-диметилпіридин-3-іл)метанаміну (39,2 мг, 288 мкмоль) в 5 мл ацетонітрилу, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш потім концентрували на роторному випарнику, та залишок розчиняли в ДМСО, фільтрували та чистили, використовуючи препаративну ВЕРХ (прилад: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100×30 мм; рухома фаза А: вода, рухома фаза В: ацетонітрил, рухома фаза С: 2 % аміаку у воді, рухома фаза D: ацетонітрил/вода (80 % за об'ємом/20 % за об'ємом); загальна швидкість потоку: 80 мл/хв.; кімнатна температура; довжина хвилі 200-400 нм, повне впорскування; градієнтний профіль: рухома фаза А від 0 до 2 хв. 55 мл, рухома фаза В від 0 до 2 хв. 15 мл, рухома фаза А від 2 до 10 хв. від 55 мл до 31 мл та рухома фаза В від 15 мл до 39 мл, 10 до 12 хв. 0 мл рухомої фази А та 70 мл рухомої фази В. Постійна швидкість потоку рухомої фази С та рухомої фази D 5 мл/хв., кожна протягом усього часу перебігу). Фракції, які містять продукт, об'єднували та ліофілізували. Це давало 8,00 мг (чистота 100 %, 7 % від теоретичного) цільової сполуки.

PX-МС (спосіб 1):  $R_t=0,53$  хв.; МС (ESI<sup>neg</sup>):  $m/z=426$  [M-H]<sup>-</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [м.ч.]: -0,149 (0,57), 0,146 (0,57), 0,808 (8,12), 0,825 (8,74), 1,382 (0,62), 1,413 (0,76), 1,422 (0,69), 1,465 (1,17), 1,486 (1,46), 1,494 (1,54), 1,513 (0,97), 1,559 (0,97), 1,601 (0,93), 1,640 (0,67), 1,724 (1,01), 1,751 (2,71), 1,776 (1,44), 1,786 (1,36), 2,023 (0,58), 2,045 (0,99), 2,073 (0,56), 2,263 (16,00), 2,327 (0,71), 2,366 (1,24), 2,386 (15,84), 2,459 (0,67), 2,669 (0,76), 2,674 (0,57), 2,710 (2,03), 2,736 (1,41), 3,013 (1,10), 3,039 (1,91), 3,070 (1,13), 3,294 (2,40), 3,916 (1,56), 3,949 (1,50), 4,352 (3,75), 4,366 (3,82), 7,051 (3,86), 7,802 (8,23), 8,243 (4,42), 8,518 (0,89), 8,532 (1,87), 8,546 (0,89).

Приклад 79

N-[(4-Хлор-1-метил-1Н-піразол-5-іл)метил]-2-[(3R)-3-метил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-тіазол-5-карбоксамід



30,9 мг (0,10 ммоль) 2-[(3R)-3-метил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-тіазол-5-карбонової кислоти, 53,2 мг (0,14 ммоль) НАТУ та 50 мкл 4-метилморфоліну розчиняли в 0,7 мл ДМФ та перемішували при к.т. протягом 30 хв. Розчин потім додавали до 29,2 мг (0,20 ммоль) 1-(4-хлор-1-метил-1Н-піразол-5-іл)метанаміну, який спочатку завантажували в лунку 96-лункового багатотитрувального планшета, та багатотитрувальний планшет герметично закривали та струшували при к.т. протягом ночі. Потім додавали 0,2 мл води, суміш фільтрували, та фільтрат розділяли на його компоненти, використовуючи препаративну РХ-МС використовуючи один з наступних способів:

Преп. способи РХ-МС:

Прилад МС: Waters, ВЕРХ прилад: Waters (колонка Waters X-Bridge C18, 19 мм × 50 мм, 5 мкм, рухома фаза А: вода + 0,375 % аміаку, рухома фаза В: ацетонітрил (ULC) + 0,375 % аміаку з градієнтом; швидкість потоку: 40 мл/хв.; УФ детектування: DAD; 210-400 нм).

або альтернативно:

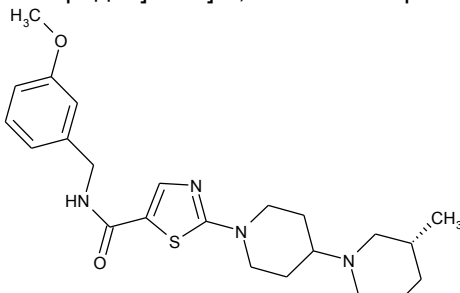
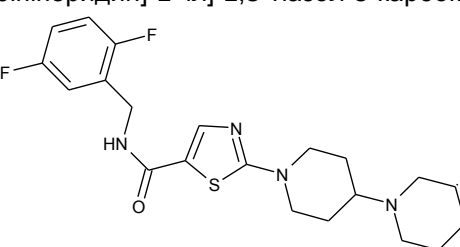
Прилад МС: Waters, ВЕРХ прилад: Waters (колонка Phenomenex Luna 5μ C18(2) 100A, AXIA Tech. 50 × 21,2 мм, рухома фаза А: вода + 0,0375 % мурашиної кислоти, рухома фаза В: ацетонітрил (ULC) + 0,0375 % мурашиної кислоти з градієнтом; швидкість потоку: 40 мл/хв.; УФ детектування: DAD; 210-400 нм).

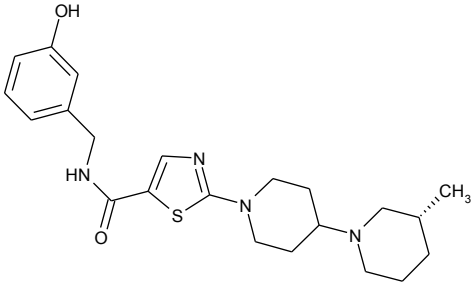
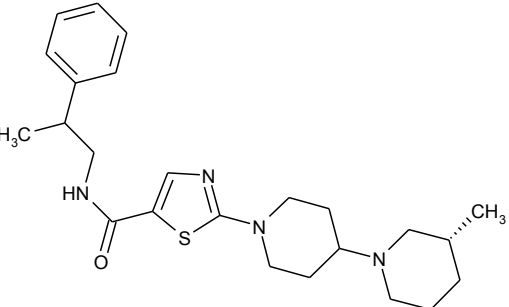
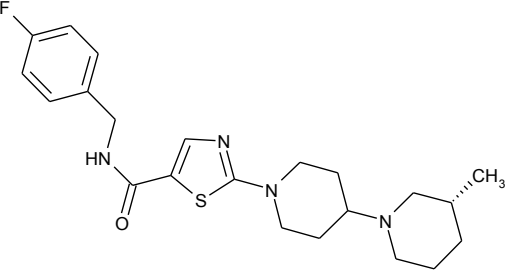
Таким чином, отримували 27,7 мг (63 % від теоретичного, 96 % чистота) названої сполуки.

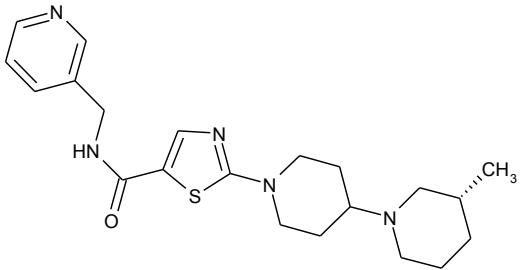
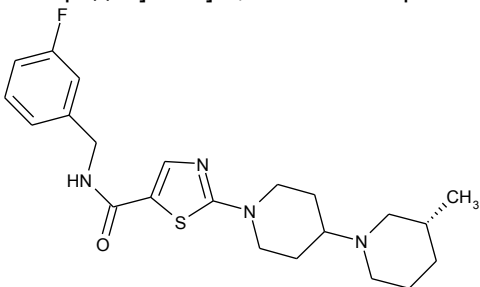
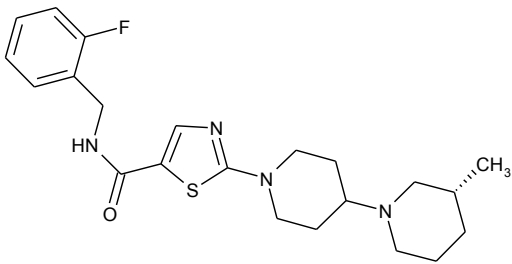
PX-МС (спосіб 6, ЕСІпоз.):  $R_t=0,69$  хв.;  $m/z=437$  (M+H)<sup>+</sup>.

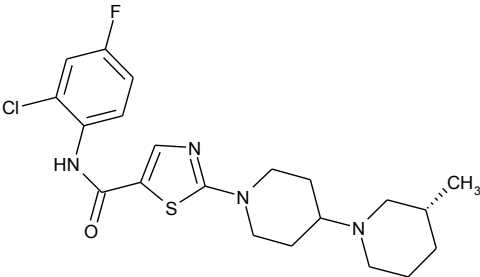
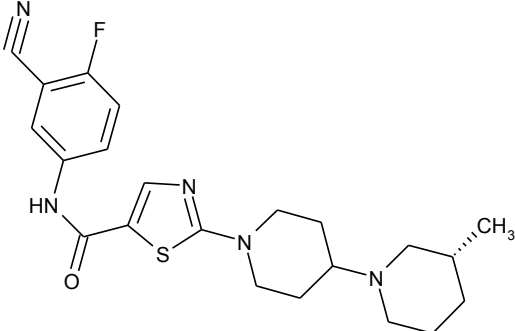
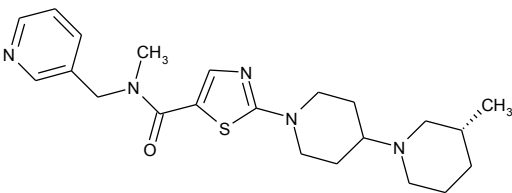
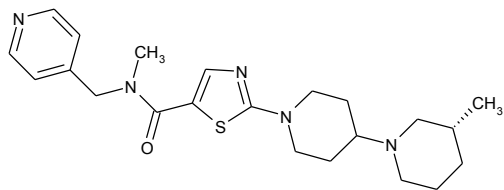
<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ/м.ч.): 0,90 (д, 3H), 1,03-1,15 (м, 1H), 1,60-1,90 (м, 6H), 2,05-2,14 (м, 2H), 2,56-2,65 (м, 1H), 2,80-2,91 (м, 1H), 3,12 (ш. т, 2H), 3,33 (ш. д, 1H), 3,36-3,51 (м, 1H), частково перекривається з H<sub>2</sub>O), 3,82 (с, 3H), 4,08 (ш. д, 2H), 4,45 (д, 2H), 7,49 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 8,68 (т, 1H), 8,96-9,04 (м, 1H).

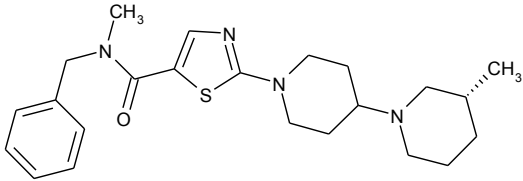
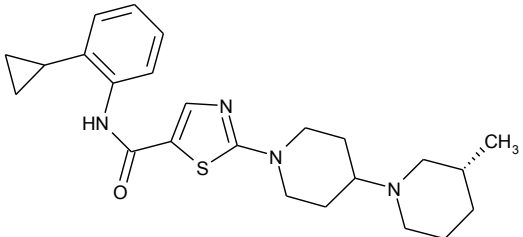
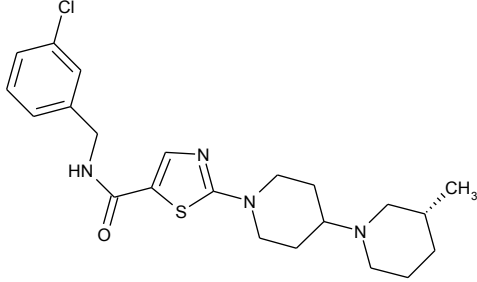
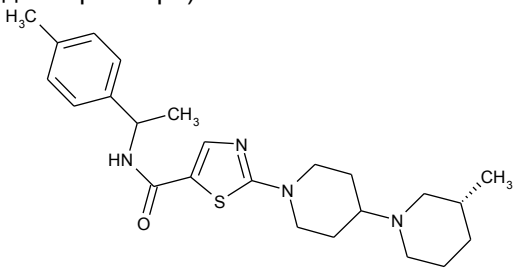
За паралельним способом синтезу за аналогією до приклада 79, отримували наступні сполуки прикладів з 80 до 98 з 2-[(3R)-3-метил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-тіазол-5-карбонової кислоти та відповідного аміну або його солі:

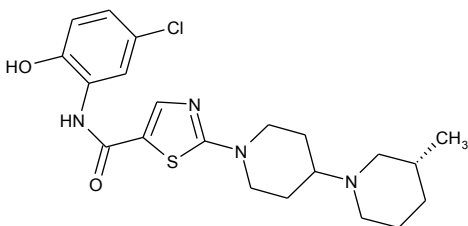
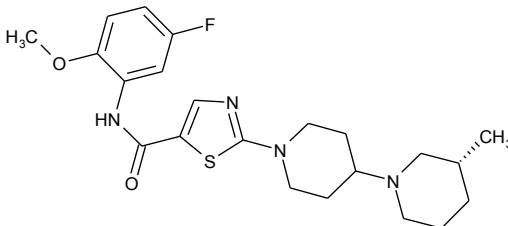
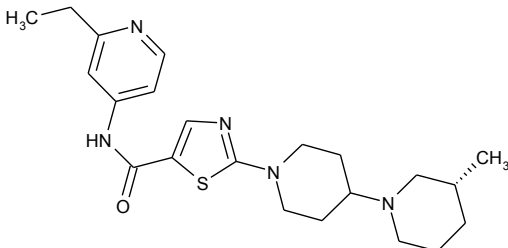
| Приклад | IUPAC Назва/Структура (вихід; чистота)                                                                                                                                                                                          | PX-МС (Спосіб 6)                             |
|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| 80      | <p>N-(3-метоксибензил)-2-[(3R)-3-метил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-тіазол-5-карбоксамід</p>  <p>(66 % від теоретичного; чистота 94 %)</p>    | $R_t=0,73$ хв.; $m/z=429$ (M+H) <sup>+</sup> |
| 81      | <p>N-(2,5-дифторбензил)-2-[(3R)-3-метил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-тіазол-5-карбоксамід</p>  <p>(16 % від теоретичного; чистота 100 %)</p> | $R_t=0,75$ хв.; $m/z=435$ (M+H) <sup>+</sup> |

|    |                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                          |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| 82 | <p>N-(3-гідроксибензил)-2-[(3R)-3-метил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-тіазол-5-карбоксамід</p>  <p>(67 % від теоретичного; чистота 90 %)</p>                          | <p><math>R_t=0,66</math> хв.; <math>m/z=415</math> (M+H)<sup>+</sup></p> |
| 83 | <p>rel-2-[(3R)-3-метил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-N-[(2R)-2-фенілпропіл]-1,3-тіазол-5-карбоксамід (2 діастереомери)</p>  <p>(50 % від теоретичного; чистота 98 %)</p> | <p><math>R_t=0,76</math> хв.; <math>m/z=427</math> (M+H)<sup>+</sup></p> |
| 84 | <p>N-(4-фторбензил)-2-[(3R)-3-метил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-тіазол-5-карбоксамід</p>  <p>(81 % від теоретичного; чистота 99 %)</p>                            | <p><math>R_t=0,73</math> хв.; <math>m/z=417</math> (M+H)<sup>+</sup></p> |

|    |                                                                                                                                                                                                                               |                                                                          |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| 85 | <p>2-[(3R)-3-Метил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-N-(піридин-3-ілметил)-1,3-тіазол-5-карбоксамід</p>  <p>(32 % від теоретичного; чистота 90 %)</p> | <p><math>R_t=0,63</math> хв.; <math>m/z=400</math> (M+H)<sup>+</sup></p> |
| 86 | <p>N-(3-фторбензил)-2-[(3R)-3-метил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-тіазол-5-карбоксамід</p>  <p>(96 % від теоретичного; чистота 91 %)</p>      | <p><math>R_t=0,72</math> хв.; <math>m/z=417</math> (M+H)<sup>+</sup></p> |
| 87 | <p>N-(2-фторбензил)-2-[(3R)-3-метил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-тіазол-5-карбоксамід</p>  <p>(72 % від теоретичного; чистота 93 %)</p>    | <p><math>R_t=0,73</math> хв.; <math>m/z=417</math> (M+H)<sup>+</sup></p> |

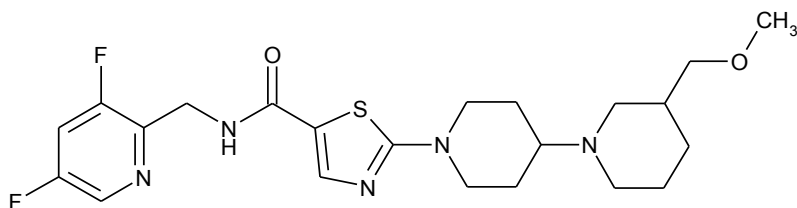
|    |                                                                                                                                                                                                                                         |                                              |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| 88 | <p>N-(2-хлор-4-фторфеніл)-2-[(3R)-3-метил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-тіазол-5-карбоксамід</p>  <p>(10 % від теоретичного; чистота 100 %)</p>         | $R_t=0,76$ хв.; $m/z=437$ (M+H) <sup>+</sup> |
| 89 | <p>N-(3-ціано-4-фторфеніл)-2-[(3R)-3-метил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-тіазол-5-карбоксамід</p>  <p>(14 % від теоретичного; чистота 94 %)</p>         | $R_t=0,77$ хв.; $m/z=428$ (M+H) <sup>+</sup> |
| 90 | <p>N-метил-2-[(3R)-3-метил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-N-(піридин-3-ілметил)-1,3-тіазол-5-карбоксамід</p>  <p>(41 % від теоретичного; чистота 96 %)</p> | $R_t=0,60$ хв.; $m/z=414$ (M+H) <sup>+</sup> |
| 91 | <p>N-метил-2-[(3R)-3-метил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-N-(піридин-4-ілметил)-1,3-тіазол-5-карбоксамід</p>  <p>(47 % від теоретичного; чистота 96 %)</p> | $R_t=0,57$ хв.; $m/z=414$ (M+H) <sup>+</sup> |

|    |                                                                                                                                                                                                                                                               |                                              |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| 92 | <p>N-бензил-N-метил-2-[(3R)-3-метил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-тіазол-5-карбоксамід</p>  <p>(11 % від теоретичного; чистота 100 %)</p>                                     | $R_t=0,75$ хв.; $m/z=413$ (M+H) <sup>+</sup> |
| 93 | <p>N-(2-циклопропілфеніл)-2-[(3R)-3-метил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-тіазол-5-карбоксамід</p>  <p>(6 % від теоретичного; чистота 100 %)</p>                                | $R_t=0,87$ хв.; $m/z=425$ (M+H) <sup>+</sup> |
| 94 | <p>N-(3-хлорбензил)-2-[(3R)-3-метил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-тіазол-5-карбоксамід</p>  <p>(35 % від теоретичного; чистота 98 %)</p>                                    | $R_t=0,85$ хв.; $m/z=433$ (M+H) <sup>+</sup> |
| 95 | <p>rel-2-[(3R)-3-метил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-N-[(1R)-1-(4-метилфеніл)етил]-1,3-тіазол-5-карбоксамід (2 діастереомери)</p>  <p>(12 % від теоретичного; чистота 99 %)</p> | $R_t=0,87$ хв.; $m/z=427$ (M+H) <sup>+</sup> |

|    |                                                                                                                                                                                                                                    |                                              |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| 96 | <p>N-(5-хлор-2-гідроксифеніл)-2-[(3R)-3-метил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-тіазол-5-карбоксамід</p>  <p>(12 % від теоретичного; чистота 96 %)</p> | $R_t=0,85$ хв.; $m/z=435$ (M+H) <sup>+</sup> |
| 97 | <p>N-(5-фтор-2-метоксифеніл)-2-[(3R)-3-метил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-тіазол-5-карбоксамід</p>  <p>(22 % від теоретичного; чистота 97 %)</p>  | $R_t=0,87$ хв.; $m/z=433$ (M+H) <sup>+</sup> |
| 98 | <p>N-(2-етилпіридин-4-іл)-2-[(3R)-3-метил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-тіазол-5-карбоксамід</p>  <p>(4 % від теоретичного; чистота 91 %)</p>     | $R_t=0,65$ хв.; $m/z=414$ (M+H) <sup>+</sup> |

## Приклад 99

ent-N-[(3,5-Дифторпіридин-2-іл)метил]-2-[3-(метоксиметил)[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-тіазол-5-карбоксамід (енантіомер 1)



45 мг гас-N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-2-[3-(метоксиметил)[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-тіазол-5-карбоксаміду розділяли на енантіомери, використовуючи хіральну ВЕРХ (препаративна ВЕРХ: колонка Daicel® Chiralpak IG, 5 мкм, 250 × 20 мм; рухома фаза: 100 % етанол + 0,2 % діетиламіну; швидкість потоку 15 мл/хв.; температурі 55 °С, детектування: 220 нм). Збирали енантіомер, який має час утримання 10,838 хв. (ВЕРХ: колонка Daicel® Chiralpak IE 5 мкм, швидкість потоку 1 мл/хв.; рухома фаза: 100 % етанол + 0,2 % діетиламіну; температура: 60 °С; детектування: 220 нм). Видалення розчинників давало 23 мг (99 % е.н.) названої сполуки.

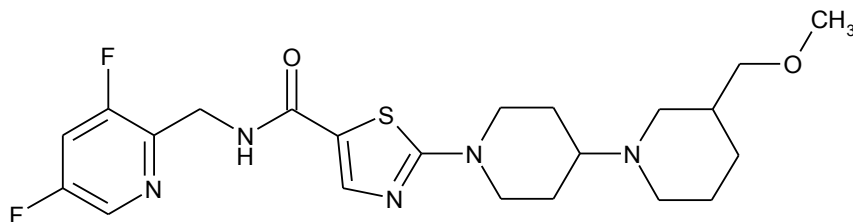
PX-МС (спосіб 1):  $R_t=0,89$  хв.; МС (ЕСІпоз.):  $m/z=466$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [м.ч.]: 0,911 (0,66), 0,927 (0,72), 1,392 (0,58), 1,410 (0,63), 1,436 (0,52), 1,457 (1,21), 1,477 (1,28), 1,497 (0,51), 1,582 (1,53), 1,598 (1,39), 1,719 (0,66), 1,758 (1,52), 1,778 (1,33), 1,887 (0,89), 1,904 (1,48), 1,921 (0,77), 2,097 (0,59), 2,114 (1,12), 2,132 (0,59), 2,707 (0,80), 2,726 (0,79), 2,796 (0,89), 2,809 (0,83), 3,026 (1,13), 3,044 (2,13), 3,065 (1,14), 3,136 (0,55), 3,151 (1,82), 3,164 (3,39), 3,173 (1,89), 3,189 (0,57), 3,203 (16,00), 3,919 (1,63), 3,941 (1,53),

4,522 (2,97), 4,531 (2,96), 7,822 (5,28), 7,879 (0,69), 7,897 (1,23), 7,910 (0,69), 8,459 (2,58), 8,462 (2,46), 8,663 (0,90), 8,673 (1,76), 8,682 (0,91).

Приклад 100

ent-N-[(3,5-Дифторпіридин-2-іл)метил]-2-[3-(метоксиметил)[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-тіазол-5-карбоксамід (енантіомер 2)



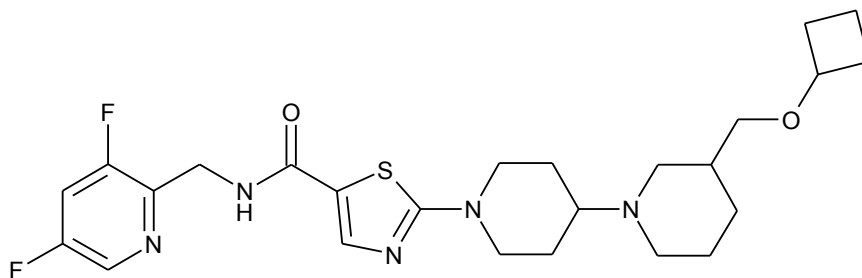
45 мг рас-N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-2-[3-(метоксиметил)[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-тіазол-5-карбоксаміду розділяли на енантіомери, використовуючи хіральну ВЕРХ (препаративна ВЕРХ: колонка Daicel® Chiralpak IG, 5 мкм, 250 × 20 мм; рухома фаза: 100 % етанол + 0,2 % діетиламіну; швидкість потоку 15 мл/хв.; температурі 55 °С, детектування: 220 нм). Збирали енантіомер, який має час утримання 11,879 хв. (ВЕРХ: колонка Daicel® Chiralpak IE 5 мкм, швидкість потоку 1 мл/хв.; рухома фаза: 100 % етанол + 0,2 % діетиламіну; температура: 60 °С; детектування: 220 нм). Видалення розчинників давало 19 мг (99 % е.н.) названої сполуки.

РХ-МС (спосіб 1):  $R_t=0,87$  хв.; МС (ЕСІпоз.):  $m/z=466$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (600 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [м.ч.]: 0,912 (0,54), 0,927 (0,59), 1,393 (0,47), 1,411 (0,49), 1,437 (0,45), 1,458 (0,99), 1,469 (0,70), 1,478 (1,03), 1,497 (0,43), 1,582 (1,26), 1,599 (1,14), 1,720 (0,53), 1,759 (1,25), 1,778 (1,08), 1,887 (0,77), 1,904 (1,24), 1,921 (0,65), 2,098 (0,48), 2,113 (0,90), 2,132 (0,48), 2,521 (0,54), 2,708 (0,69), 2,725 (0,65), 2,795 (0,72), 2,809 (0,70), 3,027 (0,95), 3,044 (1,74), 3,065 (0,96), 3,136 (0,52), 3,151 (1,62), 3,164 (3,04), 3,173 (1,73), 3,179 (0,62), 3,189 (0,51), 3,203 (16,00), 3,920 (1,30), 3,942 (1,23), 4,523 (2,44), 4,532 (2,44), 7,822 (5,22), 7,878 (0,60), 7,882 (0,63), 7,897 (1,01), 7,910 (0,61), 7,914 (0,60), 8,459 (2,33), 8,462 (2,25), 8,664 (0,75), 8,673 (1,50), 8,683 (0,73).

Приклад 101

ent-2-[3-[(Циклобутилокси)метил][1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-5-карбоксамід (енантіомер 1)



28 мг рас-2-[3-[(циклобутилокси)метил][1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-5-карбоксаміду розділяли на енантіомери, використовуючи хіральну ВЕРХ (препаративна ВЕРХ: колонка Daicel® Chiralpak IG, 5 мкм, 250 × 20 мм; рухома фаза: 100 % етанол + 0,2 % діетиламіну; швидкість потоку 15 мл/хв.; температурі 35 °С, детектування: 220 нм). Збирали енантіомер, який має час утримання 13,192 хв. (ВЕРХ: колонка Daicel® Chiralpak IG 5 мкм, швидкість потоку 1 мл/хв.; рухома фаза: 100 % етанол + 0,2 % діетиламіну; температура: 40 °С; детектування: 220 нм). Видалення розчинників давало 11 мг (99 % е.н.) названої сполуки.

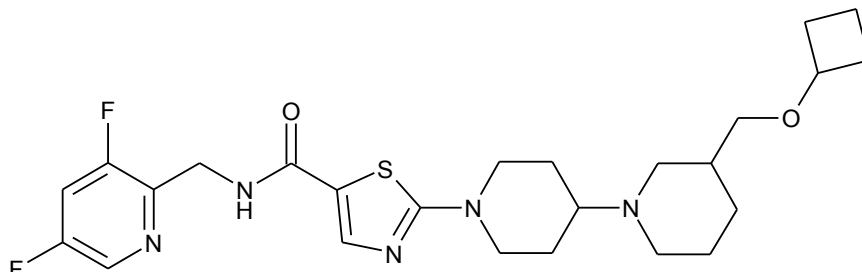
РХ-МС (спосіб 4):  $R_t=0,61$  хв.; МС (ЕСІпоз.):  $m/z=506$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (600 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [м.ч.]: 0,890 (0,70), 0,905 (1,48), 0,923 (1,66), 0,941 (0,75), 1,236 (0,70), 1,365 (0,68), 1,384 (1,52), 1,391 (1,55), 1,405 (2,41), 1,409 (2,43), 1,422 (3,30), 1,426 (2,37), 1,436 (2,51), 1,439 (3,65), 1,453 (3,11), 1,457 (3,28), 1,469 (3,44), 1,477 (2,22), 1,488 (2,22), 1,576 (3,79), 1,592 (5,01), 1,608 (3,25), 1,626 (1,13), 1,661 (1,66), 1,736 (0,87), 1,757 (5,34), 1,765 (5,46), 1,772 (5,55), 1,779 (5,30), 1,809 (0,51), 1,892 (2,15), 1,909 (3,40), 1,926 (1,85), 2,088 (1,66), 2,092 (2,09), 2,105 (5,13), 2,120 (5,86), 2,132 (1,97), 2,136 (2,23), 2,421 (0,40), 2,523 (1,40), 2,693

(2,11), 2,711 (1,92), 2,788 (2,15), 2,803 (2,11), 3,027 (2,76), 3,045 (5,15), 3,065 (2,86), 3,077 (1,68), 3,093 (4,48), 3,106 (7,14), 3,117 (4,69), 3,123 (1,81), 3,132 (1,31), 3,260 (0,75), 3,797 (0,82), 3,810 (2,77), 3,822 (3,96), 3,834 (2,63), 3,846 (0,73), 3,924 (4,03), 3,945 (3,80), 4,523 (7,43), 4,532 (7,38), 7,822 (16,00), 7,878 (1,81), 7,882 (1,92), 7,897 (3,16), 7,910 (1,88), 7,913 (1,87), 8,458 (7,01), 8,462 (6,89), 8,664 (2,34), 8,673 (4,66), 8,683 (2,34).

Приклад 102

ent-2-{3-[(Циклобутилокси)метил][1,4'-біпіперидин]-1'-іл}-N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-5-карбоксамід (енантіомер 2)



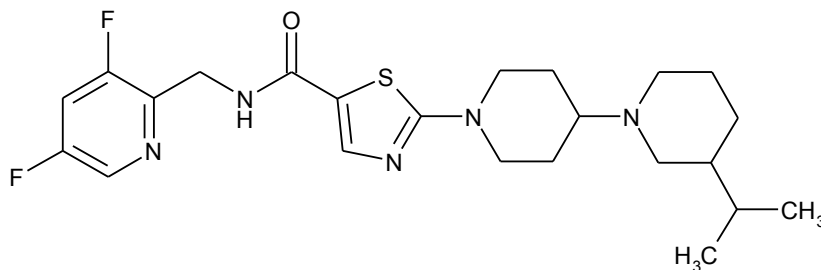
28 мг rac-2-{3-[(циклобутилокси)метил][1,4'-біпіперидин]-1'-іл}-N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-5-карбоксамід розділяли на енантіомери, використовуючи хіральну ВЕРХ (препаративна ВЕРХ: колонка Daicel® Chiralpak IG, 5 мкм, 250 × 20 мм; рухома фаза: 100 % етанол + 0,2 % діетиламіну; швидкість потоку 15 мл/хв.; температурі 35 °С, детектування: 220 нм). Збирали енантіомер, який має час утримання 15,649 хв. (ВЕРХ: колонка Daicel® Chiralpak IG 5 мкм, швидкість потоку 1 мл/хв.; рухома фаза: 100 % етанол + 0,2 % діетиламіну; температура: 40 °С; детектування: 220 нм). Видалення розчинників давало 15 мг (99 % е.н.) названої сполуки.

РХ-МС (спосіб 4):  $R_t=0,61$  хв.; МС (ЕСІпоз.):  $m/z=506$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (600 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  [м.ч.]: 0,892 (0,70), 0,911 (1,47), 0,925 (1,61), 0,944 (0,75), 1,181 (0,58), 1,236 (0,75), 1,393 (1,83), 1,406 (2,67), 1,410 (2,79), 1,423 (3,49), 1,427 (2,71), 1,437 (2,88), 1,441 (3,93), 1,454 (3,44), 1,458 (3,62), 1,471 (3,83), 1,479 (2,52), 1,490 (2,38), 1,578 (4,21), 1,593 (5,37), 1,609 (3,64), 1,627 (1,42), 1,664 (1,80), 1,737 (1,27), 1,758 (5,60), 1,766 (5,97), 1,773 (5,87), 1,781 (5,68), 1,810 (0,82), 1,898 (1,60), 1,915 (2,56), 1,931 (1,34), 2,089 (2,00), 2,093 (2,40), 2,107 (5,04), 2,111 (4,26), 2,117 (4,59), 2,122 (4,87), 2,136 (2,03), 2,423 (0,43), 2,572 (0,60), 2,697 (1,87), 2,716 (1,71), 2,793 (2,04), 2,808 (1,91), 3,028 (2,85), 3,046 (5,10), 3,066 (3,05), 3,078 (2,04), 3,094 (4,70), 3,108 (6,61), 3,118 (4,75), 3,124 (2,06), 3,134 (1,53), 3,798 (0,78), 3,811 (2,64), 3,822 (3,74), 3,835 (2,51), 3,847 (0,68), 3,926 (3,99), 3,947 (3,69), 4,524 (7,26), 4,533 (7,00), 7,824 (16,00), 7,878 (2,01), 7,882 (2,03), 7,895 (2,96), 7,898 (2,98), 7,910 (1,94), 7,914 (1,86), 8,459 (7,08), 8,463 (6,55), 8,665 (2,41), 8,675 (4,52), 8,684 (2,21).

Приклад 103

rac-N-[(3,5-Дифторпіридин-2-іл)метил]-2-(3-ізопропіл[1,4'-біпіперидин]-1'-іл)-1,3-тіазол-5-карбоксамід



N,N-Діізопропілетиламін (49 мкл, 280 мкмоль) та оцтову кислоту (9,7 мкл, 170 мкмоль) додавали послідовно до розчину N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-2-(4-оксопіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбоксаміду (50,0 мг, 142 мкмоль) та rac-3-ізопропілпіперидину (36,1 мг, 284 мкмоль) в 3 мл дихлорметану, та суміш перемішували при кімнатній температура: 6 год. Потім, додавали натрію триацетоксиборгідрид (45,1 мг, 213 мкмоль), та продовжували перемішування суміші при кімнатній температурі. Через 15 год., додавали нас. розчин  $\text{NaHCO}_3$ , та реакційну суміш екстрагували дихлорметаном. Органічну фазу концентрували на роторному випарнику, та

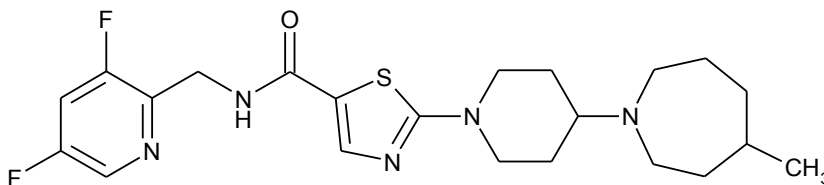
залишок розчиняли в ДМСО та чистили, використовуючи препаративну ВЕРХ (прилад: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100×30 мм. Рухома фаза А: вода, рухома фаза В: ацетонітрил, рухома фаза С: 2 % аміаку у воді, рухома фаза D: ацетонітрил/вода (80 % за об'ємом/20 % за об'ємом) загальна швидкість потоку: 80 мл/хв.; кімнатна температура; довжина хвилі 200-400 нм, повне впорскування. Градієнтний профіль: рухома фаза А від 0 до 2 хв. 47 мл, рухома фаза В від 0 до 2 хв. 23 мл, рухома фаза А від 2 до 10 хв. від 47 мл до 23 мл та рухома фаза В від 23 мл до 47 мл, 10 до 12 хв. 0 мл рухомої фази А та 70 мл рухомої фази В. Постійна швидкість потоку рухомої фази С та рухомої фази D 5 мл/хв., кожна протягом усього часу перебігу). Фракції, які містять продукт, об'єднували та ліофілізували. Це давало 23,0 мг (100 % чистота, 35 % від теоретичного) названої сполуки.

РХ-МС (спосіб 5):  $R_t=1,85$  хв.; МС (ЕСІпоз.):  $m/z=464$   $[M+H]^+$ .

$^1H$ -ЯМР (600 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [м.ч.]: 0,837 (14,82), 0,843 (15,99), 0,848 (16,00), 0,854 (15,31), 0,877 (1,10), 0,883 (1,12), 0,897 (1,16), 0,903 (1,14), 0,917 (0,49), 0,923 (0,43), 1,160 (0,54), 1,171 (0,93), 1,177 (1,09), 1,183 (0,97), 1,188 (1,09), 1,195 (0,85), 1,206 (0,49), 1,334 (0,44), 1,354 (1,17), 1,375 (1,58), 1,387 (1,58), 1,398 (2,24), 1,409 (1,94), 1,420 (1,12), 1,441 (0,42), 1,448 (0,49), 1,461 (1,12), 1,467 (1,32), 1,486 (1,96), 1,506 (1,42), 1,525 (0,55), 1,533 (0,43), 1,600 (1,43), 1,606 (1,16), 1,616 (0,92), 1,622 (1,22), 1,627 (0,94), 1,647 (1,19), 1,668 (1,14), 1,765 (1,59), 1,778 (2,27), 1,792 (1,35), 1,866 (1,66), 1,883 (3,02), 1,901 (1,55), 2,024 (1,02), 2,038 (1,80), 2,042 (1,78), 2,057 (1,01), 2,524 (1,03), 2,733 (1,42), 2,751 (1,37), 2,770 (1,47), 2,786 (1,40), 3,020 (1,59), 3,026 (1,23), 3,041 (2,88), 3,057 (1,18), 3,063 (1,59), 3,931 (2,24), 3,948 (2,14), 4,523 (4,92), 4,532 (4,94), 7,821 (13,40), 7,879 (1,40), 7,883 (1,52), 7,895 (2,03), 7,898 (2,11), 7,910 (1,43), 7,914 (1,50), 8,459 (5,28), 8,462 (5,28), 8,662 (1,61), 8,672 (3,25), 8,681 (1,63).

Приклад 104

ent-N-[(3,5-Дифторпіридин-2-іл)метил]-2-[4-(4-метилазепан-1-іл)піперидин-1-іл]-1,3-тіазол-5-карбоксамід (енантіомер 1)



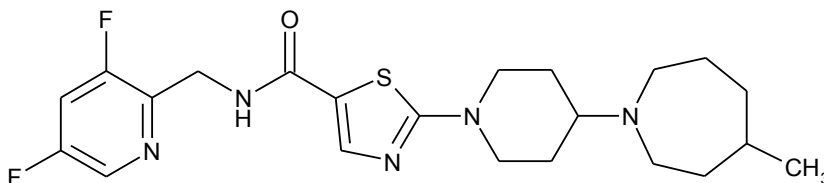
33 мг рас-N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-2-[4-(4-метилазепан-1-іл)піперидин-1-іл]-1,3-тіазол-5-карбоксамід розділяли на енантіомери, використовуючи хіральну ВЕРХ (препаративна ВЕРХ: колонка Daicel® Chiralpak AY-H, 5 мкм, 250 × 20 мм; рухома фаза: 70 % н-гептан, рухома фаза В: 30 % етанол + 0,2 % діетиламіну в В; швидкість потоку 15 мл/хв.; температура: 60 °С, детектування: 220 нм). Збирали енантіомер, який має час утримання 10,241 хв. (ВЕРХ: колонка Daicel® Chiralpak AY-H 5 мкм, швидкість потоку 1 мл/хв.; рухома фаза А: 70 % н-гептан, рухома фаза В: 30 % етанол + 0,2 % діетиламіну в В; температура: 60 °С; детектування: 220 нм). Видалення розчинників давало 15 мг (99 % е.н.) названої сполуки.

РХ-МС (спосіб 1):  $R_t=0,98$  хв.; МС (ЕСІпоз.):  $m/z=450$   $[M+H]^+$ .

$^1H$ -ЯМР (600 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [м.ч.]: 0,876 (16,00), 0,887 (15,94), 1,181 (1,40), 1,200 (1,81), 1,223 (2,27), 1,240 (2,37), 1,257 (1,01), 1,446 (2,85), 1,460 (3,55), 1,479 (2,38), 1,572 (1,57), 1,595 (1,81), 1,613 (1,45), 1,619 (1,81), 1,642 (3,31), 1,648 (3,08), 1,655 (2,78), 1,756 (2,90), 2,422 (0,41), 2,611 (1,54), 2,668 (2,96), 3,023 (2,75), 3,040 (5,00), 3,061 (2,82), 3,926 (3,42), 3,946 (3,24), 4,523 (7,45), 4,532 (7,44), 7,820 (14,18), 7,879 (1,77), 7,882 (1,83), 7,895 (3,04), 7,910 (1,83), 7,914 (1,85), 8,458 (6,84), 8,462 (6,66), 8,663 (2,10), 8,672 (4,24), 8,682 (2,21).

Приклад 105

ent-N-[(3,5-Дифторпіридин-2-іл)метил]-2-[4-(4-метилазепан-1-іл)піперидин-1-іл]-1,3-тіазол-5-карбоксамід (енантіомер 2)



33 мг рас-N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-2-[4-(4-метилазепан-1-іл)піперидин-1-іл]-1,3-

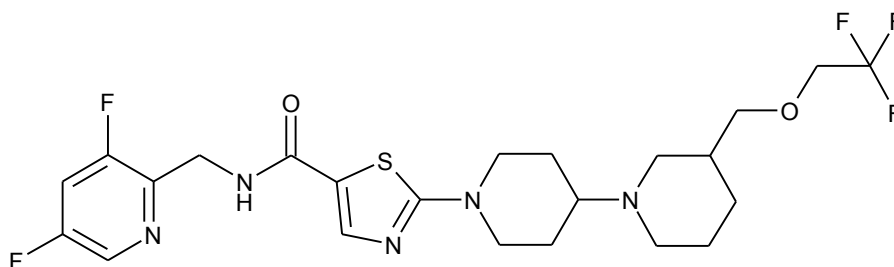
тіазол-5-карбоксаміду розділяли на енантіомери, використовуючи хіральну ВЕРХ (препаративна ВЕРХ: колонка Daicel® Chiralpak AY-H, 5 мкм, 250 × 20 мм; рухома фаза: 70 % н-гептан, рухома фаза В: 30 % етанол + 0,2 % діетиламіну в В; швидкість потоку 15 мл/хв.; температура: 60 °С, детектування: 220 нм). Збирали енантіомер, який має час утримання 10,783 хв. (ВЕРХ: колонка Daicel® Chiralpak AY-H 5 мкм, швидкість потоку 1 мл/хв.; рухома фаза А: 70 % н-гептан, рухома фаза В: 30 % етанол + 0,2 % діетиламіну в В; температура: 60 °С; детектування: 220 нм). Видалення розчинників давало 16 мг (99 % е.н.) названої сполуки.

РХ-МС (спосіб 1):  $R_t=0,98$  хв.; МС (ЕСІпоз.):  $m/z=450$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (600 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [м.ч.]: 0,876 (15,76), 0,887 (16,00), 1,181 (1,39), 1,201 (1,73), 1,223 (2,16), 1,240 (2,40), 1,257 (1,05), 1,444 (2,79), 1,458 (3,56), 1,477 (2,43), 1,572 (1,52), 1,596 (1,76), 1,641 (3,34), 1,647 (3,12), 1,655 (2,79), 1,754 (3,00), 2,610 (1,55), 2,664 (3,12), 3,023 (2,70), 3,040 (4,97), 3,060 (2,82), 3,258 (0,86), 3,324 (0,78), 3,924 (3,44), 3,944 (3,25), 4,522 (7,39), 4,531 (7,46), 7,819 (14,10), 7,879 (1,72), 7,882 (1,79), 7,895 (3,01), 7,910 (1,67), 7,914 (1,76), 8,458 (6,66), 8,462 (6,47), 8,663 (2,16), 8,672 (4,25), 8,682 (2,15).

Приклад 106

ent-N-[(3,5-Дифторпіридин-2-іл)метил]-2-{3-[(2,2,2-трифторетокси)метил][1,4'-біпіперидин]-1'-іл}-1,3-тіазол-5-карбоксамід (енантіомер 1)



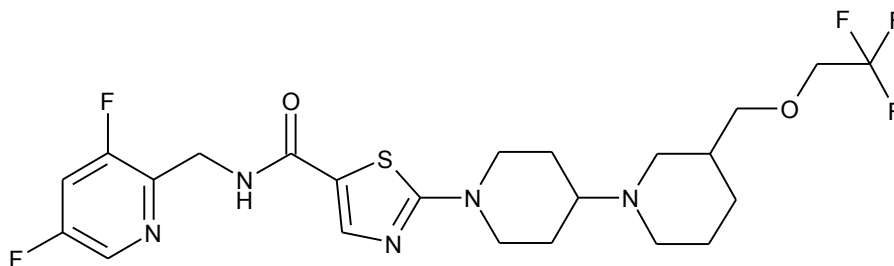
53 мг rac-N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-2-{3-[(2,2,2-трифторетокси)метил][1,4'-біпіперидин]-1'-іл}-1,3-тіазол-5-карбоксаміду розділяли на енантіомери, використовуючи хіральну ВЕРХ (препаративна ВЕРХ: колонка Daicel® Chiralpak AY-H, 5 мкм, 250 × 20 мм; рухома фаза А: 55 % н-гептан, рухома фаза В: 45 % етанол + 0,2 % діетиламіну в В; швидкість потоку 15 мл/хв.; температура: 60 °С, детектування: 220 нм). Збирали енантіомер, який має час утримання 5,622 хв. (ВЕРХ: колонка Daicel® Chiralpak AY-H 5 мкм, швидкість потоку 1 мл/хв.; рухома фаза А: 50 % н-гептан, рухома фаза В: 50 % етанол + 0,2 % діетиламіну в В; температурі 70 °С; детектування: 220 нм). Видалення розчинників давало 27 мг (99 % е.н.) названої сполуки.

РХ-МС (спосіб 1):  $R_t=1,09$  хв.; МС (ЕСІпоз.):  $m/z=534$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (600 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [м.ч.]: 0,957 (1,60), 0,972 (1,65), 0,991 (0,73), 1,405 (1,42), 1,422 (1,56), 1,433 (1,26), 1,453 (2,17), 1,474 (3,10), 1,493 (2,23), 1,591 (3,88), 1,609 (3,56), 1,771 (4,73), 1,974 (1,76), 2,155 (1,88), 2,697 (1,60), 2,780 (1,80), 2,796 (1,72), 3,030 (2,88), 3,051 (5,58), 3,071 (2,93), 3,322 (0,44), 3,426 (0,55), 3,443 (8,06), 3,454 (9,47), 3,926 (4,21), 3,948 (4,04), 3,977 (3,49), 3,993 (10,05), 4,008 (9,84), 4,024 (3,21), 4,524 (8,20), 4,533 (8,19), 7,823 (16,00), 7,879 (1,88), 7,882 (2,06), 7,898 (3,42), 7,910 (1,91), 7,914 (2,03), 8,458 (7,35), 8,462 (7,51), 8,667 (2,44), 8,676 (4,94), 8,685 (2,45).

Приклад 107

ent-N-[(3,5-Дифторпіридин-2-іл)метил]-2-{3-[(2,2,2-трифторетокси)метил][1,4'-біпіперидин]-1'-іл}-1,3-тіазол-5-карбоксамід (енантіомер 2)



53 мг rac-N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-2-{3-[(2,2,2-трифторетокси)метил][1,4'-

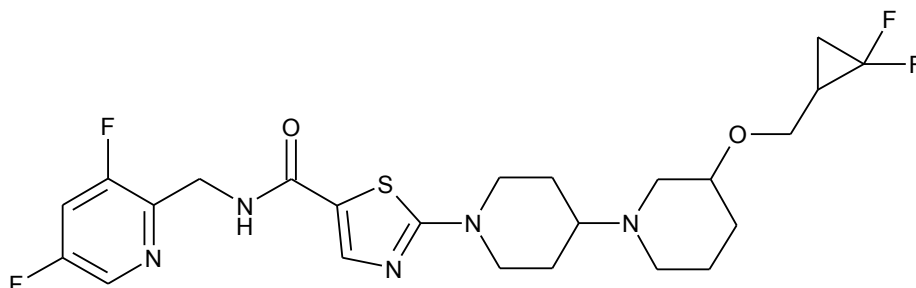
біпіперидин]-1'-іл]-1,3-тіазол-5-карбоксаміду розділяли на енантіомери, використовуючи хіральну ВЕРХ (препаративна ВЕРХ: колонка Daicel® Chiralpak AY-H, 5 мкм, 250 × 20 мм; рухома фаза А: 55 % н-гептан, рухома фаза В: 45 % етанол + 0,2 % діетиламіну в В; швидкість потоку 15 мл/хв.; температура: 60 °С, детектування: 220 нм). Збирали енантіомер, який має час утримання 6,301 хв. (ВЕРХ: колонка Daicel® Chiralpak AY-H 5 мкм, швидкість потоку 1 мл/хв.; рухома фаза А: 50 % н-гептан, рухома фаза В: 50 % етанол + 0,2 % діетиламіну в В; температурі 70 °С; детектування: 220 нм). Видалення розчинників давало 25 мг (99 % е.н.) названої сполуки.

РХ-МС (спосіб 1):  $R_t=1,08$  хв.; МС (ЕСІпоз.):  $m/z=534$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (600 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  [м.ч.]: 0,956 (1,27), 0,972 (1,33), 1,403 (1,14), 1,422 (1,29), 1,433 (1,11), 1,453 (1,79), 1,473 (2,52), 1,493 (1,88), 1,592 (3,06), 1,608 (2,89), 1,770 (3,84), 1,973 (1,45), 2,154 (1,54), 2,693 (1,28), 2,780 (1,42), 2,794 (1,42), 3,030 (2,30), 3,050 (4,43), 3,071 (2,43), 3,426 (0,52), 3,443 (6,29), 3,454 (7,83), 3,926 (3,34), 3,947 (3,28), 3,977 (3,35), 3,992 (9,35), 4,008 (9,05), 4,024 (3,07), 4,524 (6,38), 4,532 (6,45), 7,823 (16,00), 7,878 (1,79), 7,882 (1,93), 7,895 (2,60), 7,897 (2,76), 7,910 (1,89), 7,914 (1,90), 8,458 (6,68), 8,462 (6,64), 8,666 (2,02), 8,676 (4,13), 8,685 (2,11).

Приклад 108

diamix-2-{3-[(2,2-Дифторциклопропіл)метокси][1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-5-карбоксамід



N,N-Діізопропілетиламін (200 мкл, 1,1 ммоль) додавали до розчину diamix-3-[(2,2-дифторциклопропіл)метокси]піперидину сульфату гідрохлориду (185 мг, 568 мкмоль) в 5 мл дихлорметану, та суміш перемішували протягом 5 хв., після чого до суміші додавали N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-2-(4-оксопіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбоксамід (100 мг, 284 мкмоль) та оцтову кислоту (19 мкл, 340 мкмоль). Суміш потім перемішували при кімнатній температурі. Через 3 год., до суміші додавали натрію триацетоксиборгідрид (90,2 мг, 426 мкмоль), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Додавали нас. розчин  $\text{NaHCO}_3$ , та реакційну суміш екстрагували дихлорметаном. Органічну фазу промивали водою та сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Осушуючий агент відфільтровували, та фільтрат концентрували. Залишок розчиняли в  $\text{DMCO}$  та чистили, використовуючи препаративну ВЕРХ (прилад: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100×30 мм. Рухома фаза А: вода, рухома фаза В: ацетонітрил, рухома фаза С: 2 % аміаку у воді, рухома фаза D: ацетонітрил/вода (80 % за об'ємом/20 % за об'ємом) загальна швидкість потоку: 80 мл/хв.; кімнатна температура; довжина хвилі 200-400 нм, повне впорскування. Градієнтний профіль: рухома фаза А від 0 до 2 хв. 55 мл, рухома фаза В від 0 до 2 хв. 15 мл, рухома фаза А від 2 до 10 хв. від 55 мл до 31 мл та рухома фаза В від 15 мл до 39 мл, 10 до 12 хв. 0 мл рухомої фази А та 70 мл рухомої фази В. Постійна швидкість потоку рухомої фази С та рухомої фази D 5 мл/хв., кожна протягом усього часу перебігу). Фракції, які містять продукт, об'єднували та концентрували, та залишок сушили у високому вакуумі. Це давало 10,0 мг (чистота 100 %, 7 % від теоретичного) цільової сполуки.

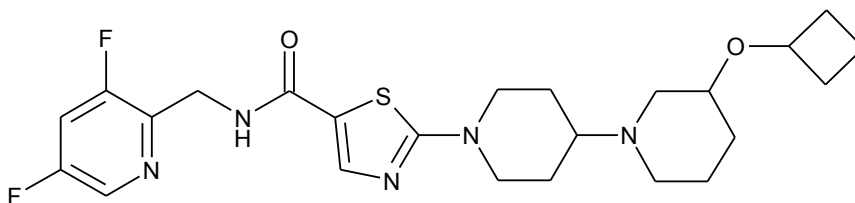
РХ-МС (спосіб 1):  $R_t=1,05$  хв.; МС (ЕСІпоз.):  $m/z=528$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (600 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  [м.ч.]: 1,074 (1,61), 1,091 (1,50), 1,237 (1,72), 1,251 (1,61), 1,348 (1,50), 1,367 (1,61), 1,488 (2,47), 1,548 (1,93), 1,556 (1,40), 1,568 (1,83), 1,623 (1,83), 1,764 (3,97), 1,783 (3,54), 1,907 (2,58), 1,963 (1,61), 1,982 (2,79), 1,997 (1,61), 2,098 (1,83), 2,383 (0,97), 2,422 (1,29), 2,566 (1,40), 2,611 (0,86), 2,651 (2,79), 2,942 (2,04), 2,956 (1,93), 3,023 (2,79), 3,043 (5,26), 3,063 (2,79), 3,254 (1,40), 3,260 (0,64), 3,315 (3,76), 3,322 (3,97), 3,375 (1,07), 3,391 (2,58), 3,406 (2,79), 3,423 (1,40), 3,570 (2,04), 3,581 (1,93), 3,928 (3,65), 3,950 (3,44), 4,524 (7,73), 4,532 (7,84), 7,822 (16,00), 7,879 (1,93), 7,883 (2,15), 7,897 (3,22), 7,910 (2,04), 7,914 (2,04), 8,459 (7,30), 8,462 (7,41), 8,666 (2,36), 8,675 (4,83), 8,685 (2,36).

Приклад 109

rac-2-[3-(Циклобутилокси)[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-1,3-

## тіазол-5-карбоксамід



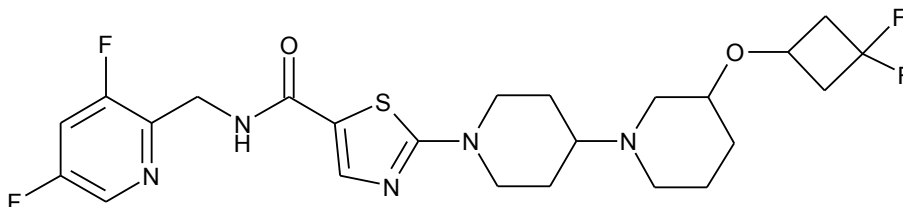
5 N,N-Діізопропілетиламін (200 мкл, 1,1 ммоль) та оцтову кислоту (19 мкл, 340 мкмоль) додавали послідовно до розчину N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-2-(4-оксопіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбоксаміду (100 мг, 284 мкмоль) та гас-3-(циклобутилокси)піперидину сульфату гідрохлориду (164 мг, 568 мкмоль) в 5 мл дихлорметану, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 год. Потім, додавали натрію триацетоксиборгідрид (90,2 мг, 426 мкмоль), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Додавали нас. розчин  $\text{NaHCO}_3$ , та реакційну суміш екстрагували дихлорметаном. Органічну фазу промивали водою та сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Осушуючий агент відфільтровували, та фільтрат концентрували. Залишок розчиняли в ДМСО та чистили, використовуючи препаративну ВЕРХ (прилад: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100×30 мм. Рухома фаза А: вода, рухома фаза В: ацетонітрил, рухома фаза С: 2 % аміаку у воді, рухома фаза D: ацетонітрил/вода (80 % за об'ємом/20 % за об'ємом) загальна швидкість потоку: 80 мл/хв.; кімнатна температура; довжина хвили 200-400 нм, повне впорскування. Градієнтний профіль: рухома фаза А від 0 до 2 хв. 55 мл, рухома фаза В від 0 до 2 хв. 15 мл, рухома фаза А від 2 до 10 хв. від 55 мл до 31 мл та рухома фаза В від 15 мл до 39 мл, 10 до 12 хв. 0 мл рухомої фази А та 70 мл рухомої фази В. Постійна швидкість потоку рухомої фази С та рухомої фази D 5 мл/хв., кожна протягом усього часу перебігу). Фракції, які містять продукт, об'єднували та концентрували, та залишок сушили у високому вакуумі. Це давало 10,0 мг (чистота 100 %, 7 % від теоретичного) цільової сполуки.

PX-МС (спосіб 1):  $R_t=1,04$  хв.; МС (ЕСІпоз.):  $m/z=492$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (600 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  [м.ч.]: 1,034 (0,72), 1,046 (1,63), 1,069 (1,63), 1,083 (0,81), 1,091 (0,68), 1,311 (0,68), 1,333 (1,54), 1,352 (1,72), 1,372 (1,08), 1,385 (1,04), 1,390 (1,58), 1,403 (2,76), 1,407 (1,72), 1,416 (1,72), 1,420 (3,07), 1,433 (1,99), 1,438 (2,26), 1,445 (1,31), 1,458 (2,98), 1,464 (3,12), 1,478 (3,30), 1,485 (3,12), 1,498 (1,45), 1,505 (1,27), 1,550 (0,90), 1,567 (2,53), 1,585 (2,71), 1,600 (2,85), 1,623 (1,76), 1,757 (4,84), 1,777 (6,37), 1,790 (4,07), 1,810 (3,30), 1,823 (2,53), 1,838 (1,76), 1,937 (2,21), 1,953 (3,66), 1,969 (2,26), 2,046 (1,49), 2,064 (2,71), 2,079 (1,54), 2,112 (3,44), 2,120 (3,39), 2,383 (0,45), 2,422 (0,59), 2,465 (0,50), 2,611 (0,54), 2,641 (2,26), 2,651 (1,94), 2,659 (2,12), 2,864 (2,08), 2,882 (1,94), 3,019 (2,89), 3,037 (5,24), 3,057 (2,94), 3,234 (1,63), 3,243 (2,12), 3,250 (2,85), 3,257 (3,12), 3,924 (3,98), 3,946 (3,84), 3,968 (0,90), 3,980 (2,71), 3,993 (3,80), 4,005 (2,62), 4,017 (0,77), 4,523 (7,73), 4,532 (7,73), 7,823 (16,00), 7,879 (1,90), 7,882 (2,08), 7,897 (3,30), 7,910 (1,99), 7,914 (2,03), 8,459 (7,28), 8,462 (7,37), 8,666 (2,44), 8,676 (4,79), 8,685 (2,44).

Приклад 110

гас-2-[3-[(3,3-Дифторциклобутил)окси][1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-5-карбоксамід



40 N,N-Діізопропілетиламін (200 мкл, 1,1 ммоль) та оцтову кислоту (19 мкл, 340 мкмоль) додавали послідовно до розчину N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-2-(4-оксопіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбоксаміду (100 мг, 284 мкмоль) та гас-3-[(3,3-дифторциклобутил)окси]піперидину сульфату гідрохлориду (185 мг, 568 мкмоль) в 5 мл дихлорметану, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 год. Потім, додавали натрію триацетоксиборгідрид (90,2 мг, 426 мкмоль), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Додавали нас. розчин  $\text{NaHCO}_3$ , та реакційну суміш екстрагували дихлорметаном. Органічну фазу промивали водою та сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Осушуючий агент відфільтровували, та фільтрат концентрували.

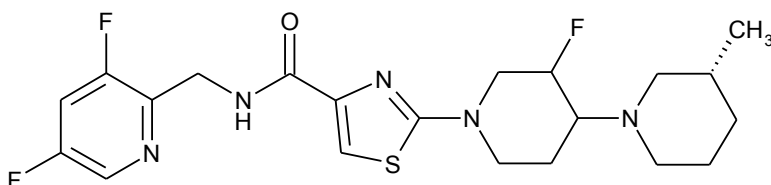
Залишок розчиняли в ДМСО та чистили, використовуючи препаративну ВЕРХ (прилад: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100×30 мм. Рухома фаза А: вода, рухома фаза В: ацетонітрил, рухома фаза С: 2 % аміаку у воді, рухома фаза D: ацетонітрил/вода (80 % за об'ємом/20 % за об'ємом) загальна швидкість потоку: 80 мл/хв.; кімнатна температура; довжина хвилі 200-400 нм, повне впорскування. Градієнтний профіль: рухома фаза А від 0 до 2 хв. 55 мл, рухома фаза В від 0 до 2 хв. 15 мл, рухома фаза А від 2 до 10 хв. від 55 мл до 31 мл та рухома фаза В від 15 мл до 39 мл, 10 до 12 хв. 0 мл рухомої фази А та 70 мл рухомої фази В. Постійна швидкість потоку рухомої фази С та рухомої фази D 5 мл/хв., кожна протягом усього часу перебігу). Фракції, які містять продукт, об'єднували та концентрували, та залишок сушили у високому вакуумі. Це давало 30,0 мг (чистота 100 %, 20 % від теоретичного) цільової сполуки.

РХ-МС (спосіб 1):  $R_t=1,06$  хв.; МС (ЕСІноз.):  $m/z=528$   $[M+H]^+$ .

$^1H$ -ЯМР (600 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [м.ч.]: 1,083 (0,83), 1,097 (2,04), 1,119 (2,12), 1,134 (0,94), 1,324 (0,86), 1,344 (1,99), 1,364 (2,10), 1,384 (0,88), 1,478 (3,86), 1,498 (4,08), 1,518 (1,52), 1,621 (2,46), 1,643 (2,15), 1,757 (5,57), 1,777 (4,80), 1,853 (2,32), 1,867 (2,21), 2,003 (2,54), 2,019 (4,36), 2,035 (2,65), 2,084 (1,85), 2,100 (3,42), 2,117 (1,88), 2,422 (2,26), 2,431 (2,76), 2,441 (2,59), 2,446 (2,68), 2,451 (2,73), 2,459 (2,87), 2,468 (2,12), 2,524 (2,07), 2,561 (1,68), 2,636 (2,87), 2,654 (2,79), 2,874 (4,00), 2,884 (5,49), 2,901 (3,70), 3,019 (3,59), 3,040 (6,90), 3,061 (3,56), 3,257 (0,66), 3,265 (0,69), 3,308 (2,37), 3,317 (2,76), 3,325 (3,06), 3,331 (2,48), 3,340 (1,74), 3,929 (5,08), 3,951 (4,86), 4,101 (2,37), 4,524 (9,90), 4,533 (9,74), 7,824 (16,00), 7,882 (2,21), 7,897 (4,14), 7,914 (2,18), 8,459 (7,92), 8,462 (8,17), 8,667 (2,84), 8,677 (5,71), 8,686 (2,92).

Приклад 111

diamix-N-[(3,5-Дифторпіридин-2-іл)метил]-2-[(3R)-3'-фтор-3-метил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-тіазол-4-карбоксамід



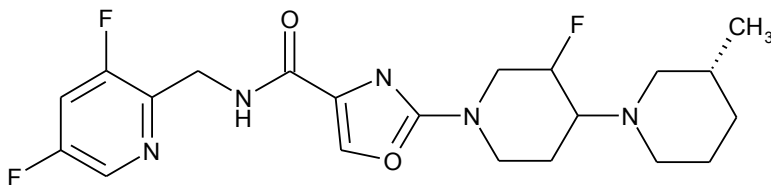
2-Бром-N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-5-карбоксамід (100 мг, 299 мкмоль) та diamix-(3R)-3'-фтор-3-метил-1,4'-біпіперидину дигідрохлорид (70,9 мг, 259 мкмоль) об'єднували та перемішували при 120 °C в 2 мл розчину натрію карбонату (2 мл, 2,0 М, 4 ммоль) протягом 1 год. Реакційну суміш потім розбавляли водою та екстрагували дихлорметаном. Органічну фазу сушили над  $Na_2SO_4$  та фільтрували, та фільтрат концентрували на роторному випарнику. Залишок розчиняли в ДМСО та чистили, використовуючи препаративну ВЕРХ (прилад: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, рухома фаза А: вода, рухома фаза В: ацетонітрил, рухома фаза С: 2 % аміаку у воді, рухома фаза D: ацетонітрил/вода (80 % за об'ємом/20 % за об'ємом) загальна швидкість потоку: 80 мл/хв.; кімнатна температура; довжина хвилі 200-400 нм, повне впорскування. Градієнтний профіль: рухома фаза А від 0 до 2 хв. 47 мл, рухома фаза В від 0 до 2 хв. 23 мл, рухома фаза А від 2 до 10 хв. від 47 мл до 23 мл та рухома фаза В від 23 мл до 47 мл, 10 до 12 хв. 0 мл рухомої фази А та 70 мл рухомої фази В. Постійна швидкість потоку рухомої фази С та рухомої фази D 5 мл/хв., кожна протягом усього часу перебігу). Фракції, які містять продукт, об'єднували та ліофілізували. Це давало 78,0 мг (чистота 100 %, 57 % від теоретичного) цільової сполуки.

РХ-МС (спосіб 1):  $R_t=0,95$  хв.; МС (ЕСІноз.):  $m/z=454$   $[M+H]^+$ .

$^1H$ -ЯМР (600 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [м.ч.]: 0,816 (10,43), 0,823 (12,35), 0,826 (12,52), 0,834 (10,93), 0,849 (1,65), 0,869 (0,67), 1,386 (0,84), 1,406 (1,13), 1,428 (1,10), 1,448 (0,90), 1,469 (0,43), 1,497 (0,61), 1,503 (0,75), 1,514 (0,75), 1,552 (0,84), 1,572 (2,20), 1,588 (1,25), 1,594 (1,45), 1,629 (1,77), 1,649 (1,68), 1,689 (1,68), 1,706 (1,97), 1,887 (1,48), 1,896 (1,86), 1,904 (2,87), 1,917 (2,26), 1,923 (2,52), 1,938 (1,57), 1,946 (1,48), 1,958 (0,55), 1,965 (0,43), 2,175 (1,28), 2,193 (2,38), 2,210 (1,19), 2,591 (1,04), 2,596 (1,01), 2,611 (1,25), 2,650 (1,25), 2,672 (1,01), 2,838 (3,19), 2,846 (3,16), 3,105 (1,42), 3,122 (2,61), 3,126 (2,52), 3,143 (1,42), 3,213 (2,09), 3,236 (2,17), 3,262 (0,78), 3,279 (3,51), 3,302 (2,87), 4,028 (1,68), 4,049 (1,59), 4,189 (1,10), 4,210 (2,03), 4,229 (1,01), 4,578 (7,30), 4,588 (7,30), 5,065 (2,26), 5,149 (2,29), 7,373 (16,00), 7,883 (1,88), 7,887 (2,00), 7,902 (2,96), 7,915 (1,88), 7,919 (1,94), 8,452 (7,65), 8,456 (8,70), 8,467 (4,12), 8,477 (2,09).

Приклад 112

diamix-N-[(3,5-Дифторпіридин-2-іл)метил]-2-[(3R)-3'-фтор-3-метил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-оксазол-4-карбоксамід



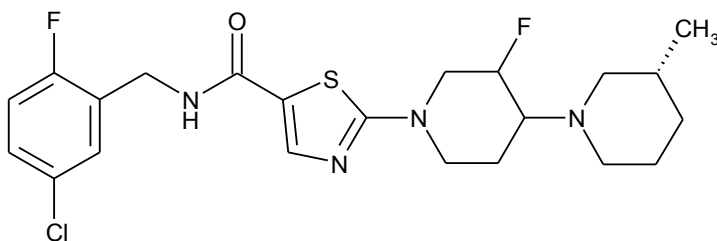
2-Хлор-N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-1,3-оксазол-4-карбоксамід (100 мг, 314 мкмоль) та diatmix-(3R)-3'-фтор-3-метил-1,4'-біпіперидину дигідрохлорид (86,5 мг, 317 мкмоль) об'єднували та перемішували при 120 °C в 2 мл розчину натрію карбонату (2 мл, 2,0 М, 4 ммоль) протягом 1 години. Реакційну суміш потім розбавляли водою та екстрагували дихлорметаном. Органічну фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та фільтрували, та фільтрат концентрували на роторному випарнику. Залишок розчиняли в ДМСО та чистили, використовуючи препаративну ВЕРХ (прилад: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, рухома фаза А: вода, рухома фаза В: ацетонітрил, рухома фаза С: 2 % аміаку у воді, рухома фаза D: ацетонітрил/вода (80 % за об'ємом/20 % за об'ємом) загальна швидкість потоку: 80 мл/хв.; кімнатна температура; довжина хвилі 200-400 нм, повне впорскування. Градієнтний профіль: рухома фаза А від 0 до 2 хв. 47 мл, рухома фаза В від 0 до 2 хв. 23 мл, рухома фаза А від 2 до 10 хв. від 47 мл до 23 мл та рухома фаза В від 23 мл до 47 мл, 10 до 12 хв. 0 мл рухомої фази А та 70 мл рухомої фази В. Постійна швидкість потоку рухомої фази С та рухомої фази D 5 мл/хв., кожна протягом усього часу перебігу). Фракції, які містять продукт, об'єднували та ліофілізували. Це давало 81,0 мг (чистота 100 %, 51 % від теоретичного) цільової сполуки.

PX-МС (спосіб 1): R<sub>t</sub>=0,88 хв.; МС (ЕСІноз.): m/z=438 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.ч.]: 0,809 (11,35), 0,817 (14,02), 0,820 (14,57), 0,827 (12,10), 0,841 (2,08), 0,862 (0,75), 1,379 (1,01), 1,398 (1,40), 1,419 (1,40), 1,440 (1,11), 1,460 (0,55), 1,505 (0,91), 1,564 (2,73), 1,586 (1,85), 1,623 (2,24), 1,644 (4,13), 1,665 (2,50), 1,864 (1,53), 1,880 (3,45), 1,889 (3,32), 1,900 (2,57), 1,906 (2,57), 2,068 (5,46), 2,160 (1,56), 2,178 (3,09), 2,197 (1,63), 2,578 (1,40), 2,615 (1,46), 2,636 (1,33), 2,824 (4,33), 3,057 (1,72), 3,075 (3,28), 3,096 (1,76), 3,181 (2,67), 3,205 (2,83), 3,246 (2,83), 3,259 (1,01), 3,271 (3,77), 3,317 (0,52), 4,085 (2,37), 4,106 (2,28), 4,130 (1,63), 4,150 (2,67), 4,173 (1,46), 4,561 (9,04), 4,570 (9,01), 5,028 (2,86), 5,111 (2,89), 7,883 (2,02), 7,887 (2,05), 7,901 (3,64), 7,915 (2,05), 7,919 (2,02), 8,004 (16,00), 8,207 (2,47), 8,217 (4,81), 8,226 (2,37), 8,459 (7,93), 8,463 (7,61).

Приклад 113

diatmix-N-(5-Хлор-2-фторбензил)-2-[(3R)-3'-фтор-3-метил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-тіазол-5-карбоксамід



2-Бром-N-(5-хлор-2-фторбензил)-1,3-тіазол-5-карбоксамід (100 мг, 286 мкмоль) та diatmix-(3R)-3'-фтор-3-метил-1,4'-біпіперидину дигідрохлорид (67,7 мг, 248 мкмоль) об'єднували та перемішували при 120 °C в 2 мл розчину натрію карбонату (2 мл, 2,0 М, 4 ммоль) протягом 1 год. Реакційну суміш потім розбавляли водою та екстрагували дихлорметаном. Органічну фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та фільтрували, та фільтрат концентрували на роторному випарнику. Залишок розчиняли в ДМСО та чистили, використовуючи препаративну ВЕРХ (прилад: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, рухома фаза А: вода, рухома фаза В: ацетонітрил, рухома фаза С: 2 % аміаку у воді, рухома фаза D: ацетонітрил/вода (80 % за об'ємом/20 % за об'ємом) загальна швидкість потоку: 80 мл/хв.; кімнатна температура; довжина хвилі 200-400 нм, повне впорскування. Градієнтний профіль: рухома фаза А від 0 до 2 хв. 47 мл, рухома фаза В від 0 до 2 хв. 23 мл, рухома фаза А від 2 до 10 хв. від 47 мл до 23 мл та рухома фаза В від 23 мл до 47 мл, 10 до 12 хв. 0 мл рухомої фази А та 70 мл рухомої фази В. Постійна швидкість потоку рухомої фази С та рухомої фази D 5 мл/хв., кожна протягом усього часу перебігу). Фракції, які містять продукт, об'єднували та ліофілізували. Це давало 25,0 мг (чистота

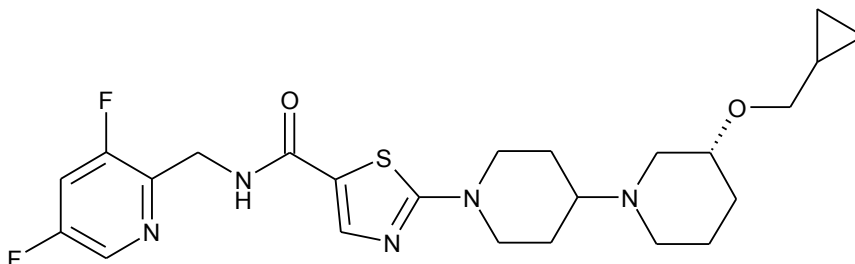
97 %, 18 % від теоретичного) цільової сполуки.

РХ-МС (спосіб 1):  $R_t=1,17$  хв.; МС (ЕСІпоз.):  $m/z=469$   $[M+H]^+$ .

$^1H$ -ЯМР (600 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  [м.ч.]: 0,809 (11,21), 0,818 (13,98), 0,820 (14,09), 0,828 (11,39), 0,843 (2,02), 0,863 (0,72), 1,122 (0,47), 1,381 (0,94), 1,401 (1,30), 1,423 (1,26), 1,443 (1,08), 1,464 (0,58), 1,496 (0,90), 1,565 (2,85), 1,587 (1,84), 1,623 (2,16), 1,645 (2,09), 1,681 (1,98), 1,699 (2,38), 1,884 (3,14), 1,892 (3,71), 1,909 (2,56), 1,927 (0,58), 2,162 (1,41), 2,180 (2,70), 2,199 (1,41), 2,384 (0,43), 2,422 (0,47), 2,607 (1,37), 2,622 (1,15), 2,665 (1,15), 2,682 (1,15), 2,823 (4,07), 3,143 (1,62), 3,160 (3,03), 3,181 (1,69), 3,241 (2,59), 3,265 (3,96), 3,307 (3,14), 3,332 (2,49), 3,411 (0,86), 4,001 (2,09), 4,024 (1,98), 4,174 (1,37), 4,195 (2,34), 4,217 (1,23), 4,405 (10,20), 4,414 (10,13), 5,058 (2,77), 5,140 (2,74), 7,231 (3,17), 7,247 (6,09), 7,262 (3,96), 7,352 (4,36), 7,362 (6,56), 7,375 (2,56), 7,382 (2,45), 7,822 (16,00), 8,713 (2,52), 8,722 (5,01), 8,732 (2,56).

Приклад 114

2-[(3R)-3-(Циклопропілметокси)[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-5-карбоксамід



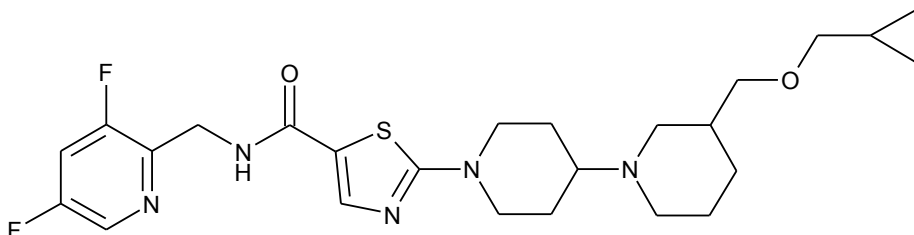
2-Бром-N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-5-карбоксамід (80,2 мг, 240 мкмоль) та (3R)-3-(циклопропілметокси)-1,4'-біпіперидину дигідрохлорид (66,0 мг, 212 мкмоль) об'єднували та перемішували при 120 °С в 2 мл розчину натрію карбонату (2 мл, 2,0 М, 4 ммоль) протягом 1 години. Реакційну суміш потім розбавляли водою та екстрагували дихлорметаном. Органічну фазу сушили над  $Na_2SO_4$  та фільтрували, та фільтрат концентрували на роторному випарнику. Залишок розчиняли в  $DMCO$  та чистили, використовуючи препаративну ВЕРХ (прилад: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, рухома фаза А: вода, рухома фаза В: ацетонітрил, рухома фаза С: 2 % аміаку у воді, рухома фаза D: ацетонітрил/вода (80 % за об'ємом/20 % за об'ємом) загальна швидкість потоку: 80 мл/хв.; кімнатна температура, довжина хвилі 200-400 нм, повне впорскування; градієнтний профіль: рухома фаза А від 0 до 2 хв. 55 мл, рухома фаза В від 0 до 2 хв. 15 мл, рухома фаза А від 2 до 10 хв. від 55 мл до 31 мл та рухома фаза В від 15 мл до 39 мл, 10 до 12 хв. 0 мл рухомої фази А та 70 мл рухомої фази В. Постійна швидкість потоку рухомої фази С та рухомої фази D 5 мл/хв., кожна протягом усього часу перебігу). Фракції, які містять продукт, об'єднували та ліофілізували. Це давало 46,0 мг (чистота 100 %, 39 % від теоретичного) цільової сполуки.

РХ-МС (спосіб 1):  $R_t=1,01$  хв.; МС (ЕСІпоз.):  $m/z=492$   $[M+H]^+$ .

$^1H$ -ЯМР (600 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  [м.ч.]: 0,116 (2,25), 0,124 (7,52), 0,131 (7,71), 0,140 (2,25), 0,411 (2,21), 0,417 (6,60), 0,420 (6,38), 0,431 (6,78), 0,433 (6,27), 0,440 (1,84), 0,915 (0,77), 0,926 (1,59), 0,937 (2,32), 0,948 (1,55), 1,023 (0,59), 1,030 (0,66), 1,044 (1,59), 1,067 (1,66), 1,080 (0,77), 1,088 (0,66), 1,320 (0,70), 1,339 (1,59), 1,359 (1,62), 1,380 (0,70), 1,455 (1,11), 1,474 (2,95), 1,486 (2,40), 1,494 (3,13), 1,514 (1,25), 1,613 (2,06), 1,636 (1,73), 1,762 (4,17), 1,781 (3,65), 1,885 (1,81), 1,900 (1,73), 1,933 (2,21), 1,949 (3,69), 1,965 (2,25), 2,067 (1,51), 2,081 (2,73), 2,099 (1,47), 2,422 (0,44), 2,521 (1,73), 2,557 (1,33), 2,652 (2,54), 2,671 (2,14), 2,943 (2,18), 2,955 (2,03), 3,021 (2,80), 3,040 (5,46), 3,060 (2,88), 3,243 (14,49), 3,255 (14,56), 3,268 (3,61), 3,320 (0,81), 3,927 (3,80), 3,946 (3,61), 4,523 (7,74), 4,532 (7,71), 7,822 (16,00), 7,878 (1,92), 7,882 (1,99), 7,895 (3,17), 7,910 (1,95), 7,914 (1,92), 8,459 (7,37), 8,462 (7,12), 8,665 (2,43), 8,675 (4,83), 8,684 (2,40).

Приклад 115

ent-2-{3-[(Циклопропілметокси)метил][1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-5-карбоксамід (енантіомер 1)



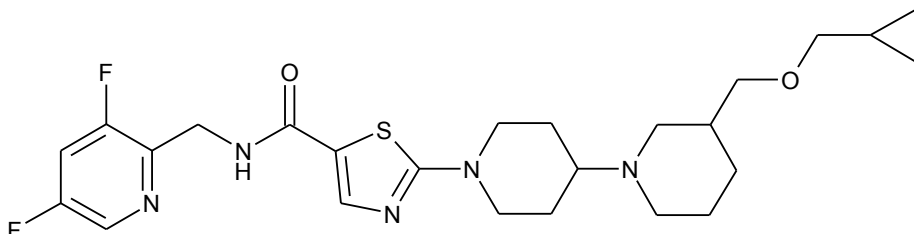
67 мг гас-2-{3-[(циклопропілметокси)метил][1,4'-біпіперидин]-1'-іл}-N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-5-карбоксаміду розділяли на енантіомери, використовуючи хіральну ВЕРХ (препаративна ВЕРХ: колонка Daicel® Chiralpak AY-H, 5 мкм, 250 × 20 мм; рухома фаза А: 60 % н-гептан, рухома фаза В: 40 % етанол + 0,2 % діетиламіну в В; швидкість потоку 15 мл/хв.; температурі 55 °С, детектування: 220 нм). Збирали енантіомер, який має час утримання 8,062 хв. (ВЕРХ: колонка Daicel® Chiralpak AY-H 5 мкм, швидкість потоку 1 мл/хв.; рухома фаза А: 50 % н-гептан, рухома фаза В: 50 % етанол + 0,2 % діетиламіну в В; температурі 55 °С; детектування: 220 нм). Видалення розчинників давало 30 мг (99 % е.н.) названої сполуки.

РХ-МС (спосіб 1):  $R_t=1,07$  хв.; МС (ЕСІпоз.):  $m/z=506$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (600 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [м.ч.]: -0,146 (2,10), -0,024 (1,44), -0,017 (5,45), -0,009 (5,51), 0,275 (1,55), 0,282 (4,53), 0,285 (4,49), 0,288 (2,09), 0,295 (4,69), 0,298 (4,42), 0,305 (1,34), 0,755 (0,46), 0,773 (1,01), 0,791 (1,41), 0,794 (1,44), 0,804 (1,40), 0,807 (1,47), 0,815 (1,92), 0,823 (1,00), 0,826 (1,08), 0,835 (0,50), 1,230 (0,43), 1,249 (1,00), 1,269 (1,02), 1,290 (0,76), 1,298 (0,72), 1,310 (1,42), 1,322 (1,47), 1,330 (2,10), 1,338 (1,53), 1,350 (1,51), 1,369 (0,44), 1,433 (1,41), 1,439 (1,58), 1,451 (2,33), 1,467 (1,38), 1,566 (1,12), 1,617 (2,07), 1,623 (2,07), 1,764 (0,92), 1,781 (1,55), 1,798 (0,81), 1,965 (0,79), 1,983 (1,44), 2,000 (0,76), 2,352 (9,20), 2,355 (11,79), 2,357 (8,79), 2,369 (1,29), 2,394 (16,00), 2,580 (1,15), 2,662 (1,37), 2,678 (1,31), 2,885 (1,91), 2,904 (3,60), 2,923 (1,91), 3,026 (9,38), 3,037 (9,30), 3,053 (1,05), 3,069 (3,29), 3,080 (5,47), 3,089 (3,47), 3,095 (1,22), 3,105 (0,91), 3,143 (10,67), 3,780 (2,83), 3,801 (2,66), 4,379 (5,25), 4,388 (5,22), 7,679 (11,00), 7,732 (1,28), 7,735 (1,33), 7,748 (2,15), 7,750 (2,18), 7,763 (1,30), 7,767 (1,30), 8,313 (4,95), 8,316 (4,80), 8,520 (1,64), 8,529 (3,26), 8,538 (1,62).

Приклад 116

ent-2-{3-[(Циклопропілметокси)метил][1,4'-біпіперидин]-1'-іл}-N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-5-карбоксамід (енантіомер 2)



67 мг гас-2-{3-[(циклопропілметокси)метил][1,4'-біпіперидин]-1'-іл}-N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-5-карбоксаміду розділяли на енантіомери, використовуючи хіральну ВЕРХ (препаративна ВЕРХ: колонка Daicel® Chiralpak AY-H, 5 мкм, 250 × 20 мм; рухома фаза А: 60 % н-гептан, рухома фаза В: 40 % етанол + 0,2 % діетиламіну в В; швидкість потоку 15 мл/хв.; температурі 55 °С, детектування: 220 нм). Збирали енантіомер, який має час утримання 8,740 хв. (ВЕРХ: колонка Daicel® Chiralpak AY-H 5 мкм, швидкість потоку 1 мл/хв.; рухома фаза А: 50 % н-гептан, рухома фаза В: 50 % етанол + 0,2 % діетиламіну в В; температурі 55 °С; детектування: 220 нм). Видалення розчинників давало 28 мг (99 % е.н.) названої сполуки.

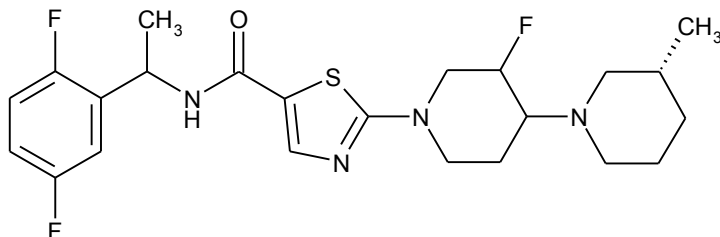
РХ-МС (спосіб 1):  $R_t=1,07$  хв.; МС (ЕСІпоз.):  $m/z=506$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (600 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [м.ч.]: -0,146 (2,11), -0,024 (0,87), -0,017 (3,12), -0,015 (3,03), -0,009 (3,17), -0,007 (3,10), 0,275 (0,95), 0,282 (2,68), 0,285 (2,76), 0,288 (1,22), 0,292 (1,19), 0,295 (2,78), 0,298 (2,72), 0,305 (0,83), 0,774 (0,55), 0,791 (0,83), 0,793 (0,81), 0,804 (0,78), 0,807 (0,82), 0,815 (1,19), 0,823 (0,58), 0,826 (0,62), 1,250 (0,55), 1,270 (0,56), 1,291 (0,42), 1,298 (0,41), 1,310 (0,79), 1,322 (0,82), 1,330 (1,17), 1,338 (0,85), 1,350 (0,84), 1,452 (1,28), 1,467 (0,79), 1,567 (0,60), 1,623 (1,14), 1,766 (0,43), 1,783 (0,69), 1,984 (0,68), 2,351 (8,08), 2,354 (10,97), 2,357 (8,10), 2,369 (0,63), 2,393 (16,00), 2,581 (0,58), 2,662 (0,72), 2,679 (0,68), 2,886 (1,09), 2,904 (2,03), 2,924 (1,09), 3,026 (5,94), 3,037 (5,84), 3,054 (0,64), 3,069 (1,97), 3,081 (3,29), 3,089 (2,05), 3,095 (0,72), 3,105

(0,53), 3,141 (15,73), 3,779 (1,60), 3,801 (1,51), 4,378 (3,00), 4,387 (2,96), 7,678 (7,07), 7,732 (0,80), 7,736 (0,84), 7,749 (1,21), 7,751 (1,24), 7,764 (0,81), 7,768 (0,81), 8,312 (3,04), 8,316 (2,99), 8,519 (0,96), 8,529 (1,94), 8,538 (0,95).

Приклад 117

- 5 diamix-N-[1-(2,5-Дифторфеніл)етил]-2-[(3R)-3'-фтор-3-метил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-тіазол-5-карбоксамід

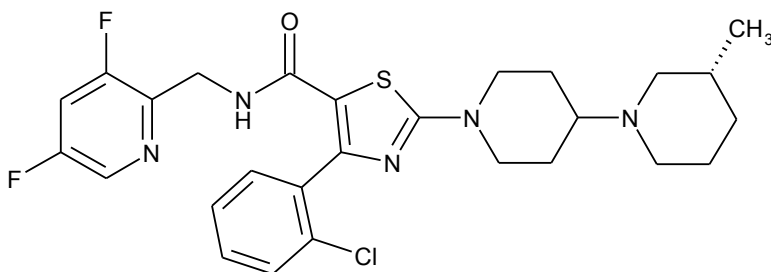


- 10 рас-2-Бром-N-[1-(2,5-дифторфеніл)етил]-1,3-тіазол-5-карбоксамід (145 мг, 418 мкмоль) та diamix-(3R)-3'-фтор-3-метил-1,4'-біпіперидину дигідрохлорид (98,9 мг, 362 мкмоль) об'єднували та перемішували при 120 °C в 2 мл розчину натрію карбонату (2 мл, 2,0 М, 4 ммоль) протягом 1 год. Реакційну суміш потім розбавляли водою та екстрагували дихлорметаном. Органічну фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та фільтрували, та фільтрат концентрували на роторному випарнику.
- 15 Залишок розчиняли в ДМСО та чистили, використовуючи препаративну ВЕРХ (прилад: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100×30 мм. Рухома фаза А: вода, рухома фаза В: ацетонітрил, рухома фаза С: 2 % аміаку у воді, рухома фаза D: ацетонітрил/вода (80 % за об'ємом/20 % за об'ємом) загальна швидкість потоку: 80 мл/хв.; кімнатна температура; довжина хвилі 200-400 нм, повне впорскування. Градієнтний профіль: рухома фаза А від 0 до 2 хв. 47 мл, рухома фаза В від 0 до 2 хв. 23 мл, рухома фаза А від 2 до 10 хв. від 47 мл до 23 мл та рухома фаза В від 23 мл до 47 мл, 10 до 12 хв. 0 мл рухомої фази А та 70 мл рухомої фази В. Постійна швидкість потоку рухомої фази С та рухомої фази D 5 мл/хв., кожна протягом усього часу перебігу). Фракції, які містять продукт, об'єднували та ліофілізували. Це давало 117 мг (чистота 100 %, 60 % від теоретичного) цільової сполуки.

- 25 РХ-МС (спосіб 1): R<sub>t</sub>=1,18 хв.; МС (ЕСІпоз.): m/z=467 [M+H]<sup>+</sup>.  
<sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.ч.]: 0,808 (6,23), 0,816 (13,24), 0,826 (12,53), 0,841 (1,66), 0,861 (0,65), 1,378 (1,12), 1,398 (1,48), 1,417 (16,00), 1,429 (15,57), 1,544 (1,06), 1,563 (2,56), 1,580 (1,42), 1,585 (1,64), 1,622 (1,79), 1,643 (1,71), 1,675 (1,64), 1,693 (1,97), 1,863 (1,00), 1,872 (2,46), 1,888 (3,25), 1,905 (2,33), 2,157 (1,20), 2,176 (2,36), 2,194 (1,22), 2,617 (1,14), 2,655 (1,04), 2,676 (1,00), 2,805 (1,54), 2,820 (3,23), 3,131 (1,10), 3,153 (2,11), 3,175 (1,10), 3,232 (1,60), 3,257 (2,09), 3,322 (1,73), 3,998 (1,42), 4,018 (1,34), 4,194 (1,34), 5,053 (2,25), 5,135 (2,27), 5,228 (0,55), 5,240 (2,19), 5,251 (3,23), 5,263 (2,17), 5,276 (0,51), 7,099 (1,22), 7,113 (2,42), 7,120 (1,81), 7,127 (1,62), 7,133 (0,85), 7,195 (1,64), 7,203 (2,01), 7,211 (4,14), 7,218 (4,04), 7,226 (2,84), 7,233 (2,40), 7,902 (11,61), 7,914 (0,51), 8,535 (3,76), 8,547 (3,57).

35 Приклад 118

- 4-(2-Хлорфеніл)-N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-2-[(3R)-3-метил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-тіазол-5-карбоксамід



- 40 N,N-Діізопропілетиламін (250 мкл, 1,4 ммоль) та пропілфосфоновий ангідрид (280 мкл, 50 % в етилацетаті, 460 мкмоль) додавали до розчину 4-(2-хлорфеніл)-2-[(3R)-3-метил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-тіазол-5-карбонової кислоти (150 мг, 357 мкмоль) та 1-(3,5-дифторпіридин-2-іл)метанаміну дигідрохлориду (101 мг, 464 мкмоль) в 4,8 мл ацетонітрилу, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш концентрували

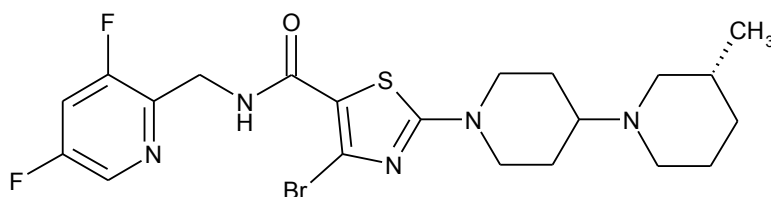
на роторному випарнику, та залишок розчиняли в ДМСО, фільтрували та чистили, використовуючи препаративну ВЕРХ (прилад: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100×30 мм. Рухома фаза А: вода, рухома фаза В: ацетонітрил, рухома фаза С: 2 % аміаку у воді, рухома фаза D: ацетонітрил/вода (80 % за об'ємом/20 % за об'ємом) загальна швидкість потоку: 80 мл/хв.; кімнатна температура, довжина хвилі 200-400 нм, повне впорскування; градієнтний профіль: рухома фаза А від 0 до 2 хв. 39 мл, рухома фаза В від 0 до 2 хв. 31 мл, рухома фаза А від 2 до 10 хв. від 39 мл до 15 мл та рухома фаза В від 31 мл до 55 мл, 10 до 12 хв. 0 мл рухомої фази А та 70 мл рухомої фази В. Постійна швидкість потоку рухомої фази С та рухомої фази D 5 мл/хв., кожна протягом усього часу перебігу). Фракції, які містять продукт, об'єднували та ліофілізували. Це давало 19,0 мг (чистота 100 %, 10 % від теоретичного) цільової сполуки.

РХ-МС (спосіб 5):  $R_t=2,13$  хв.; МС (ЕСІпоз.):  $m/z=546$   $[M+H]^+$ .

$^1H$ -ЯМР (600 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [м.ч.]: 0,796 (0,63), 0,819 (15,20), 0,830 (16,00), 0,850 (0,61), 0,857 (0,57), 1,377 (0,51), 1,397 (1,27), 1,418 (1,39), 1,438 (0,57), 1,485 (0,85), 1,492 (1,06), 1,505 (2,64), 1,512 (3,04), 1,525 (3,40), 1,531 (3,30), 1,544 (1,54), 1,573 (1,65), 1,595 (1,35), 1,621 (1,37), 1,642 (1,31), 1,746 (1,78), 1,763 (3,06), 1,782 (3,83), 1,806 (2,62), 2,040 (1,06), 2,055 (1,90), 2,073 (1,06), 2,423 (0,40), 2,474 (1,12), 2,740 (1,75), 2,753 (3,19), 2,770 (1,50), 3,061 (2,13), 3,078 (3,80), 3,098 (2,16), 3,258 (0,53), 3,314 (0,63), 3,319 (0,53), 3,917 (2,75), 3,939 (2,62), 4,384 (5,88), 4,392 (5,81), 7,141 (1,88), 7,149 (3,80), 7,157 (1,86), 7,393 (1,10), 7,404 (3,34), 7,417 (3,30), 7,427 (4,23), 7,430 (5,09), 7,440 (2,18), 7,443 (1,73), 7,480 (1,46), 7,484 (1,25), 7,494 (3,15), 7,497 (2,71), 7,506 (2,41), 7,508 (2,30), 7,522 (5,28), 7,535 (2,37), 7,857 (1,42), 7,861 (1,52), 7,873 (2,37), 7,877 (2,47), 7,889 (1,48), 7,893 (1,52), 8,248 (5,85), 8,252 (5,81).

Приклад 119

4-Бром-N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-2-[(3R)-3-метил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-тіазол-5-карбоксамід



N,N-Діізопропілетиламін (180 мкл, 1,0 ммоль) та пропілфосфоновий ангідрид (200 мкл, 50 % в етилацетаті, 330 мкмоль) додавали до розчину 4-бром-2-[(3R)-3-метил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-тіазол-5-карбонової кислоти (100 мг, 258 мкмоль) та 1-(3,5-дифторпіридин-2-іл)метанаміну дигідрохлориду (72,7 мг, 335 мкмоль) в 4,0 мл ацетонітрилу, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш концентрували на роторному випарнику, та залишок розчиняли в ДМСО, фільтрували та чистили, використовуючи препаративну ВЕРХ (прилад: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100×30 мм. Рухома фаза А: вода, рухома фаза В: ацетонітрил, рухома фаза С: 2 % аміаку у воді, рухома фаза D: ацетонітрил/вода (80 % за об'ємом/20 % за об'ємом) загальна швидкість потоку: 80 мл/хв.; кімнатна температура, довжина хвилі 200-400 нм, повне впорскування; градієнтний профіль: рухома фаза А від 0 до 2 хв. 39 мл, рухома фаза В від 0 до 2 хв. 31 мл, рухома фаза А від 2 до 10 хв. від 39 мл до 15 мл та рухома фаза В від 31 мл до 55 мл, 10 до 12 хв. 0 мл рухомої фази А та 70 мл рухомої фази В. Постійна швидкість потоку рухомої фази С та рухомої фази D 5 мл/хв., кожна протягом усього часу перебігу). Фракції, які містять продукт, об'єднували та ліофілізували. Це давало 24,0 мг (чистота 100 %, 18 % від теоретичного) цільової сполуки.

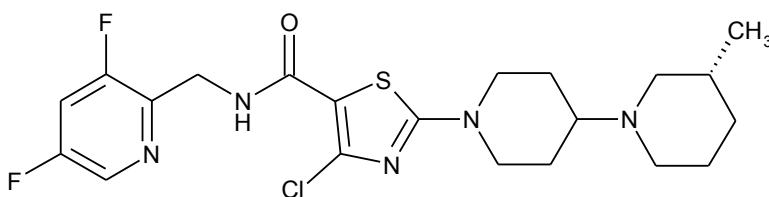
РХ-МС (спосіб 5):  $R_t=2,00$  хв.; МС (ЕСІнег.):  $m/z=513$   $[M-H]^-$ .

$^1H$ -ЯМР (600 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [м.ч.]: 0,785 (0,48), 0,791 (0,54), 0,805 (1,48), 0,815 (15,08), 0,826 (16,00), 0,845 (0,61), 0,851 (0,50), 1,371 (0,48), 1,391 (1,23), 1,411 (1,30), 1,425 (0,40), 1,432 (0,56), 1,458 (0,71), 1,479 (1,90), 1,495 (2,41), 1,500 (2,41), 1,512 (1,82), 1,518 (1,65), 1,529 (0,94), 1,541 (0,59), 1,567 (1,57), 1,573 (1,21), 1,583 (0,96), 1,589 (1,26), 1,617 (1,28), 1,638 (1,25), 1,737 (1,80), 1,754 (3,05), 1,772 (3,93), 1,795 (2,40), 2,035 (1,03), 2,050 (1,90), 2,054 (1,86), 2,069 (1,69), 2,482 (1,21), 2,519 (1,17), 2,722 (1,72), 2,734 (2,95), 2,751 (1,42), 3,063 (1,74), 3,068 (2,05), 3,085 (3,51), 3,088 (3,41), 3,105 (2,05), 3,110 (1,76), 3,318 (0,48), 3,876 (2,18), 3,898 (2,07), 4,591 (5,46), 4,600 (5,48), 7,911 (1,44), 7,915 (1,53), 7,928 (2,03), 7,930 (2,15), 7,943 (1,48), 7,947 (1,55), 8,178 (1,69), 8,187 (3,45), 8,196 (1,71), 8,478 (5,56), 8,482 (5,54).

Приклад 120

4-Хлор-N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-2-[(3R)-3-метил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-тіазол-

## 5-карбоксамід



5 2-Бром-4-хлор-N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-5-карбоксамід (100 мг, 271 мкмоль) та (3R)-3-метил-1,4'-біпіперидину дигідрохлорид (69,2 мг, 271 мкмоль) об'єднували та перемішували при 120 °С в розчині натрію карбонату (540 мкл, 2,0 М, 1,1 ммоль) протягом 1 год. Тверду речовину отриманий потім відфільтровували з відсмоктуванням, промивали МТВЕ та сушили у високому вакуумі. Це давало 111 мг (чистота 100 %, 87 % від теоретичного) цільової

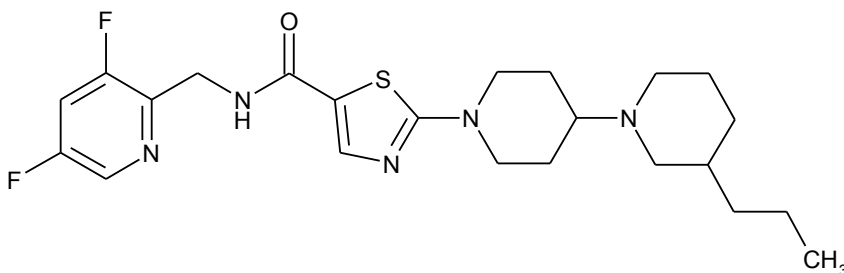
10 сполуки.

РХ-МС (спосіб 5):  $R_t=1,96$  хв.; МС (ЕСІноз.):  $m/z=470$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [м.ч.]: -0,149 (0,48), 0,146 (0,50), 0,773 (0,60), 0,810 (14,86), 0,826 (16,00), 0,852 (0,70), 0,862 (0,57), 1,352 (0,47), 1,383 (1,15), 1,413 (1,36), 1,443 (1,27), 1,472 (2,29), 1,495 (2,91), 1,504 (2,92), 1,522 (2,00), 1,531 (1,75), 1,560 (1,89), 1,602 (1,85), 1,641 (1,32), 1,725 (1,91), 1,751 (3,63), 1,775 (3,60), 1,797 (2,47), 2,023 (1,08), 2,046 (1,94), 2,052 (1,91), 2,074 (1,10), 2,328 (0,60), 2,367 (0,85), 2,670 (0,64), 2,674 (0,49), 2,710 (2,59), 2,719 (2,45), 2,736 (2,63), 3,055 (2,04), 3,080 (3,62), 3,111 (2,12), 3,868 (2,52), 3,900 (2,37), 4,580 (5,48), 4,593 (5,48), 7,910 (1,38), 7,916 (1,50), 7,935 (2,01), 7,938 (2,12), 7,941 (1,91), 7,957 (1,46), 7,963 (1,55), 8,146 (1,68), 8,159 (3,47), 8,173 (1,63), 8,483 (4,79), 8,489 (4,63).

20 Приклад 121

гас-N-[(3,5-Дифторпіридин-2-іл)метил]-2-(3-пропіл[1,4'-біпіперидин]-1'-іл)-1,3-тіазол-5-карбоксамід



25 N,N-Діізопропілетиламін (49 мкл, 280 мкмоль) та оцтову кислоту (9,7 мкл, 170 мкмоль) додавали послідовно до розчину N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-2-(4-оксопіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбоксаміду (50 мг, 142 мкмоль) та гас-3-пропілпіперидину (36,1 мг, 284 мкмоль) в 3 мл дихлорметану, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 6 год. Потім, додавали натрію триацетоксиборгідрид (45,1 мг, 213 мкмоль), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Додавали нас. розчин  $\text{NaHCO}_3$ , та реакційну суміш екстрагували дихлорметаном. Органічну фазу промивали водою та сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Осушувачий агент відфільтровували, та фільтрат концентрували. Залишок розчиняли в  $\text{DMSO}$  та чистили, використовуючи препаративну ВЕРХ (прилад: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100×30 мм. Рухома фаза А: вода, рухома фаза В: ацетонітрил, рухома фаза С: 2 % аміаку у воді, рухома фаза D: ацетонітрил/вода (80 % за об'ємом/20 % за об'ємом), загальна швидкість потоку: 80 мл/хв.; кімнатна температура; довжина хвилі 200-400 нм, повне впорскування. Градієнтний профіль: рухома фаза А від 0 до 2 хв. 39 мл, рухома фаза В від 0 до 2 хв. 31 мл, рухома фаза А від 2 до 10 хв. від 39 мл до 15 мл та рухома фаза В від 31 мл до 55

40 мл, 10 до 12 хв. 0 мл рухомої фази А та 70 мл рухомої фази В. Постійна швидкість потоку рухомої фази С та рухомої фази D 5 мл/хв., кожна протягом усього часу перебігу). Фракції, які містять продукт, об'єднували та концентрували, та залишок сушили у високому вакуумі. Це давало 9,00 мг (чистота 100 %, 14 % від теоретичного) цільової сполуки.

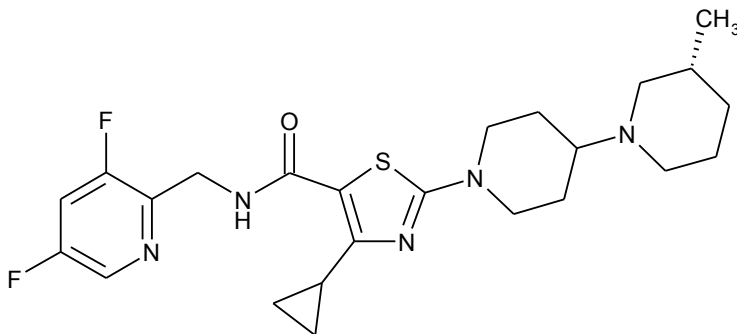
РХ-МС (спосіб 5):  $R_t=1,89$  хв.; МС (ЕСІноз.):  $m/z=464$   $[M+H]^+$ .

45  $^1\text{H}$ -ЯМР (600 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [м.ч.]: 0,782 (0,42), 0,796 (0,99), 0,802 (1,00), 0,815 (1,07), 0,822 (1,05), 0,834 (7,50), 0,847 (16,00), 0,859 (8,04), 1,080 (0,68), 1,091 (0,99), 1,094 (0,85), 1,103 (1,64), 1,116 (1,70), 1,128 (1,13), 1,137 (1,31), 1,152 (1,62), 1,163 (1,21), 1,174 (0,77), 1,185 (0,44),

1,249 (0,74), 1,261 (2,17), 1,274 (3,33), 1,286 (2,73), 1,298 (1,24), 1,354 (0,40), 1,374 (1,15), 1,380 (0,89), 1,393 (1,72), 1,409 (1,32), 1,414 (1,31), 1,420 (1,00), 1,426 (0,70), 1,440 (0,48), 1,448 (0,57), 1,461 (1,18), 1,470 (1,54), 1,480 (1,76), 1,490 (1,64), 1,499 (1,26), 1,509 (0,64), 1,570 (1,35), 1,575 (1,08), 1,586 (0,84), 1,591 (1,10), 1,654 (1,11), 1,659 (1,08), 1,667 (0,72), 1,675 (1,11), 1,762 (2,32), 1,778 (3,07), 1,795 (2,67), 1,813 (1,30), 2,057 (0,93), 2,072 (1,64), 2,075 (1,62), 2,090 (0,89), 2,473 (0,92), 2,479 (0,63), 2,727 (1,42), 2,743 (2,48), 2,753 (1,62), 3,021 (1,72), 3,041 (3,32), 3,062 (1,72), 3,923 (2,55), 3,944 (2,45), 4,524 (4,71), 4,533 (4,70), 7,822 (12,11), 7,878 (1,31), 7,882 (1,39), 7,894 (1,90), 7,897 (1,97), 7,909 (1,32), 7,913 (1,36), 8,458 (5,03), 8,462 (4,90), 8,663 (1,52), 8,673 (3,08), 8,683 (1,51).

Приклад 122

4-Циклопропіл-N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-2-[(3R)-3-метил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-тіазол-5-карбоксамід



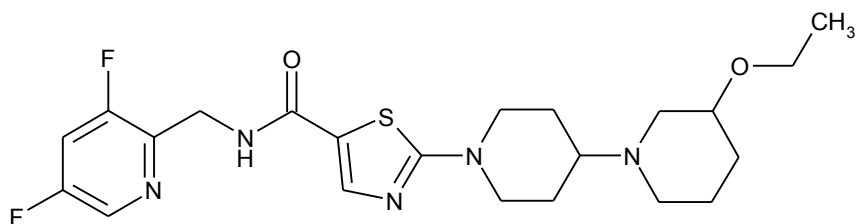
2-Бром-4-циклопропіл-N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-5-карбоксамід (100 мг, 267 мкмоль) та (3R)-3-метил-1,4'-біпіперидину дигідрохлорид (68,2 мг, 267 мкмоль) об'єднували та перемішували при 120 °С в розчині натрію карбонату (530 мкл, 2,0 М, 1,1 ммоль) протягом 1 год. Реакційну суміш потім розбавляли водою та екстрагували дихлорметаном. Органічну фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та фільтрували, та фільтрат концентрували на роторному випарнику. Залишок розчиняли в ДМСО та чистили, використовуючи препаративну ВЕРХ (прилад: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100×30 мм. Рухома фаза А: вода, рухома фаза В: ацетонітрил, рухома фаза С: 2 % аміаку у воді, рухома фаза D: ацетонітрил/вода (80 % за об'ємом/20 % за об'ємом), загальна швидкість потоку: 80 мл/хв.; кімнатна температура; довжина хвилі 200-400 нм, повне впрорскування. Градієнтний профіль: рухома фаза А від 0 до 2 хв. 39 мл, рухома фаза В від 0 до 2 хв. 31 мл, рухома фаза А від 2 до 10 хв. від 39 мл до 15 мл та рухома фаза В від 31 мл до 55 мл, 10 до 12 хв. 0 мл рухомої фази А та 70 мл рухомої фази В. Постійна швидкість потоку рухомої фази С та рухомої фази D 5 мл/хв., кожна протягом усього часу перебігу). Фракції, які містять продукт, об'єднували та ліофілізували. Це давало 80,0 мг (чистота 98 %, 62 % від теоретичного) цільової сполуки.

РХ-МС (спосіб 5): R<sub>t</sub>=2,11 хв.; МС (ЕСІпоз.): m/z=476 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.ч.]: 0,787 (0,64), 0,801 (1,39), 0,812 (15,16), 0,823 (16,00), 0,834 (1,40), 0,841 (3,13), 0,846 (4,94), 0,850 (3,91), 0,855 (2,63), 0,860 (5,16), 0,868 (3,30), 0,872 (4,59), 0,876 (4,88), 0,880 (5,43), 0,884 (3,26), 0,892 (0,83), 1,366 (0,47), 1,387 (1,21), 1,407 (1,28), 1,431 (1,04), 1,444 (2,03), 1,451 (2,08), 1,464 (2,21), 1,471 (2,10), 1,485 (1,20), 1,491 (1,33), 1,502 (0,89), 1,508 (1,05), 1,519 (1,03), 1,526 (0,92), 1,564 (1,52), 1,580 (0,92), 1,585 (1,23), 1,615 (1,25), 1,636 (1,21), 1,733 (1,89), 1,750 (5,64), 1,768 (3,44), 2,029 (1,03), 2,044 (1,84), 2,048 (1,84), 2,063 (1,02), 2,423 (0,47), 2,442 (1,04), 2,461 (1,92), 2,479 (1,09), 2,652 (0,41), 2,715 (1,59), 2,728 (2,95), 2,746 (1,40), 2,772 (0,74), 2,781 (1,42), 2,786 (1,50), 2,794 (2,41), 2,802 (1,38), 2,807 (1,33), 2,816 (0,65), 2,974 (1,92), 2,991 (3,49), 3,012 (1,96), 3,264 (0,81), 3,321 (0,75), 3,826 (2,55), 3,847 (2,41), 4,507 (5,32), 4,516 (5,29), 7,868 (1,47), 7,872 (1,67), 7,885 (2,09), 7,887 (2,23), 7,888 (2,12), 7,900 (1,60), 7,903 (1,61), 7,955 (1,67), 7,964 (3,49), 7,973 (1,71), 8,452 (5,76), 8,455 (5,74).

Приклад 123

ent-N-[(3,5-Дифторпіридин-2-іл)метил]-2-(3-етокси[1,4'-біпіперидин]-1'-іл)-1,3-тіазол-5-карбоксамід (енантіомер 1)



97 мг гас-N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-2-(3-етокси[1,4'-біпіперидин]-1'-іл)-1,3-тіазол-5-карбоксаміду розділяли на енантіомери, використовуючи хіральну ВЕРХ (препаративна ВЕРХ: колонка Daicel® Chiralpak ID, 5 мкм, 250 × 20 мм; рухома фаза А: 40 % н-гептан, рухома фаза В: 60 % етанол + 0,2 % діетиламіну в В; швидкість потоку 20 мл/хв.; температурі 50 °С, детектування: 220 нм). Збирали енантіомер, який має час утримання 2,336 хв. (ВЕРХ: колонка Daicel® Chiralpak ID-3 3 мкм, швидкість потоку 1 мл/хв.; рухома фаза А: 50 % н-гептан, рухома фаза В: 50 % етанол + 0,2 % діетиламіну в В; детектування: 220 нм). Видалення розчинників

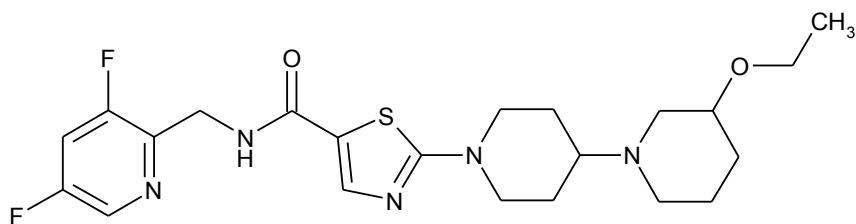
давало 38 мг (99 % е.н.) названої сполуки.

РХ-МС (спосіб 2):  $R_t=0,52$  хв.; МС (ЕСІпоз.):  $m/z=466$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (600 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [м.ч.]: 1,060 (8,60), 1,071 (16,00), 1,083 (8,26), 1,235 (0,59), 1,346 (1,07), 1,365 (1,08), 1,478 (2,05), 1,497 (2,16), 1,615 (1,29), 1,638 (1,12), 1,765 (2,83), 1,784 (2,51), 1,886 (1,30), 1,901 (1,26), 1,943 (0,94), 1,959 (1,62), 1,975 (0,96), 2,066 (0,82), 2,084 (1,44), 2,100 (0,79), 2,422 (0,44), 2,651 (1,43), 2,936 (1,37), 2,952 (1,34), 3,024 (2,23), 3,043 (4,12), 3,061 (2,16), 3,248 (1,59), 3,263 (1,29), 3,312 (0,54), 3,431 (1,22), 3,442 (3,89), 3,453 (5,34), 3,464 (4,14), 3,476 (1,31), 3,479 (1,09), 3,929 (2,79), 3,948 (2,67), 4,524 (6,31), 4,533 (6,25), 7,824 (13,37), 7,879 (1,72), 7,882 (1,81), 7,898 (2,60), 7,910 (1,70), 7,914 (1,78), 8,459 (6,60), 8,462 (6,49), 8,666 (1,78), 8,676 (3,41), 8,685 (1,73).

Приклад 124

ent-N-[(3,5-Дифторпіридин-2-іл)метил]-2-(3-етокси[1,4'-біпіперидин]-1'-іл)-1,3-тіазол-5-карбоксамід (енантіомер 2)



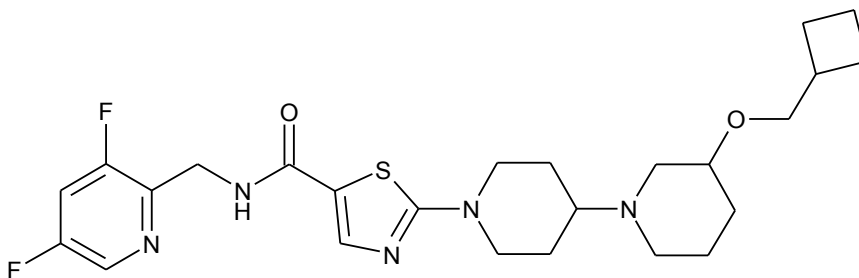
97 мг гас-N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-2-(3-етокси[1,4'-біпіперидин]-1'-іл)-1,3-тіазол-5-карбоксамід розділяли на енантіомери, використовуючи хіральну ВЕРХ (препаративна ВЕРХ: колонка Daicel® Chiralpak ID, 5 мкм, 250 × 20 мм; рухома фаза А: 40 % н-гептан, рухома фаза В: 60 % етанол + 0,2 % діетиламіну в В; швидкість потоку 20 мл/хв.; температурі 50 °С, детектування: 220 нм). Збирали енантіомер, який має час утримання 4,263 хв. (ВЕРХ: колонка Daicel® Chiralpak ID-3 3 мкм, швидкість потоку 1 мл/хв.; рухома фаза А: 50 % н-гептан, рухома фаза В: 50 % етанол + 0,2 % діетиламіну в В; детектування: 220 нм). Видалення розчинників давало 37 мг (99 % е.н.) названої сполуки.

РХ-МС (спосіб 2):  $R_t=0,52$  хв.; МС (ЕСІпоз.):  $m/z=466$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (600 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [м.ч.]: 0,858 (0,50), 1,060 (8,69), 1,072 (16,00), 1,083 (8,44), 1,236 (1,50), 1,355 (1,34), 1,366 (1,33), 1,479 (2,47), 1,498 (2,65), 1,616 (1,60), 1,767 (3,37), 1,785 (3,03), 1,888 (1,68), 1,904 (1,66), 1,960 (1,76), 2,084 (1,62), 2,611 (0,50), 2,652 (1,56), 2,939 (1,58), 3,024 (2,76), 3,044 (5,20), 3,064 (2,72), 3,251 (2,20), 3,431 (1,40), 3,443 (4,13), 3,454 (5,81), 3,465 (4,31), 3,477 (1,43), 3,930 (3,48), 3,951 (3,36), 4,524 (8,10), 4,533 (8,05), 7,824 (12,08), 7,879 (1,78), 7,882 (1,96), 7,897 (3,40), 7,910 (1,75), 7,914 (1,92), 8,459 (7,08), 8,462 (7,27), 8,667 (2,01), 8,676 (3,85), 8,685 (1,99).

Приклад 125

ent-2-[3-(Циклобутилметокси)[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-5-карбоксамід (енантіомер 1)



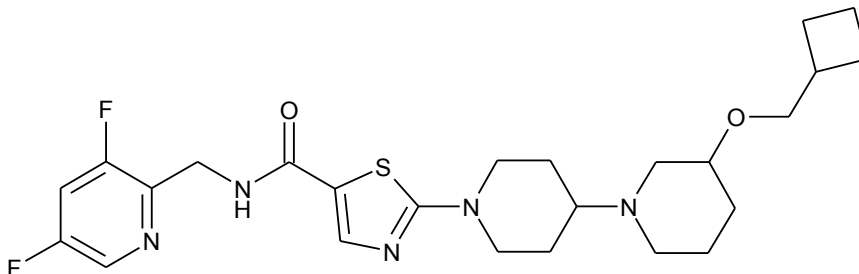
60 мг гас-2-[3-(циклобутилметокси)[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-5-карбоксаміду розділяли на енантіомери, використовуючи хіральну ВЕРХ (препаративна ВЕРХ: колонка Daicel® Chiralpak IF, 5 мкм, 250 × 20 мм; рухома фаза А: 100 % етанол + 0,2 % діетиламіну; швидкість потоку 18 мл/хв.; температурі 70 °С, детектування: 220 нм). Збирали енантіомер, який має час утримання 9,999 хв. (ВЕРХ: колонка Daicel® Chiralpak IF 5 мкм, швидкість потоку 1 мл/хв.; рухома фаза А: 100 % етанол + 0,2 % діетиламіну; температурі 70 °С; детектування: 220 нм). Видалення розчинників давало 28 мг (99 % е.н.) названої сполуки.

РХ-МС (спосіб 1):  $R_t=1,17$  хв.; МС (ЕСІпоз.):  $m/z=506$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (600 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  [м.ч.]: 1,040 (2,07), 1,059 (2,23), 1,146 (0,91), 1,158 (1,69), 1,171 (1,07), 1,234 (0,93), 1,341 (2,06), 1,360 (2,22), 1,478 (3,96), 1,497 (4,40), 1,615 (2,66), 1,645 (5,09), 1,661 (6,44), 1,675 (5,50), 1,690 (2,56), 1,765 (5,75), 1,784 (6,56), 1,809 (6,11), 1,824 (6,18), 1,837 (3,88), 1,856 (1,91), 1,888 (2,92), 1,904 (2,89), 1,922 (3,01), 1,936 (6,49), 1,950 (8,09), 2,081 (3,01), 2,405 (1,46), 2,418 (3,03), 2,430 (3,84), 2,442 (3,00), 2,455 (1,53), 2,654 (3,03), 2,941 (2,94), 2,954 (2,67), 3,022 (4,06), 3,041 (7,67), 3,061 (4,38), 3,225 (3,06), 3,357 (3,40), 3,373 (7,35), 3,384 (12,29), 3,396 (7,41), 3,411 (2,89), 3,929 (5,35), 3,950 (5,23), 4,523 (11,02), 4,532 (11,02), 7,823 (16,00), 7,878 (2,73), 7,895 (4,72), 7,910 (2,65), 8,458 (9,67), 8,664 (3,17), 8,674 (5,69), 8,683 (3,01).

Приклад 126

ent-2-[3-(Циклобутилметокси)[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-5-карбоксамід (енантіомер 2)



60 мг гас-2-[3-(циклобутилметокси)[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-5-карбоксаміду розділяли на енантіомери, використовуючи хіральну ВЕРХ (препаративна ВЕРХ: колонка Daicel® Chiralpak IF, 5 мкм, 250 × 20 мм; рухома фаза А: 100 % етанол + 0,2 % діетиламіну; швидкість потоку 18 мл/хв.; температурі 70 °С, детектування: 220 нм). Збирали енантіомер, який має час утримання 13,165 хв. (ВЕРХ: колонка Daicel® Chiralpak IF 5 мкм, швидкість потоку 1 мл/хв.; рухома фаза А: 100 % етанол + 0,2 % діетиламіну; температурі 70 °С; детектування: 220 нм). Видалення розчинників давало 28 мг (99 % е.н.) названої сполуки.

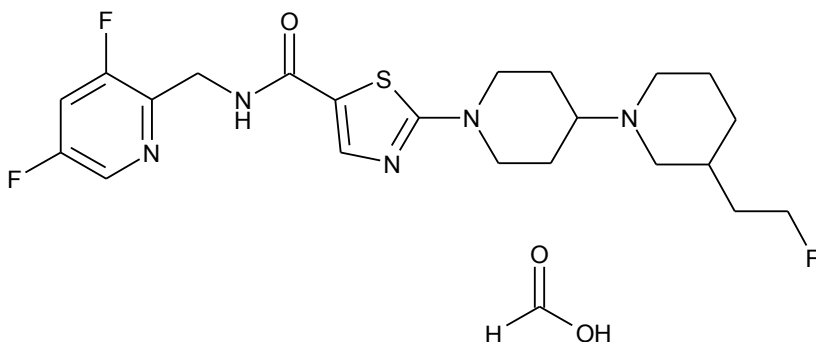
РХ-МС (спосіб 1):  $R_t=1,17$  хв.; МС (ЕСІпоз.):  $m/z=506$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (600 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  [м.ч.]: 1,023 (0,51), 1,037 (1,19), 1,060 (1,31), 1,078 (0,73), 1,143 (1,12), 1,155 (2,25), 1,167 (1,19), 1,235 (0,77), 1,321 (0,52), 1,341 (1,20), 1,361 (1,25), 1,381 (0,56), 1,477 (2,28), 1,497 (2,44), 1,516 (0,97), 1,614 (1,60), 1,635 (1,78), 1,647 (2,81), 1,662 (3,59), 1,677 (2,98), 1,690 (1,31), 1,766 (3,39), 1,775 (2,10), 1,785 (3,78), 1,793 (2,73), 1,800 (2,08), 1,810 (3,38), 1,815 (1,70), 1,824 (4,53), 1,829 (1,22), 1,838 (2,43), 1,842 (1,48), 1,852 (0,85), 1,857 (0,97), 1,870 (0,53), 1,889 (1,42), 1,903 (1,41), 1,923 (1,61), 1,927 (1,22), 1,932 (1,92), 1,936 (3,89), 1,945 (3,31), 1,953 (4,52), 1,956 (4,37), 1,964 (2,83), 1,970 (2,58), 1,978 (1,21), 2,065 (1,01), 2,082 (1,80), 2,099 (0,98), 2,406 (0,92), 2,418 (1,98), 2,431 (2,54), 2,443 (1,88), 2,456 (0,85), 2,564 (0,87), 2,655 (1,60), 2,672 (1,48), 2,908 (0,92), 2,921 (0,98), 2,942 (1,72), 2,955 (1,58), 3,023 (2,34), 3,042 (4,41),

3,061 (2,35), 3,210 (1,08), 3,218 (1,46), 3,225 (1,90), 3,233 (1,43), 3,242 (1,19), 3,317 (0,46), 3,357 (1,62), 3,369 (1,91), 3,373 (5,39), 3,385 (10,05), 3,396 (5,32), 3,401 (1,89), 3,412 (1,57), 3,930 (3,09), 3,950 (2,94), 4,524 (6,50), 4,533 (6,41), 7,813 (0,48), 7,824 (16,00), 7,878 (1,87), 7,882 (1,93), 7,894 (2,71), 7,897 (2,72), 7,910 (1,85), 7,913 (1,87), 8,458 (7,25), 8,462 (6,95), 8,665 (2,10), 8,675 (4,20), 8,684 (2,03).

5

Приклад 127  
 гас-Мурашиної кислоти N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-2-[3-(2-фторетил)[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-тіазол-5-карбоксамід



10

N,N-Діізопропілетиламін (49 мкл, 280 мкмоль) та оцтову кислоту (9,7 мкл, 170 мкмоль) додавали послідовно до розчину N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-2-(4-оксопіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбоксаміду (50 мг, 142 мкмоль) та гас-3-(2-фторетил)піперидину (37,2 мг, 284 мкмоль) в 3 мл дихлорметану, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 6 год. Потім, додавали натрію триацетоксиборгідрид (45,1 мг, 213 мкмоль), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Додавали нас. розчин NaHCO<sub>3</sub>, та реакційну суміш екстрагували дихлорметаном. Органічну фазу промивали водою та сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Осушуючий агент відфільтровували, та фільтрат концентрували. Залишок розчиняли в ДМСО та чистили, використовуючи препаративну ВЕРХ (прилад: Waters Prep LC/MS System, колонка: Phenomenex Kinetex C18 5 мкм 100×30 мм. Рухома фаза А: вода, рухома фаза В: ацетонітрil, рухома фаза С: 2 % концентрованої мурашиної кислоти у воді, рухома фаза D: ацетонітрil/вода (80 % за об'ємом/20 % за об'ємом) загальна швидкість потоку: 80 мл/хв.; кімнатна температура; довжина хвилі 200-400 нм, повне впорскування. Градієнтний профіль: рухома фаза А від 0 до 2 хв. 63 мл, рухома фаза В від 0 до 2 хв. 7 мл, рухома фаза А від 2 до 10 хв. від 63 мл до 39 мл та рухома фаза В від 7 мл до 31 мл, 10 до 12 хв. 0 мл рухомої фази А та 70 мл рухомої фази В. Постійна швидкість потоку рухомої фази С та рухомої фази D 5 мл/хв., кожна протягом усього часу перебігу). Фракції, які містять продукт, об'єднували та ліофілізували. Це давало 8,3 мг (чистота 90 %, 62 % від теоретичного) цільової сполуки.

15

20

25

30

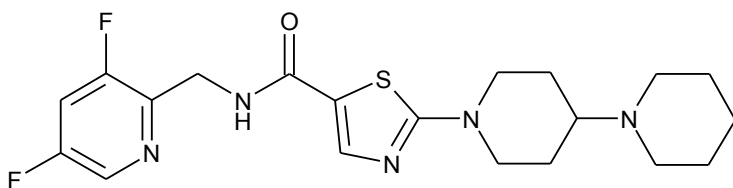
35

40

<sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.ч.]: 0,891 (0,41), 0,908 (0,96), 0,929 (1,03), 0,943 (0,48), 1,380 (0,46), 1,401 (1,07), 1,421 (1,24), 1,440 (0,58), 1,471 (1,05), 1,485 (2,38), 1,491 (3,31), 1,504 (2,79), 1,511 (2,62), 1,524 (1,89), 1,532 (1,25), 1,542 (0,86), 1,552 (1,29), 1,562 (1,40), 1,586 (2,60), 1,592 (3,22), 1,598 (2,82), 1,609 (2,29), 1,613 (2,28), 1,620 (2,03), 1,630 (0,77), 1,681 (1,29), 1,702 (1,25), 1,774 (3,02), 1,794 (2,62), 1,901 (1,30), 1,917 (2,00), 1,934 (1,18), 2,135 (1,06), 2,150 (1,91), 2,154 (1,87), 2,168 (1,12), 2,520 (0,99), 2,564 (1,18), 2,652 (0,44), 2,735 (1,56), 2,754 (1,54), 2,781 (1,79), 2,799 (1,71), 3,028 (2,21), 3,048 (4,09), 3,068 (2,26), 3,102 (0,54), 3,480 (1,58), 3,563 (1,40), 3,934 (3,17), 3,955 (3,05), 4,430 (1,61), 4,438 (3,14), 4,448 (1,87), 4,509 (1,96), 4,519 (4,42), 4,525 (6,57), 4,533 (5,92), 7,824 (16,00), 7,865 (0,74), 7,879 (1,67), 7,883 (1,74), 7,895 (2,30), 7,898 (2,39), 7,910 (1,74), 7,914 (1,69), 8,171 (3,02), 8,459 (6,28), 8,463 (6,04), 8,668 (1,79), 8,678 (3,62), 8,687 (1,72).

Приклад 128

2-([1,4'-Біпіперидин]-1'-іл)-N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-5-карбоксамід



45

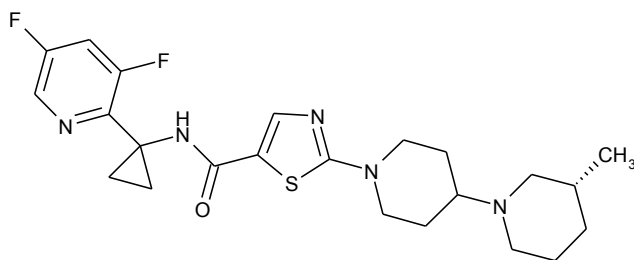
Оцтову кислоту (9,7 мкл, 170 мкмоль) додавали до розчину N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-2-(4-оксопіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбоксаміду (100,0 мг, 284 мкмоль) та піперидину (56 мкл, 570 мкмоль) в 2 мл дихлорметану, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 год. Потім, додавали натрію триацетоксиборгідрид (90,2 мг, 426 мкмоль), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Потім, додавали нас. розчин  $\text{NaHCO}_3$ , та реакційну суміш екстрагували дихлорметаном. Органічну фазу концентрували на роторному випарнику, та залишок розчиняли в ДМСО та чистили, використовуючи препаративну ВЕРХ (прилад: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100×30 мм. Рухома фаза А: вода, рухома фаза В: ацетонітрил, рухома фаза С: 2 % аміаку у воді, рухома фаза D: ацетонітрил/вода (80 % за об'ємом/20 % за об'ємом). Загальна швидкість потоку: 80 мл/хв.; кімнатна температура; довжина хвилі 200-400 нм, повне впорскування. Градієнтний профіль: рухома фаза А від 0 до 2 хв. 55 мл, рухома фаза В від 0 до 2 хв. 15 мл, рухома фаза А від 2 до 10 хв. від 55 мл до 31 мл та рухома фаза В від 15 мл до 39 мл, 10 до 12 хв. 0 мл рухомої фази А та 70 мл рухомої фази В. Постійна швидкість потоку рухомої фази С та рухомої фази D 5 мл/хв., кожна протягом усього часу перебігу). Фракції, які містять продукт, об'єднували та ліофілізували. Це давало 22,0 мг (100 % чистота, 18 % від теоретичного) названої сполуки.

PX-МС (спосіб 1):  $R_t=0,80$  хв.; МС (ЕСІпоз.):  $m/z=422$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (600 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [м.ч.]: 1,366 (3,44), 1,375 (2,92), 1,444 (1,06), 1,453 (3,16), 1,463 (7,91), 1,471 (9,96), 1,482 (6,13), 1,490 (4,09), 1,504 (1,17), 1,512 (1,00), 1,769 (3,09), 1,790 (2,71), 2,430 (5,90), 2,439 (8,35), 2,447 (6,39), 2,466 (1,66), 2,471 (2,35), 2,517 (0,56), 2,651 (0,41), 3,021 (2,01), 3,025 (2,37), 3,042 (4,07), 3,045 (4,08), 3,062 (2,33), 3,067 (2,09), 3,259 (0,66), 3,920 (3,18), 3,942 (3,09), 4,523 (5,69), 4,532 (5,70), 7,821 (16,00), 7,879 (1,63), 7,882 (1,78), 7,895 (2,33), 7,897 (2,41), 7,910 (1,70), 7,914 (1,76), 8,458 (6,16), 8,462 (6,16), 8,664 (1,76), 8,673 (3,62), 8,683 (1,83).

Приклад 129

N-[1-(3,5-Дифторпіридин-2-іл)циклопропіл]-2-[(3R)-3-метил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-тіазол-5-карбоксамід



1-(3-Диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду гідрохлорид (32,6 мг, 170 мкмоль), 1-гідрокси-1Н-бензотриазолу гідрат (26,0 мг, 170 мкмоль) та N,N-діізопропілетиламін (110 мкл, 650 мкмоль) додавали до розчину 2-[(3R)-3-метил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-тіазол-5-карбонової кислоти дигідрохлориду (50,0 мг, 131 мкмоль) в 2 мл ДМФ, та суміш перемішували протягом 5 хв., після чого додавали 1-(3,5-дифторпіридин-2-іл)циклопропанаміну гідрохлорид (1:1) (29,7 мг, 144 мкмоль). Суміш потім перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш чистили, використовуючи препаративну ВЕРХ [прилад: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100×30 мм. Рухома фаза А: вода, рухома фаза В: ацетонітрил, рухома фаза С: 2 % аміаку у воді, рухома фаза D: ацетонітрил/вода (80 % за об'ємом/20 % за об'ємом) загальна швидкість потоку: 80 мл/хв.; кімнатна температура; довжина хвилі 200-400 нм, повне впорскування. Градієнтний профіль: рухома фаза А від 0 до 2 хв. 47 мл, рухома фаза В від 0 до 2 хв. 23 мл, рухома фаза А від 2 до 10 хв. від 47 мл до 23 мл та рухома фаза В від 23 мл до 47 мл, 10 до 12 хв. 0 мл рухомої фази А та 70 мл рухомої фази В. Постійна швидкість потоку рухомої фази С та рухомої фази D 5 мл/хв., кожна протягом усього часу перебігу). Фракції, які містять продукт, об'єднували та ліофілізували. Це давало 37,0 мг (100 % чистота, 61 % від теоретичного) названої сполуки.

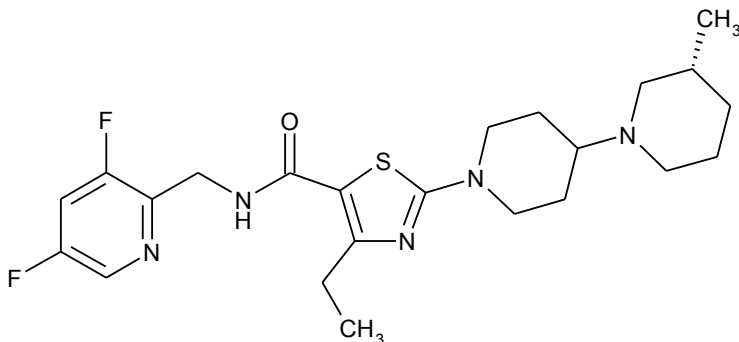
PX-МС (спосіб 2):  $R_t=0,56$  хв.; МС (ЕСІпоз.):  $m/z=462$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (600 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [м.ч.]: 0,782 (0,51), 0,788 (0,60), 0,812 (15,17), 0,823 (16,00), 0,842 (0,59), 0,848 (0,53), 0,955 (0,47), 1,174 (2,26), 1,182 (6,55), 1,187 (6,16), 1,194 (2,43), 1,369 (0,51), 1,389 (1,31), 1,409 (1,42), 1,429 (0,62), 1,449 (0,85), 1,464 (2,23), 1,477 (4,28), 1,484 (9,56), 1,488 (8,40), 1,496 (3,72), 1,521 (1,41), 1,527 (1,17), 1,565 (1,73), 1,581 (1,06), 1,586 (1,39), 1,615 (1,46), 1,636 (1,39), 1,737 (1,83), 1,755 (5,18), 1,772 (2,86), 1,779 (2,96), 2,036 (1,15), 2,051 (2,05),

2,070 (1,12), 2,470 (1,22), 2,720 (1,75), 2,732 (3,29), 2,748 (1,72), 2,956 (0,44), 3,020 (2,17), 3,037 (3,83), 3,058 (2,15), 3,915 (2,81), 3,936 (2,67), 6,779 (0,67), 6,785 (0,65), 7,120 (0,64), 7,125 (0,60), 7,740 (1,36), 7,744 (1,44), 7,755 (1,57), 7,759 (2,67), 7,763 (1,55), 7,774 (1,38), 7,778 (1,38), 7,835 (11,84), 8,360 (5,23), 8,364 (4,87), 8,928 (5,56).

5 Приклад 130

N-[(3,5-Дифторпіридин-2-іл)метил]-4-етил-2-[(3R)-3-метил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-тіазол-5-карбоксамід



10

2-Бром-N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-4-етил-1,3-тіазол-5-карбоксамід (150 мг, 414 мкмоль) та (3R)-3-метил-1,4'-біпіперидину дигідрохлорид (106 мг, 414 мкмоль) об'єднували та перемішували при 120 °С в розчині натрію карбонату (830 мкл, 2,0 М, 1,7 ммоль) протягом 1 год. Реакційну суміш потім чистили, використовуючи препаративну ВЕРХ (прилад: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100×30 мм. Рухома фаза А: вода, рухома фаза В: ацетонітрил, рухома фаза С: 2 % аміаку у воді, рухома фаза D: ацетонітрил/вода (80 % за об'ємом/20 % за об'ємом) загальна швидкість потоку: 80 мл/хв.; кімнатна температура; довжина хвилі 200-400 нм, повне впорскування. Градієнтний профіль: рухома фаза А від 0 до 2 хв. 39 мл, рухома фаза В від 0 до 2 хв. 31 мл, рухома фаза А від 2 до 10 хв. від 39 мл до 15 мл та рухома фаза В від 31 мл до 55 мл, 10 до 12 хв. 0 мл рухомої фази А та 70 мл рухомої фази В. Постійна швидкість потоку рухомої фази С та рухомої фази D 5 мл/хв., кожна протягом усього часу перебігу). Фракції, які містять продукт, об'єднували та ліофілізували. Це давало 74,0 мг (чистота 100 %, 39 % від теоретичного) цільової сполуки.

PX-МС (спосіб 2):  $R_t=0,60$  хв.; МС (ЕСІпоз.):  $m/z=464$   $[M+H]^+$ .

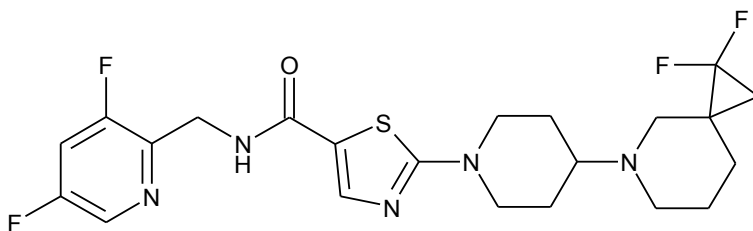
25

$^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [м.ч.]: 0,799 (1,09), 0,813 (11,56), 0,827 (12,24), 0,847 (0,47), 1,091 (7,29), 1,106 (16,00), 1,121 (7,29), 1,388 (0,88), 1,395 (0,58), 1,412 (0,97), 1,438 (0,80), 1,447 (0,69), 1,464 (1,55), 1,472 (1,65), 1,488 (2,07), 1,495 (2,07), 1,510 (1,47), 1,521 (1,26), 1,530 (0,74), 1,544 (0,47), 1,565 (1,25), 1,571 (0,94), 1,584 (0,71), 1,591 (0,92), 1,598 (0,74), 1,615 (0,99), 1,641 (0,96), 1,733 (1,37), 1,754 (2,49), 1,774 (2,92), 1,793 (1,87), 2,029 (0,79), 2,047 (1,42), 2,052 (1,39), 2,069 (0,80), 2,453 (0,77), 2,459 (0,54), 2,469 (0,96), 2,475 (1,59), 2,482 (1,28), 2,523 (0,42), 2,727 (1,39), 2,740 (2,26), 2,760 (1,12), 2,789 (1,99), 2,804 (6,09), 2,819 (5,92), 2,834 (1,81), 2,998 (1,35), 3,003 (1,59), 3,024 (2,79), 3,028 (2,70), 3,048 (1,59), 3,891 (2,15), 3,917 (2,01), 4,488 (4,13), 4,499 (4,03), 7,879 (1,35), 7,883 (1,42), 7,897 (1,69), 7,899 (1,75), 7,901 (1,82), 7,903 (1,63), 7,917 (1,34), 7,921 (1,38), 7,989 (1,38), 8,000 (2,84), 8,011 (1,31), 8,452 (4,92), 8,456 (4,69).

30

35 Приклад 131

ent-2-[4-(1,1-Дифтор-5-азаспіро[2.5]октан-5-іл)піперидин-1-іл]-N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-5-карбоксамід (енантіомер 1)



40

60 мг рас-2-[4-(1,1-дифтор-5-азаспіро[2.5]октан-5-іл)піперидин-1-іл]-N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-5-карбоксаміду розділяли на енантіомери, використовуючи хіральну ВЕРХ (препаративна ВЕРХ: колонка Daicel® Chiralpak ID, 5 мкм, 250 × 20 мм; рухома фаза А: 30 % н-

гептан, рухома фаза В: 70 % етанол + 0,2 % діетиламіну в В; швидкість потоку 20 мл/хв.; температура: 40 °С, детектування: 220 нм). Збирали енантіомер, який має час утримання 1,927 хв. (ВЕРХ: колонка Daicel® Chiralpak ID-3 3 мкм, швидкість потоку 1 мл/хв.; рухома фаза А: 50 % н-гептан, рухома фаза В: 50 % етанол + 0,2 % діетиламіну в В; детектування: 220 нм).

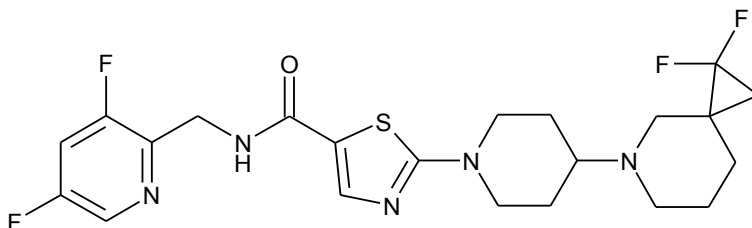
5 Видалення розчинників давало 23 мг (98 % е.н.) названої сполуки.

РХ-МС (спосіб 5):  $R_t=1,56$  хв.; МС (ЕСІпоз.):  $m/z=484$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (600 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [м.ч.]: 1,146 (0,84), 1,158 (2,52), 1,170 (2,50), 1,186 (1,37), 1,198 (1,48), 1,215 (2,36), 1,226 (2,39), 1,436 (0,92), 1,456 (3,88), 1,476 (8,04), 1,494 (7,15), 1,603 (2,19), 1,755 (2,31), 1,776 (4,13), 1,799 (1,99), 2,377 (2,43), 2,396 (3,21), 2,422 (2,44), 2,514 (4,21), 2,568 (1,52), 2,620 (1,95), 3,046 (3,16), 3,063 (5,74), 3,083 (3,23), 3,907 (3,91), 3,926 (3,72), 4,523 (8,18), 4,532 (8,18), 7,822 (16,00), 7,878 (1,98), 7,882 (2,00), 7,897 (3,37), 7,910 (2,00), 7,913 (1,97), 8,458 (7,68), 8,461 (7,29), 8,666 (2,49), 8,676 (4,92), 8,685 (2,41).

Приклад 132

15 ent-2-[4-(1,1-Дифтор-5-азаспіро[2.5]октан-5-іл)піперидин-1-іл]-N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-5-карбоксамід (енантіомер 2)



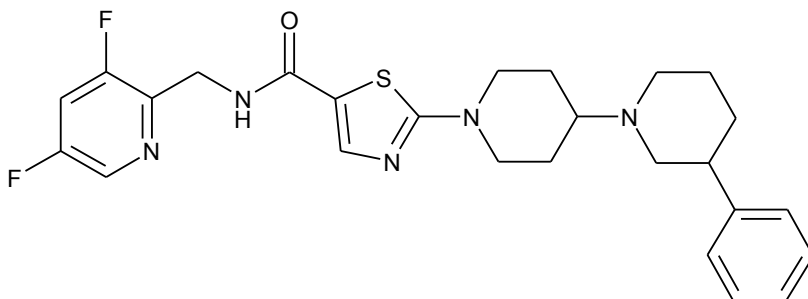
20 60 мг гас-2-[4-(1,1-дифтор-5-азаспіро[2.5]октан-5-іл)піперидин-1-іл]-N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-5-карбоксаміду розділяли на енантіомери, використовуючи хіральну ВЕРХ (препаративна ВЕРХ: колонка Daicel® Chiralpak ID, 5 мкм, 250 × 20 мм; рухома фаза А: 30 % н-гептан, рухома фаза В: 70 % етанол + 0,2 % діетиламіну в В; швидкість потоку 20 мл/хв.; температура: 40 °С, детектування: 220 нм). Збирали енантіомер, який має час утримання 3,317 хв. (ВЕРХ: колонка Daicel® Chiralpak ID-3 3 мкм, швидкість потоку 1 мл/хв.; рухома фаза А: 50 % н-гептан, рухома фаза В: 50 % етанол + 0,2 % діетиламіну в В; детектування: 220 нм). Видалення розчинників давало 23 мг (99 % е.н.) названої сполуки.

РХ-МС (Спосіб 5):  $R_t=1,56$  хв.; МС (ЕСІпоз.):  $m/z=484$   $[M+H]^+$ .

30  $^1\text{H}$ -ЯМР (600 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [м.ч.]: 1,146 (0,75), 1,158 (1,98), 1,171 (1,91), 1,186 (1,08), 1,198 (1,15), 1,215 (1,81), 1,227 (1,85), 1,239 (0,96), 1,436 (0,80), 1,456 (2,96), 1,477 (5,97), 1,495 (5,35), 1,522 (1,38), 1,603 (1,63), 1,613 (1,24), 1,756 (1,75), 1,780 (3,00), 1,800 (1,48), 2,377 (1,82), 2,396 (2,41), 2,422 (1,92), 2,514 (3,06), 2,568 (1,08), 2,620 (1,43), 2,651 (0,41), 3,042 (2,15), 3,046 (2,46), 3,063 (4,28), 3,083 (2,49), 3,088 (2,11), 3,906 (2,87), 3,926 (2,70), 4,523 (6,11), 4,532 (6,07), 7,822 (16,00), 7,878 (1,73), 7,882 (1,81), 7,895 (2,55), 7,897 (2,67), 7,910 (1,78), 7,914 (1,86), 8,458 (6,46), 8,461 (6,36), 8,667 (1,89), 8,676 (3,89), 8,686 (1,94).

35 Приклад 133

гас-N-[(3,5-Дифторпіридин-2-іл)метил]-2-(3-феніл[1,4'-біпіперидин]-1'-іл)-1,3-тіазол-5-карбоксамід



40 N,N-Діізопропілетиламін (69 мкл, 400 мкмоль) та оцтову кислоту (14 мкл, 240 мкмоль) додавали послідовно до розчину N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-2-(4-оксопіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбоксаміду (70,0 мг, 199 мкмоль) та гас-3-фенілпіперидину (64,1 мг, 397 мкмоль) в 4,2 мл дихлорметану, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Потім,

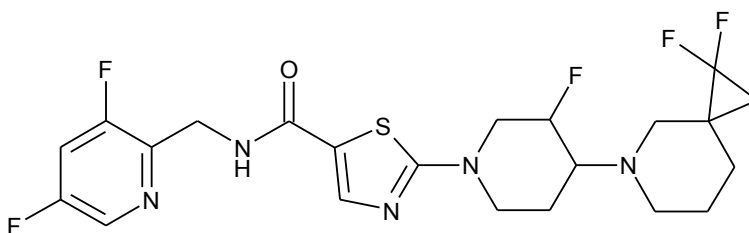
додавали натрію триацетоксиборгидрид (63,2 мг, 298 мкмоль), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 год. Потім, додавали нас. розчин  $\text{NaHCO}_3$ , та реакційну суміш екстрагували дихлорметаном. Органічну фазу промивали водою та сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Осушувачий агент відфільтровували, та фільтрат концентрували. Залишок розчиняли в ДМСО та чистили, використовуючи препаративну ВЕРХ (прилад: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100×30 мм. Рухома фаза А: вода, рухома фаза В: ацетонітрил, рухома фаза С: 2 % аміаку у воді, рухома фаза D: ацетонітрил/вода (80 % за об'ємом/20 % за об'ємом) загальна швидкість потоку: 80 мл/хв.; кімнатна температура; довжина хвилі 200-400 нм, повне впорскування. Градієнтний профіль: рухома фаза А від 0 до 2 хв. 70 мл, рухома фаза В від 0 до 2 хв. 0 мл, рухома фаза А від 2 до 10 хв. від 70 мл до 0 мл та рухома фаза В від 0 мл до 70 мл, 10 до 12 хв. 0 мл рухомої фази А та 70 мл рухомої фази В. Постійна швидкість потоку рухомої фази С та рухомої фази D 5 мл/хв., кожна протягом усього часу перебігу). Фракції, які містять продукт, об'єднували та ліофілізували. Це давало 17,0 мг (чистота 100 %, 17 % від теоретичного) цільової сполуки.

РХ-МС (спосіб 5):  $R_t=1,74$  хв.; МС (ЕСІноз.):  $m/z=498$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [м.ч.]: -0,149 (0,91), 0,146 (0,77), 1,378 (0,42), 1,400 (1,08), 1,408 (1,16), 1,430 (1,35), 1,439 (1,38), 1,461 (1,11), 1,496 (1,85), 1,510 (2,16), 1,528 (2,44), 1,560 (1,50), 1,704 (1,58), 1,736 (1,16), 1,796 (3,14), 1,819 (2,95), 2,073 (2,48), 2,157 (1,25), 2,185 (1,75), 2,201 (1,77), 2,228 (3,01), 2,255 (1,62), 2,328 (1,28), 2,367 (1,69), 2,524 (3,95), 2,574 (2,01), 2,601 (0,88), 2,666 (1,83), 2,670 (1,83), 2,693 (1,57), 2,711 (2,19), 2,856 (2,82), 2,883 (2,55), 3,015 (1,85), 3,045 (3,45), 3,075 (1,89), 3,921 (2,88), 3,954 (2,64), 4,514 (4,86), 4,527 (4,95), 7,166 (1,21), 7,172 (0,84), 7,182 (3,04), 7,193 (1,08), 7,199 (1,96), 7,204 (1,62), 7,241 (2,91), 7,257 (12,12), 7,263 (16,00), 7,280 (6,40), 7,299 (1,70), 7,820 (15,56), 7,881 (1,54), 7,887 (1,58), 7,906 (2,02), 7,910 (2,10), 7,929 (1,58), 7,935 (1,60), 8,173 (0,95), 8,460 (4,70), 8,465 (4,61), 8,685 (1,67), 8,699 (3,57), 8,713 (1,70).

Приклад 134

діаміх-2-[4-(1,1-Дифтор-5-азаспіро[2.5]октан-5-іл)-3-фторпіперидин-1-іл]-N-[(3,5-дифторпіперидин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-5-карбоксамід



2-Бром-N-[(3,5-дифторпіперидин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-5-карбоксамід (100 мг, 299 мкмоль) та діаміх-1,1-дифтор-5-(3-фторпіперидин-4-іл)-5-азаспіро[2.5]октану дигідрохлорид (96,1 мг, 299 мкмоль) об'єднували та перемішували при 120 °С в 2 мл розчину натрію карбонату (2 мл, 2,0 М, 4 ммоль) протягом 30 годин. Реакційну суміш потім розбавляли водою та екстрагували дихлорметаном. Органічну фазу сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та фільтрували, та фільтрат концентрували на роторному випарнику. Залишок розчиняли в ДМСО та чистили, використовуючи препаративну ВЕРХ (прилад: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100×30 мм. Рухома фаза А: вода, рухома фаза В: ацетонітрил, рухома фаза С: 2 % аміаку у воді, рухома фаза D: ацетонітрил/вода (80 % за об'ємом/20 % за об'ємом) загальна швидкість потоку: 80 мл/хв.; кімнатна температура; довжина хвилі 200-400 нм, повне впорскування. Градієнтний профіль: рухома фаза А від 0 до 2 хв. 55 мл, рухома фаза В від 0 до 2 хв. 15 мл, рухома фаза А від 2 до 10 хв. від 55 мл до 31 мл та рухома фаза В від 15 мл до 39 мл, 10 до 12 хв. 0 мл рухомої фази А та 70 мл рухомої фази В. Постійна швидкість потоку рухомої фази С та рухомої фази D 5 мл/хв., кожна протягом усього часу перебігу). Фракції, які містять продукт, об'єднували та ліофілізували. Це давало 46,0 мг (чистота 100 %, 31 % від теоретичного) цільової сполуки.

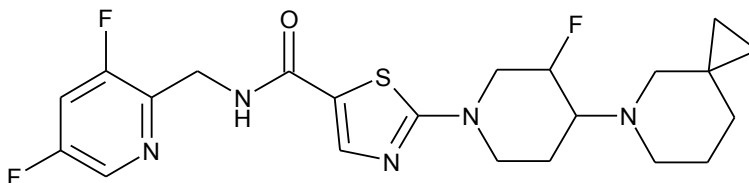
РХ-МС (спосіб 5):  $R_t=1,52$  хв.; МС (ЕСІноз.):  $m/z=502$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [м.ч.]: -0,149 (0,40), 1,174 (2,35), 1,195 (4,08), 1,216 (2,33), 1,232 (0,76), 1,462 (1,17), 1,481 (2,78), 1,501 (4,70), 1,523 (1,86), 1,608 (1,52), 1,623 (1,37), 1,668 (1,19), 1,703 (1,07), 1,846 (0,95), 1,858 (1,09), 1,879 (1,18), 1,890 (1,21), 1,911 (0,72), 1,923 (0,63), 2,328 (0,44), 2,367 (0,65), 2,524 (3,86), 2,604 (2,69), 2,633 (1,49), 2,670 (1,14), 2,699 (2,14), 2,710 (2,28), 2,769 (0,60), 2,788 (0,77), 3,126 (1,00), 3,158 (1,99), 3,190 (1,15), 3,214 (1,44), 3,250 (1,52), 3,987 (1,42), 4,019 (1,34), 4,153 (0,87), 4,187 (1,56), 4,217 (0,79), 4,521 (5,39), 4,534 (5,43), 5,026

(1,17), 5,056 (0,66), 5,149 (1,18), 5,177 (0,67), 7,812 (16,00), 7,885 (1,58), 7,891 (1,73), 7,908 (2,00), 7,910 (2,18), 7,913 (2,27), 7,916 (2,13), 7,933 (1,66), 7,938 (1,74), 8,464 (5,05), 8,470 (5,00), 8,709 (1,84), 8,724 (3,89), 8,738 (1,87).

Приклад 135

- 5 diamix-2-[4-(5-Азаспіро[2.5]октан-5-іл)-3-фторпіперидин-1-іл]-N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-5-карбоксамід

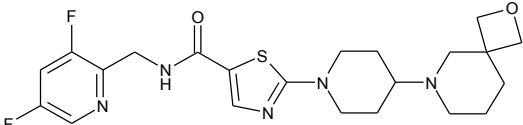
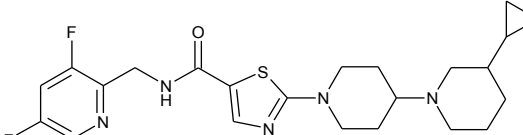
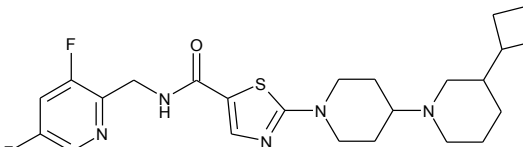


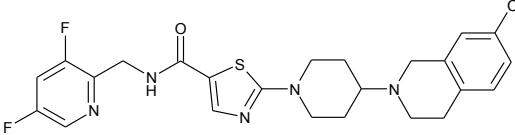
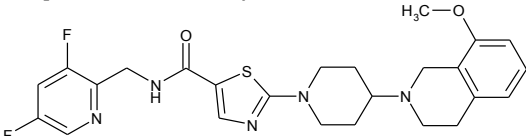
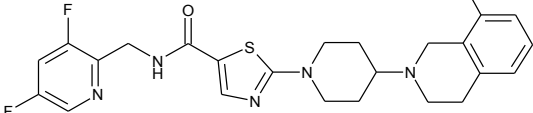
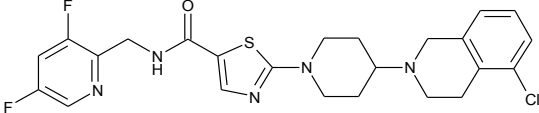
- 10 2-Бром-N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-5-карбоксамід (100 мг, 299 мкмоль) та diamix-5-(3-фторпіперидин-4-іл)-5-азаспіро[2.5]октану дигідрохлорид (85,4 мг, 299 мкмоль) об'єднували та перемішували при 120 °С в 2 мл розчину натрію карбонату (2 мл, 2,0 М, 4 ммоль) протягом 30 годин. Реакційну суміш потім розбавляли водою та екстрагували дихлорметаном. Органічну фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та фільтрували, та фільтрат концентрували на роторному випарнику. Залишок розчиняли в ДМСО та чистили,
- 15 використовуючи препаративну ВЕРХ (прилад: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100×30 мм. Рухома фаза А: вода, рухома фаза В: ацетонітрил, рухома фаза С: 2 % аміаку у воді, рухома фаза D: ацетонітрил/вода (80 % за об'ємом/20 % за об'ємом) загальна швидкість потоку: 80 мл/хв.; кімнатна температура; довжина хвилі 200-400 нм, повне впорскування.
- 20 Градієнтний профіль: рухома фаза А від 0 до 2 хв. 55 мл, рухома фаза В від 0 до 2 хв. 15 мл, рухома фаза А від 2 до 10 хв. від 55 мл до 31 мл та рухома фаза В від 15 мл до 39 мл, 10 до 12 хв. 0 мл рухомої фази А та 70 мл рухомої фази В. Постійна швидкість потоку рухомої фази С та рухомої фази D 5 мл/хв., кожна протягом усього часу перебігу). Фракції, які містять продукт, об'єднували та ліофілізували. Це давало 18,0 мг (чистота 100 %, 13 % від теоретичного)
- 25 цільової сполуки.

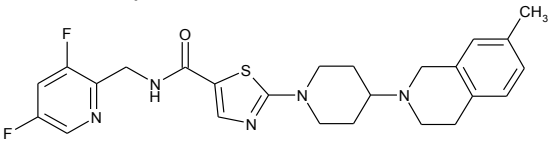
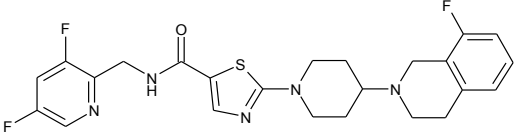
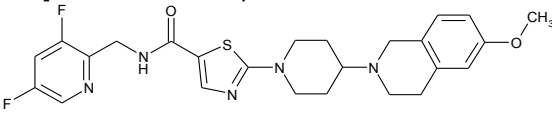
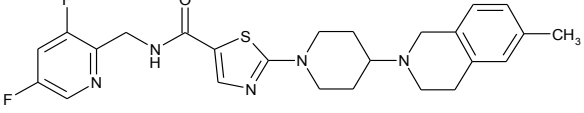
РХ-МС (спосіб 5): R<sub>t</sub>=1,52 хв.; МС (ЕСІпоз.): m/z=466 [M+H]<sup>+</sup>.

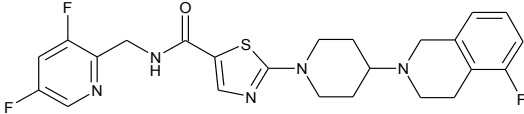
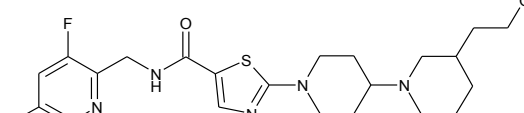
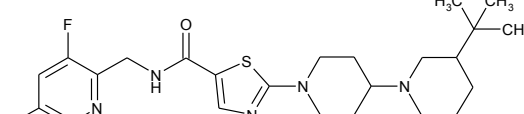
- <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.ч.]: 0,236 (9,32), 0,259 (7,85), 0,278 (1,43), 0,294 (0,46), 1,209 (0,58), 1,227 (1,61), 1,242 (3,77), 1,257 (3,72), 1,271 (1,81), 1,290 (0,55), 1,561 (2,71), 1,571 (3,44), 1,585 (2,57), 1,669 (1,21), 1,694 (1,73), 1,787 (0,48), 1,797 (0,60), 1,818 (1,34), 1,828 (1,46), 1,849 (1,31), 1,860 (1,24), 1,880 (0,46), 2,073 (1,21), 2,269 (1,36), 2,297 (5,25), 2,313 (4,36), 2,328 (0,76), 2,339 (1,10), 2,367 (0,61), 2,577 (4,23), 2,589 (5,56), 2,602 (3,30), 2,635 (0,93), 2,644 (0,90), 2,666 (1,15), 2,710 (0,57), 3,110 (1,17), 3,136 (2,08), 3,142 (2,03), 3,167 (1,24), 3,199 (1,78), 3,235 (2,02), 3,968 (1,52), 4,001 (1,41), 4,142 (0,95), 4,172 (1,62), 4,206 (0,88), 4,520 (5,56), 4,533 (5,59), 5,026 (1,83), 5,148 (1,86), 7,810 (16,00), 7,884 (1,64), 7,890 (1,76), 7,909 (2,28), 7,913 (2,39), 7,915 (2,23), 7,932 (1,72), 7,938 (1,80), 8,164 (0,74), 8,463 (5,37), 8,469 (5,31), 8,706 (1,86), 8,720 (3,88), 8,734 (1,86).
- 30
- 35

За аналогією до прикладів з 15 до 17, наступні сполуки прикладів з 136 до 149 отримували з вихідних матеріалів, зазначених в кожному випадку:

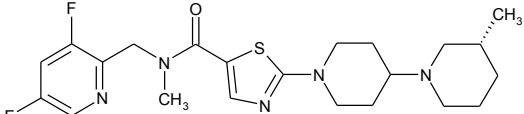
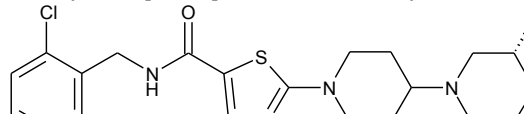
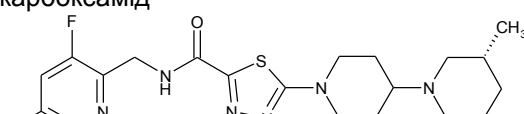
| Приклад | Назва/Структура/Вихідні матеріали                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Аналітичні дані                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 136     | <p>N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-2-[4-(2-окса-6-азаспіро[3.5]нонан-6-іл)піперидин-1-іл]-1,3-тіазол-5-карбоксамід</p>  <p>з N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-2-(4-оксопіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбоксаміду та 2-окса-6-азаспіро[3.5]нонану щавелевої кислоти (2:1)</p>                                                              | <p><math>^1\text{H}</math>-ЯМР (600 МГц, ДМСО-<math>d_6</math>, <math>\delta/\text{м.ч.}</math>): 1,37-1,44 (м, 2H), 1,46-1,56 (м, 2H), 1,57-1,65 (м, 2H), 1,78 (ш. д, 2H), 2,37 (ш. с, 2H), 2,52-2,63 (м, 3H, частково перекривається з ДМСО), 3,07 (тд, 2H), 3,94 (ш. д, 2H), 4,19 (с, 4H), 4,53 (д, 2H), 7,83 (с, 1H), 7,90 (тд, 1H), 8,46 (д, 1H), 8,68 (т, 1H).</p> <p>PX-МС (спосіб 1):<br/> <math>R_t=0,76</math> хв.; <math>m/z=464</math> (M+H)<math>^+</math>.</p>                                                                                                                                                        |
| 137     | <p>2-(3-циклопропіл[1,4'-біпіперидин]-1'-іл)-N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-5-карбоксамід (рацемічний)</p>  <p>з N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-2-(4-оксопіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбоксаміду та 3-циклопропілпіперидину гідрохлориду (1:1) (рацемічний)</p>                                                           | <p><math>^1\text{H}</math>-ЯМР (600 МГц, ДМСО-<math>d_6</math>, <math>\delta/\text{м.ч.}</math>): 0,01-0,08 (м, 2H), 0,29-0,37 (м, 2H), 0,47-0,54 (м, 1H), 0,63-0,72 (м, 1H), 0,99 (кв. д, 1H), 1,28-1,38 (м, 1H), 1,42-1,54 (м, 2H), 1,56-1,63 (м, 1H), 1,66-1,72 (м, 1H), 1,74-1,81 (м, 2H), 1,99 (т, 1H), 2,05-2,12 (м, 1H), 2,47-2,55 (м, 1H, частково перекривається з ДМСО), 2,71 (ш. д, 1H), 2,80 (ш. д, 1H), 3,04 (тд, 2H), 3,93 (ш. д, 2H), 4,52 (д, 2H), 7,82 (с, 1H), 7,89 (тд, 1H), 8,46 (д, 1H), 8,67 (т, 1H).</p> <p>PX-МС (спосіб 1):<br/> <math>R_t=1,02</math> хв.; <math>m/z=462</math> (M+H)<math>^+</math>.</p> |
| 138     | <p>2-(3-циклобутил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл)-N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-5-карбоксамід (рацемічний)</p>  <p>з N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-2-(4-оксопіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбоксаміду та 3-циклобутилпіперидин (рацемічний)<br/> Отриманий продукт чистили, використовуючи Спосіб 10 (препаративна ВЕРХ).</p> | <p><math>^1\text{H}</math>-ЯМР (600 МГц, ДМСО-<math>d_6</math>, <math>\delta/\text{м.ч.}</math>): 0,67-0,75 (м, 1H), 1,30-1,40 (м, 2H), 1,41-1,52 (м, 2H), 1,54-1,83 (м, 9H), 1,88-1,95 (м, 2H), 1,97-2,10 (м, 2H), 2,44-2,52 (м, 1H, частково перекривається з ДМСО), 2,67 (ш. д, 1H), 2,71 (ш. д, 1H), 2,99-3,08 (м, 2H), 3,93 (ш. д, 2H), 4,53 (д, 2H), 7,82 (с, 1H), 7,89 (тд, 1H), 8,46 (д, 1H), 8,67 (т, 1H).</p> <p>PX-МС (спосіб 1):<br/> <math>R_t=1,13</math> хв.; <math>m/z=476</math> (M+H)<math>^+</math>.</p>                                                                                                         |

|     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 139 | <p>2-[4-(7-хлор-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)піперидин-1-іл]-N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-5-карбоксамід</p>  <p>з N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-2-(4-оксопіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбоксаміду та 7-хлор-1,2,3,4-тетрагідроізохіноліну</p>       | <p><sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ/м.ч.): 1,51-1,66 (м, 2H), 1,89 (ш. д, 2H), 2,65-2,80 (м, 5H), 3,12 (ш. т, 2H), 3,70 (с, 2H), 3,96 (ш. д, 2H), 4,53 (ш. д, 2H), 7,07-7,18 (м, 3H), 7,84 (с, 1H), 7,88-7,95 (м, 1H), 8,47 (д, 1H), 8,72 (т, 1H).</p> <p>PX-МС (спосіб 1):<br/>R<sub>t</sub>=1,10 хв.; m/z=504/506 (M+H)<sup>+</sup>.</p>                                        |
| 140 | <p>N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-2-[4-(8-метокси-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)піперидин-1-іл]-1,3-тіазол-5-карбоксамід</p>  <p>з N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-2-(4-оксопіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбоксаміду та 8-метокси-1,2,3,4-тетрагідроізохіноліну</p> | <p><sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ/м.ч.): 1,51-1,66 (м, 2H), 1,90 (ш. д, 2H), 2,65-2,79 (м, 5H), 3,12 (ш. т, 2H), 3,58 (с, 2H), 3,75 (с, 3H), 3,97 (ш. д, 2H), 4,53 (ш. д, 2H), 6,68 (д, 1H), 6,74 (д, 1H), 7,08 (т, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,91 (ddd, 1H), 8,48 (д, 1H), 8,72 (т, 1H).</p> <p>PX-МС (спосіб 1):<br/>R<sub>t</sub>=1,01 хв.; m/z=500 (M+H)<sup>+</sup>.</p>          |
| 141 | <p>2-[4-(8-хлор-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)піперидин-1-іл]-N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-5-карбоксамід</p>  <p>з N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-2-(4-оксопіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбоксаміду та 8-хлор-1,2,3,4-тетрагідроізохіноліну</p>      | <p><sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ/м.ч.): 1,53-1,67 (м, 2H), 1,92 (ш. д, 2H), 2,70-2,85 (м, 5H), 3,13 (ш. т, 2H), 3,70 (с, 2H), 3,99 (ш. д, 2H), 4,53 (ш. д, 2H), 7,10 (д, 1H), 7,16 (т, 1H), 7,24 (д, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,91 (ddd, 1H), 8,47 (д, 1H), 8,72 (т, 1H).</p> <p>PX-МС (спосіб 1):<br/>R<sub>t</sub>=1,07 хв.; m/z=504/506 (M+H)<sup>+</sup>.</p>                    |
| 142 | <p>2-[4-(5-хлор-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)піперидин-1-іл]-N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-5-карбоксамід</p>  <p>з N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-2-(4-оксопіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбоксаміду та 5-хлор-1,2,3,4-тетрагідроізохіноліну</p>     | <p><sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ/м.ч.): 1,52-1,66 (м, 2H), 1,90 (ш. д, 2H), 2,67-2,77 (м, 3H), 2,78-2,85 (м, 2H), 3,12 (ш. т, 2H), 3,72 (с, 2H), 3,97 (ш. д, 2H), 4,53 (ш. д, 2H), 7,06 (д, 1H), 7,15 (т, 1H), 7,25 (д, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,91 (ddd, 1H), 8,47 (д, 1H), 8,72 (т, 1H).</p> <p>PX-МС (спосіб 1):<br/>R<sub>t</sub>=1,07 хв.; m/z=504/506 (M+H)<sup>+</sup>.</p> |

|     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 143 | <p>N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-2-[4-(7-метил-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)піперидин-1-іл]-1,3-тіазол-5-карбоксамід</p>  <p>з N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-2-(4-оксопіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбоксаміду та 7-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохіноліну</p>                      | <p><sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ/м.ч.): 1,52-1,66 (м, 2H), 1,90 (ш. д, 2H), 2,22 (с, 3H), 2,61-2,78 (м, 5H), 3,12 (ш. т, 2H), 3,65 (с, 2H), 3,96 (ш. д, 2H), 4,53 (ш. д, 2H), 6,85 (с, 1H), 6,90 (д, 1H), 6,95 (д, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,91 (ddd, 1H), 8,47 (д, 1H), 8,72 (т, 1H).</p> <p>PX-МС (спосіб 1):<br/>R<sub>t</sub>=1,06 хв.; m/z=484 (M+H)<sup>+</sup>.</p>                     |
| 144 | <p>N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-2-[4-(8-фтор-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)піперидин-1-іл]-1,3-тіазол-5-карбоксамід</p>  <p>з N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-2-(4-оксопіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбоксаміду та 8-фтор-1,2,3,4-тетрагідроізохіноліну гідрохлориду (1:1)</p>     | <p><sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ/м.ч.): 1,53-1,67 (м, 2H), 1,91 (ш. д, 2H), 2,72-2,84 (м, 5H), 3,12 (ш. т, 2H), 3,70 (с, 2H), 3,98 (ш. д, 2H), 4,53 (ш. д, 2H), 6,91-6,98 (м, 2H), 7,11-7,19 (м, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,91 (ddd, 1H), 8,47 (д, 1H), 8,72 (т, 1H).</p> <p>PX-МС (спосіб 1):<br/>R<sub>t</sub>=1,00 хв.; m/z=488 (M+H)<sup>+</sup>.</p>                                       |
| 145 | <p>N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-2-[4-(6-метокси-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)піперидин-1-іл]-1,3-тіазол-5-карбоксамід</p>  <p>з N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-2-(4-оксопіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбоксаміду та 6-метокси-1,2,3,4-тетрагідроізохіноліну</p>                | <p><sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ/м.ч.): 1,53-1,64 (м, 2H), 1,89 (ш. д, 2H), 2,65-2,71 (м, 1H), 2,71-2,78 (м, 4H), 3,12 (ш. т, 2H), 3,63 (с, 2H), 3,69 (с, 3H), 3,95 (ш. д, 2H), 4,53 (ш. д, 2H), 6,64 (д, 1H), 6,67 (дд, 1H), 6,95 (д, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,90 (ddd, 1H), 8,46 (д, 1H), 8,69 (т, 1H).</p> <p>PX-МС (спосіб 1):<br/>R<sub>t</sub>=1,00 хв.; m/z=500 (M+H)<sup>+</sup>.</p> |
| 146 | <p>N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-2-[4-(6-метил-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)піперидин-1-іл]-1,3-тіазол-5-карбоксамід</p>  <p>з N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-2-(4-оксопіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбоксаміду та 6-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохіноліну гідрохлориду (1:1)</p> | <p><sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ/м.ч.): 1,51-1,66 (м, 2H), 1,90 (ш. д, 2H), 2,22 (с, 3H), 2,64-2,78 (м, 5H), 3,11 (ш. т, 2H), 3,65 (с, 2H), 3,96 (ш. д, 2H), 4,53 (ш. д, 2H), 6,85-6,95 (м, 3H), 7,84 (с, 1H), 7,91 (ddd, 1H), 8,47 (д, 1H), 8,72 (т, 1H).</p> <p>PX-МС (спосіб 1):<br/>R<sub>t</sub>=1,06 хв.; m/z=484 (M+H)<sup>+</sup>.</p>                                            |

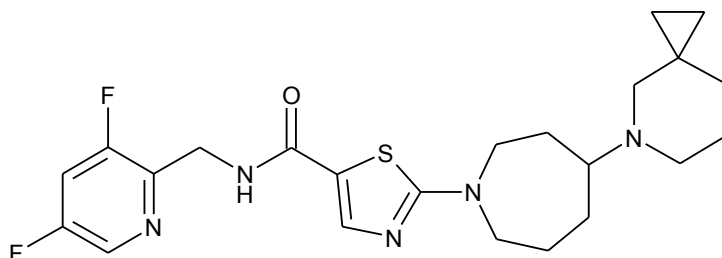
|     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 147 | <p>N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-2-[4-(5-фтор-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)піперидин-1-іл]-1,3-тіазол-5-карбоксамід</p>  <p>з N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-2-(4-оксопіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбоксаміду та 5-фтор-1,2,3,4-тетрагідроізохіноліну</p>                                                                                                    | <p><sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ/м.ч.): 1,55-1,65 (м, 2H), 1,90 (ш. д, 2H), 2,68-2,76 (м, 3H), 2,76-2,82 (м, 2H), 3,12 (ш. т, 2H), 3,72 (с, 2H), 3,97 (ш. д, 2H), 4,53 (д, 2H), 6,89-6,97 (м, 2H), 7,11-7,16 (м, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,90 (тд, 1H), 8,46 (д, 1H), 8,69 (т, 1H).<br/> PX-МС (спосіб 1):<br/> R<sub>t</sub>=1,00 хв.; m/z=488 (M+H)<sup>+</sup>.</p>                                                                                                                                  |
| 148 | <p>N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-2-[3-(2-метоксіетил)[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-тіазол-5-карбоксамід (рацемічний)</p>  <p>з N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-2-(4-оксопіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбоксаміду та 3-(2-метоксіетил)піперидину гідрохлориду (1:1) (рацемічний)<br/> Отриманий продукт чистили, використовуючи Спосіб 9 (препаративна ВЕРХ).</p> | <p><sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ/м.ч.): 0,77-0,92 (м, 1H), 1,25-1,89 (м, 13H), 2,03-2,15 (м, 1H), 2,38-2,58 (м, 1H, частково перекривається з ДМСО), 2,64-2,78 (м, 2H), 3,04 (ш. т, 2H), 3,20 (с, 3H), 3,94 (ш. д, 2H), 4,53 (ш. д, 2H), 7,83 (с, 1H), 7,87-7,95 (м, 1H), 8,47 (д, 1H), 8,71 (т, 1H).<br/> PX-МС (спосіб 1):<br/> R<sub>t</sub>=0,90 хв.; m/z=480 (M+H)<sup>+</sup>.</p>                                                                                                           |
| 149 | <p>2-(3-трет-бутил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл)-N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-5-карбоксамід (рацемічний)</p>  <p>з N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-2-(4-оксопіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбоксаміду та 3-трет-бутилпіперидину гідрохлориду (1:1) (рацемічний)<br/> Отриманий продукт чистили, використовуючи Спосіб 10 (препаративна ВЕРХ).</p>        | <p><sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ/м.ч.): 0,78-0,96 (м, 10H, включаючи при 0,84 (с, 9H)), 1,18 (ш. т, 1H), 1,30-1,40 (м, 1H), 1,43-1,56 (м, 2H), 1,64 (ш. д, 1H), 1,70 (ш. д, 1H), 1,75-1,82 (м, 2H), 1,86 (т, 1H), 1,98 (ш. т, 1H), 2,48-2,55 (м, 1H, частково перекривається з ДМСО), 2,78 (ш. д, 1H), 2,87 (ш. д, 1H), 3,00-3,09 (м, 2H), 4,53 (ш. д, 2H), 7,82 (с, 1H), 7,88 (тд, 1H), 8,46 (д, 1H), 8,67 (т, 1H). PX-МС (спосіб 1):<br/> R<sub>t</sub>=1,14 хв.; m/z=478 (M+H)<sup>+</sup>.</p> |

За аналогією до прикладів з 18 до 22, наступні сполуки прикладів з 150 до 152 отримували з вихідних матеріалів, зазначених в кожному випадку:

| Приклад | Назва/Структура/Starting material                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Аналітичні дані                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 150     | <p>N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-N-метил-2-[(3R)-3-метил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-тіазол-5-карбоксамід</p>  <p>з 2-[(3R)-3-метил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-тіазол-5-карбонової кислоти дигідрохлориду та 1-(3,5-дифторпіридин-2-іл)-N-метилметанаміну гідрохлориду (1:1)</p> | <p><sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ/м.ч.): 0,76-0,87 (м, 4H, включаючи при 0,82 (д, 3H)), 1,35-1,67 (м, 6H), 1,71-1,82 (м, 3H), 2,05 (ш. т, 1H), 2,45-2,56 (м, 1H, частково перекривається з ДМСО), 2,74 (ш. т, 2H), 3,05 (т, 2H), 3,16 (ш. с, 3H), 3,94 (ш. д, 2H), 4,83 (ш. с, 2H), 7,59 (с, 1H), 7,93 (т, 1H), 8,48 (д, 1H).<br/> PX-МС (спосіб 1):<br/> R<sub>t</sub>=0,99 хв.; m/z=450 (M+H)<sup>+</sup>.</p>            |
| 151     | <p>N-(2-хлорбензил)-2-[(3R)-3-метил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-тіазол-5-карбоксамід</p>  <p>з 2-[(3R)-3-метил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-тіазол-5-карбонової кислоти дигідрохлориду та 1-(2-хлорфеніл)метанаміну</p>                                                                | <p><sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ/м.ч.): 0,77-0,87 (м, 4H, включаючи при 0,82 (д, 3H)), 1,34-1,67 (м, 6H), 1,72-1,82 (м, 3H), 2,01-2,10 (м, 1H), 2,45-2,56 (м, 1H, частково перекривається з ДМСО), 2,74 (ш. т, 2H), 3,06 (тд, 2H), 3,95 (ш. д, 2H), 4,46 (д, 2H), 7,26-7,37 (м, 3H), 7,41-7,49 (м, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,87 (т, 1H).<br/> PX-МС (спосіб 1):<br/> R<sub>t</sub>=1,17 хв.; m/z=433/435 (M+H)<sup>+</sup>.</p> |
| 152     | <p>N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-5-[(3R)-3-метил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3,4-тіадіазол-2-карбоксамід</p>  <p>з 5-[(3R)-3-метил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3,4-тіадіазол-2-карбонової кислоти та 1-(3,5-дифторпіридин-2-іл)метанаміну дигідрохлориду</p>                        | <p><sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ/м.ч.): 0,78-0,87 (м, 4H, включаючи при 0,82 (д, 3H)), 1,36-1,45 (м, 1H), 1,48-1,67 (м, 5H), 1,73-1,84 (м, 3H), 2,02-2,10 (м, 1H), 2,45-2,57 (м, 1H, частково перекривається з ДМСО), 2,70-2,78 (м, 2H), 3,20 (тд, 2H), 3,94 (ш. д, 2H), 4,59 (д, 2H), 7,91 (тд, 1H), 8,46 (д, 1H), 9,11 (т, 1H).<br/> PX-МС (спосіб 1):<br/> R<sub>t</sub>=0,94 хв.; m/z=437 (M+H)<sup>+</sup>.</p>       |

## Приклад 153

рас-2-[4-(5-Азаспіро[2.5]октан-5-іл)азепан-1-іл]-N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-5-карбоксамід



2-Бром-N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-5-карбоксамід (190 мг, 568 мкмоль) та рас-5-(азепан-4-іл)-5-азаспіро[2.5]октану гідрохлорид (139 мг, 568 мкмоль) перемішували при 120 °С в 5 мл розчину натрію карбонату (5,0 мл, 2,0 М, 10 ммоль). Через 30 хв., реакційну суміш розбавляли водою та екстрагували дихлорметаном. Органічну фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, осушувач відфільтровували, та фільтрат концентрували на роторному випарнику. Залишок розчиняли в ДМСО та чистили з використанням препаративної ВЕРХ (прилад: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100 × 30 мм. Елюент А: вода, елюент В: ацетонітрил,

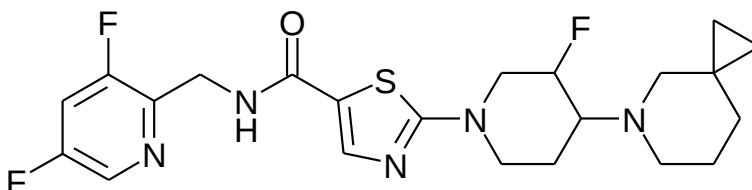
елюент С: 2 % аміаку у воді, елюент D: ацетонітрил/вода (80 % за об./20 % за об.) загальна швидкість потоку: 80 мл/хв., кімнатна температура, довжина хвилі 200-400 нм, повне впорскування, градієнтний профіль: елюент А від 0 до 2 хв. 47 мл, елюент В від 0 до 2 хв. 23 мл, елюент А від 2 до 10 хв. від 47 мл до 23 мл та елюент В від 23 мл до 47 мл, 10 до 12 хв. 0 мл елюент А та 70 мл елюент В. Елюент С та елюент D постійна швидкість потоку 5 мл/хв. в кожному випадку протягом всього часу перебігу). Фракції, які містять продукт, об'єднували та ліофілізували. Отримували 65,0 мг (100 % чистота, 25 % від теоретичного) цільової сполуки.

PX-МС (спосіб 1):  $R_t=0,93$  хв.; МС (ЕСІпоз.):  $m/z=462$   $[M+H]^+$ .

$^1H$ -ЯМР (600 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  [м.ч.]: -0,198 (5,60), -0,018 (0,69), 0,010 (2,52), 0,016 (1,67), 0,027 (1,99), 0,043 (6,17), 0,048 (4,92), 0,054 (2,80), 0,067 (0,96), 1,018 (3,68), 1,147 (0,51), 1,152 (0,58), 1,169 (1,67), 1,187 (1,84), 1,205 (0,77), 1,209 (0,68), 1,340 (3,14), 1,348 (4,28), 1,356 (3,45), 1,366 (1,72), 1,379 (1,32), 1,390 (1,15), 1,397 (1,21), 1,413 (0,50), 1,455 (0,48), 1,462 (0,56), 1,471 (0,99), 1,478 (1,45), 1,486 (1,01), 1,495 (1,57), 1,501 (1,15), 1,511 (0,68), 1,518 (0,59), 1,554 (1,38), 1,576 (1,21), 1,662 (1,28), 1,672 (1,28), 1,691 (2,34), 1,714 (1,18), 1,945 (10,99), 2,175 (1,22), 2,192 (2,33), 2,209 (1,29), 2,241 (4,34), 2,301 (9,23), 2,303 (11,81), 2,306 (8,61), 2,342 (16,00), 3,113 (4,59), 3,166 (1,35), 3,172 (1,41), 3,189 (2,63), 3,195 (2,20), 3,206 (2,26), 3,212 (2,58), 3,229 (1,15), 4,325 (6,54), 4,334 (6,54), 7,620 (13,19), 7,677 (1,57), 7,681 (1,61), 7,694 (2,63), 7,696 (2,64), 7,709 (1,63), 7,713 (1,61), 8,258 (6,08), 8,262 (5,84), 8,410 (2,03), 8,420 (3,98), 8,429 (2,01).

Приклад 154

ent-2-[4-(5-Азаспіро[2.5]октан-5-іл)-3-фторпіперидин-1-іл]-N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-5-карбоксамід (Енантіомер 1)



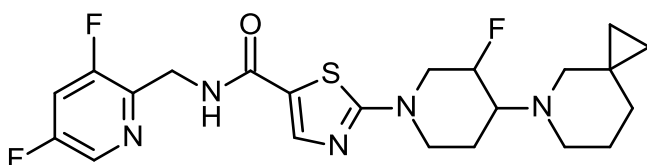
30 мг diamic-2-[4-(5-азаспіро[2.5]октан-5-іл)-3-фторпіперидин-1-іл]-N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-5-карбоксаміду розділяли на стереоізомери, з використанням хіральної ВЕРХ (препаративна ВЕРХ: колонка Daicel® Chiralpak AY-H, 5 мкм, 250 × 20 мм; елюент А: 50 % н-гептан, елюент В: 50 % етанол + 0,2 % діетиламіну; швидкість потоку 17 мл/хв.; температура: 60 °С, детектування: 300 нм). Збирали стереоізомер, який має час утримання 7,369 хв. (ВЕРХ: колонка Daicel® Chiralpak AY-H, 5 мкм 250 × 4,6 мм, швидкість потоку 1 мл/хв.; елюент А: 50 % н-гептан, елюент В: 50 % етанол; температура: 40 °С; детектування: 300 нм). Після того, як розчинники були видаленими, отримували 13,8 мг (95 % чистота, 44 % від теоретичного) названої сполуки.

PX-МС (спосіб 1):  $R_t=0,89$  хв.; МС (ЕСІпоз.):  $m/z=466$   $[M+H]^+$ .

$^1H$ -ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  [м.ч.]: 0,236 (10,79), 0,258 (8,99), 1,090 (0,54), 1,108 (1,06), 1,125 (0,51), 1,209 (0,73), 1,227 (2,07), 1,241 (4,56), 1,256 (4,39), 1,270 (2,23), 1,288 (0,77), 1,560 (3,15), 1,572 (4,03), 1,585 (3,05), 1,668 (1,38), 1,693 (2,00), 1,787 (0,54), 1,797 (0,68), 1,818 (1,54), 1,828 (1,68), 1,849 (1,49), 1,860 (1,48), 1,880 (0,52), 1,892 (0,43), 2,154 (0,91), 2,267 (1,33), 2,296 (5,50), 2,311 (4,85), 2,338 (1,24), 2,366 (1,57), 2,575 (5,38), 2,588 (6,31), 2,601 (3,87), 2,641 (1,14), 2,665 (1,32), 2,670 (1,33), 2,710 (1,63), 3,110 (1,26), 3,135 (2,36), 3,141 (2,29), 3,167 (1,39), 3,199 (1,92), 3,234 (1,99), 3,332 (3,95), 3,968 (1,80), 4,000 (1,68), 4,142 (1,13), 4,171 (1,92), 4,206 (1,06), 4,520 (6,58), 4,533 (6,75), 5,025 (2,13), 5,148 (2,16), 7,811 (16,00), 7,885 (1,66), 7,891 (1,75), 7,909 (2,58), 7,915 (2,63), 7,933 (1,75), 7,939 (1,80), 8,464 (5,71), 8,469 (5,60), 8,705 (2,14), 8,719 (4,42), 8,734 (2,16).

Приклад 155

ent-2-[4-(5-Азаспіро[2.5]октан-5-іл)-3-фторпіперидин-1-іл]-N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-5-карбоксамід (Енантіомер 2)



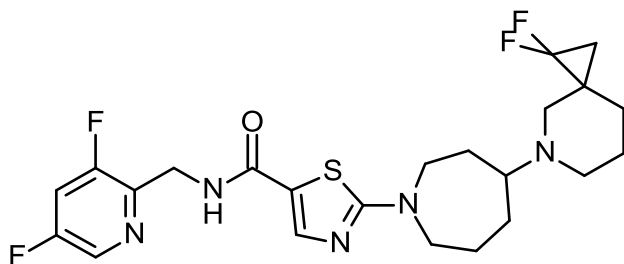
30 мг diatix-2-[4-(5-азаспіро[2.5]октан-5-іл)-3-фторпіперидин-1-іл]-N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-5-карбоксаміду розділяли на стереоізомери, з використанням хіральної ВЕРХ (препаративна ВЕРХ: колонка Daicel® Chiralpak AY-H, 5 мкм, 250 × 20 мм; елюент А: 50 % н-гептан, елюент В: 50 % етанол + 0,2 % діетиламіну; швидкість потоку 17 мл/хв.; температура: 60 °С, детектування: 300 нм). Збирали стереоізомер, який має час утримання 10,529 хв. (ВЕРХ: колонка Daicel® Chiralpak AY-H, 5 мкм, швидкість потоку 1 мл/хв.; елюент А: 50 % н-гептан, елюент В: 50 % етанол; температура: 40 °С; детектування: 300 нм). Після того, як розчинники були видаленими, отримували 14 мг (94 % чистота, 99 % е.н.) названої сполуки.

РХ-МС (спосіб 1):  $R_t=0,91$  хв.; МС (ЕСІпоз.):  $m/z=466$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [м.ч.]: 0,236 (11,06), 0,258 (9,20), 1,090 (0,62), 1,107 (1,28), 1,125 (0,64), 1,209 (0,81), 1,241 (4,81), 1,256 (4,57), 1,270 (2,32), 1,288 (0,85), 1,560 (3,23), 1,570 (4,14), 1,584 (3,10), 1,667 (1,44), 1,693 (2,05), 1,786 (0,58), 1,797 (0,71), 1,817 (1,60), 1,828 (1,73), 1,848 (1,56), 1,859 (1,52), 1,879 (0,55), 1,891 (0,45), 2,153 (1,06), 2,267 (1,39), 2,296 (5,60), 2,311 (4,94), 2,337 (1,29), 2,366 (0,85), 2,575 (5,05), 2,587 (6,35), 2,600 (3,87), 2,640 (1,11), 2,670 (1,33), 2,710 (0,84), 3,109 (1,29), 3,134 (2,45), 3,141 (2,38), 3,166 (1,37), 3,198 (1,98), 3,234 (2,01), 3,332 (4,25), 3,967 (1,85), 4,000 (1,74), 4,141 (1,18), 4,171 (1,95), 4,206 (1,08), 4,519 (6,81), 4,533 (6,87), 5,025 (2,18), 5,147 (2,20), 7,810 (16,00), 7,885 (1,65), 7,891 (1,70), 7,909 (2,59), 7,914 (2,63), 7,933 (1,70), 7,938 (1,74), 8,463 (5,57), 8,469 (5,44), 8,705 (2,16), 8,719 (4,49), 8,733 (2,19).

Приклад 156

diatix-2-[4-(1,1-Дифтор-5-азаспіро[2.5]октан-5-іл)азепан-1-іл]-N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-5-карбоксамід



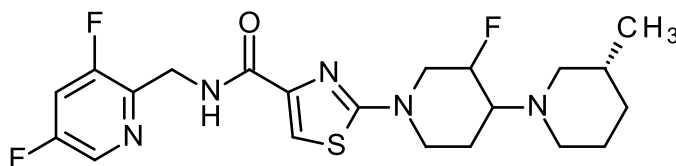
2-Бром-N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-5-карбоксамід (204 мг, 612 мкмоль) та diatix-5-(азепан-4-іл)-1,1-дифтор-5-азаспіро[2.5]октану дигідрохлорид (194 мг, 612 мкмоль) перемішували при 120 °С в 5 мл розчину натрію карбонату (5,0 мл, 2,0 М, 10 ммоль). Через 30 хв., реакційну суміш розбавляли водою та екстрагували дихлорметаном. Органічну фазу сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , осушувач відфільтровували, та фільтрат концентрували на роторному випарнику. Залишок розчиняли в  $\text{DMSO}$  та чистили з використанням препаративної ВЕРХ (прилад: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100 × 30 мм. Елюент А: вода, елюент В: ацетонітрил, елюент С: 2 % аміаку у воді, елюент D: ацетонітрил/вода (80 % за об./20 % за об.) загальна швидкість потоку: 80 мл/хв., кімнатна температура, довжина хвилі 200-400 нм, повне впорскування, градієнтний профіль: елюент А від 0 до 2 хв. 47 мл, елюент В від 0 до 2 хв. 23 мл, елюент А від 2 до 10 хв. від 47 мл до 23 мл та елюент В від 23 мл до 47 мл, 10 до 12 хв. 0 мл елюент А та 70 мл елюент В. Елюент С та елюент D постійна швидкість потоку 5 мл/хв. в кожному випадку протягом всього часу перебігу). Фракції, які містять продукт, об'єднували та ліофілізували. Отримували 189 мг (100 % чистота, 62 % від теоретичного) названої сполуки.

РХ-МС (спосіб 1):  $R_t=0,94$  хв.; МС (ЕСІпоз.):  $m/z=498$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (600 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [м.ч.]: 1,133 (2,06), 1,142 (1,83), 1,164 (0,97), 1,178 (0,90), 1,186 (1,69), 1,197 (1,47), 1,206 (1,48), 1,215 (0,88), 1,227 (0,45), 1,351 (1,08), 1,369 (1,22), 1,374 (0,96), 1,381 (0,58), 1,387 (0,62), 1,395 (0,96), 1,399 (1,20), 1,417 (1,58), 1,422 (1,32), 1,436 (1,96), 1,458 (3,65), 1,476 (4,32), 1,490 (2,59), 1,503 (1,49), 1,579 (2,76), 1,587 (2,68), 1,593 (2,48), 1,597 (2,45), 1,602 (2,32), 1,620 (1,16), 1,644 (0,54), 1,660 (0,68), 1,666 (1,01), 1,683 (1,31), 1,689 (1,08), 1,699 (1,04), 1,705 (1,28), 1,722 (1,03), 1,729 (0,74), 1,739 (0,47), 1,786 (1,62), 1,808 (0,81), 1,885 (1,92), 1,902 (2,88), 1,908 (2,66), 2,338 (1,81), 2,357 (2,71), 2,384 (1,25), 2,397 (1,98), 2,402 (1,93), 2,420 (3,53), 2,435 (3,12), 2,453 (2,78), 2,466 (2,20), 2,482 (1,24), 3,315 (0,82), 3,374 (1,71), 3,379 (1,45), 3,391 (2,82), 3,396 (3,31), 3,413 (2,79), 3,432 (0,78), 3,634 (1,33), 3,668 (1,30), 4,523 (8,18), 4,531 (8,26), 7,820 (16,00), 7,876 (2,24), 7,880 (2,38), 7,892 (3,31), 7,895 (3,49), 7,907 (2,32), 7,911 (2,36), 8,455 (7,27), 8,459 (7,23), 8,612 (2,58), 8,621 (5,17), 8,631 (2,61).

Приклад 157

ent-N-[(3,5-Дифторпіридин-2-іл)метил]-2-[(3R)-3'-фтор-3-метил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-тіазол-4-карбоксамід (Діастереомер 1)



5

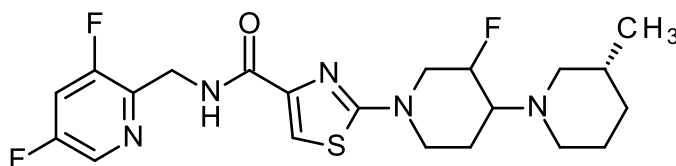
65 мг diatix-N-[(3,5-Дифторпіридин-2-іл)метил]-2-[(3R)-3'-фтор-3-метил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-тіазол-4-карбоксаміду розділяли на стереоізомери, з використанням хіральної ВЕРХ (препаративна ВЕРХ: колонка Daicel® Chiralcel OZ-H, 5 мкм, 250 × 20 мм; елюент А: 50 % н-гептан, елюент В: 50 % етанол + 0,2 % діетиламіну; швидкість потоку 18 мл/хв.; температурі 50 °С, детектування: 210 нм). Збирали стереоізомер, який має час утримання 4,883 хв. (ВЕРХ: колонка Chiraltec OZ-3, 3 мкм, швидкість потоку 1 мл/хв.; елюент А: 50 % і-гексан, елюент В: 50 % етанол + 0,2 % діетиламіну; детектування: 220 нм). Після того, як розчинники були видаленими, отримували 21 мг (100 % чистота, 99 % е.н.) названої сполуки.

PX-MC (спосіб 1):  $R_t=0,94$  хв.; MC (ECInpoz.):  $m/z=454$   $[M+H]^+$ .

<sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, ДМСO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [м.ч.]: 0,823 (14,86), 0,835 (16,00), 0,849 (1,42), 0,869 (0,63), 1,236 (0,85), 1,387 (1,14), 1,407 (1,22), 1,573 (2,13), 1,596 (1,28), 1,630 (1,35), 1,650 (1,31), 1,689 (1,24), 1,707 (1,39), 1,889 (1,27), 1,906 (2,38), 1,916 (1,76), 1,923 (2,52), 1,937 (1,47), 1,945 (1,32), 1,957 (0,51), 2,068 (0,62), 2,175 (0,82), 2,194 (1,52), 2,212 (0,85), 2,383 (0,49), 2,422 (0,58), 2,596 (0,68), 2,611 (1,03), 2,651 (1,20), 2,672 (0,67), 2,827 (1,46), 2,845 (2,46), 2,865 (1,33), 3,106 (1,10), 3,123 (2,00), 3,127 (1,96), 3,144 (1,09), 3,213 (1,63), 3,237 (1,65), 3,256 (0,81), 3,300 (5,24), 3,319 (0,75), 4,026 (1,36), 4,047 (1,35), 4,190 (0,88), 4,213 (1,55), 4,233 (0,86), 4,577 (5,51), 4,587 (5,59), 5,068 (1,55), 5,149 (1,56), 7,373 (13,52), 7,883 (1,47), 7,887 (1,57), 7,900 (2,20), 7,902 (2,27), 7,915 (1,59), 7,919 (1,70), 8,452 (6,07), 8,456 (7,08), 8,467 (3,22), 8,476 (1,57).

Приклад 158

ent-N-[(3,5-Дифторпіридин-2-іл)метил]-2-[(3R)-3'-фтор-3-метил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-тіазол-4-карбоксамід (Діастереомер 2)



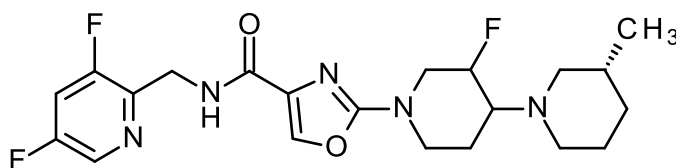
65 мг diatix-N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-2-[(3R)-3'-фтор-3-метил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-тіазол-4-карбоксаміду розділяли на стереоізомери, з використанням хіральної ВЕРХ (препаративна ВЕРХ: колонка Daicel® Chiralcel OZ-H, 5 мкм, 250 × 20 мм; елюент А: 50 % н-гептан, елюент В: 50 % етанол + 0,2 % діетиламіну; швидкість потоку 18 мл/хв.; температурі 50 °С, детектування: 210 нм). Збирали стереоізомер, який має час утримання 6,565 хв. (ВЕРХ: колонка Chiraltec OZ-3, 3 мкм, швидкість потоку 1 мл/хв.; елюент А: 50 % і-гексан, елюент В: 50 % етанол + 0,2 % діетиламіну; детектування: 220 нм). Після того, як розчинники були видаленими, отримували 22 мг (100 % чистота, 99 % е.н.) названої сполуки.

PX-MC (спосіб 1):  $R_t=0,95$  хв.; MC (ECInpoz.):  $m/z=454$   $[M+H]^+$ .

<sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, ДМСO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [м.ч.]: 0,816 (14,95), 0,827 (16,00), 0,844 (1,56), 0,850 (1,48), 0,865 (0,73), 1,235 (0,95), 1,259 (0,49), 1,429 (1,23), 1,449 (1,33), 1,469 (0,69), 1,505 (1,15), 1,577 (1,72), 1,598 (1,31), 1,629 (1,49), 1,651 (1,43), 1,690 (1,29), 1,708 (1,52), 1,883 (0,96), 1,897 (2,04), 1,918 (2,19), 1,925 (1,68), 1,939 (1,52), 1,947 (1,43), 1,960 (0,55), 2,068 (1,18), 2,177 (0,94), 2,194 (1,68), 2,212 (0,97), 2,422 (0,40), 2,595 (0,72), 2,614 (0,91), 2,651 (1,01), 2,675 (0,67), 2,837 (2,71), 2,855 (2,60), 3,105 (1,16), 3,122 (2,09), 3,126 (2,06), 3,143 (1,18), 3,214 (1,69), 3,237 (1,76), 3,255 (0,67), 3,302 (3,65), 4,031 (1,52), 4,052 (1,43), 4,186 (0,95), 4,209 (1,64), 4,229 (0,90), 4,578 (5,83), 4,587 (5,87), 5,066 (1,70), 5,149 (1,74), 7,373 (12,51), 7,883 (1,46), 7,887 (1,60), 7,902 (2,37), 7,915 (1,61), 7,919 (1,65), 8,452 (6,19), 8,456 (7,23), 8,466 (3,38), 8,476 (1,74).

Приклад 159

ent-N-[(3,5-Дифторпіридин-2-іл)метил]-2-[(3R)-3'-фтор-3-метил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-оксазол-4-карбоксамід (Діастереомер 1)



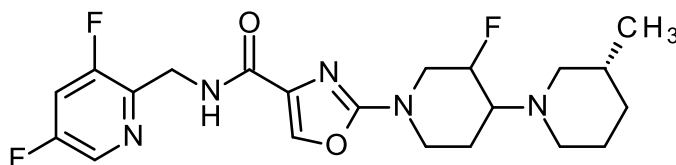
69 мг diamiX-N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-2-[(3R)-3'-фтор-3-метил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-оксазол-4-карбоксаміду розділяли на стереоізомери, з використанням хіральної ВЕРХ (препаративна ВЕРХ: колонка Daicel® Chiralcel OZ-H, 5 мкм, 250 × 20 мм; елюент А: 50 % н-гептан, елюент В: 50 % етанол + 0,2 % діетиламіну; швидкість потоку 17 мл/хв.; температурі 50 °С, детектування: 210 нм). Збирали стереоізомер, який має час утримання 4,187 хв. (ВЕРХ: колонка Chiraltec OZ-3, 3 мкм, швидкість потоку 1 мл/хв.; елюент А: 50 % і-гексан, елюент В: 50 % етанол + 0,2 % діетиламіну; детектування: 220 нм). Після того, як розчинники були видаленими, отримували 24 мг (100 % чистота, 99 % е.н.) названої сполуки.

РХ-МС (спосіб 1):  $R_t$ =0,88 хв.; МС (ЕСІпоз.):  $m/z$ =438 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.ч.]: 0,817 (14,98), 0,828 (16,00), 0,842 (1,57), 0,848 (1,55), 0,862 (0,71), 1,183 (1,16), 1,236 (0,78), 1,259 (0,42), 1,360 (0,49), 1,380 (1,19), 1,400 (1,28), 1,420 (0,55), 1,545 (1,16), 1,566 (2,24), 1,582 (1,25), 1,587 (1,43), 1,623 (1,47), 1,650 (2,35), 1,670 (1,45), 1,853 (0,52), 1,861 (0,65), 1,874 (2,32), 1,882 (1,97), 1,895 (2,84), 1,903 (1,88), 1,924 (0,60), 2,163 (0,76), 2,182 (1,38), 2,200 (0,80), 2,560 (0,76), 2,581 (0,60), 2,624 (0,62), 2,643 (0,58), 2,813 (1,42), 2,832 (2,40), 2,853 (1,29), 3,057 (1,11), 3,074 (2,04), 3,078 (2,01), 3,096 (1,15), 3,182 (1,64), 3,206 (1,68), 3,247 (1,77), 3,272 (2,52), 4,084 (1,52), 4,102 (1,38), 4,106 (1,50), 4,132 (1,01), 4,150 (1,66), 4,154 (1,57), 4,174 (0,92), 4,560 (5,67), 4,570 (5,70), 5,030 (1,59), 5,112 (1,58), 7,883 (1,46), 7,887 (1,54), 7,900 (2,18), 7,903 (2,27), 7,915 (1,53), 7,919 (1,60), 8,005 (12,95), 8,206 (1,59), 8,216 (3,17), 8,226 (1,64), 8,459 (5,78), 8,463 (5,70).

Приклад 160

ent-N-[(3,5-Дифторпіридин-2-іл)метил]-2-[(3R)-3'-фтор-3-метил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-оксазол-4-карбоксамід (Діастереомер 2)



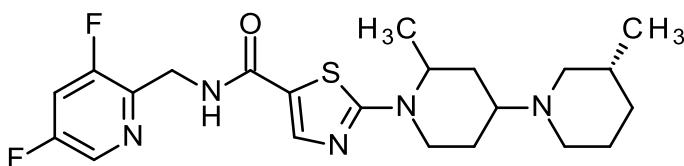
69 мг diamiX-N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-2-[(3R)-2',3-диметил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-оксазол-4-карбоксаміду розділяли на стереоізомери, з використанням хіральної ВЕРХ (препаративна ВЕРХ: колонка Daicel® Chiralcel OZ-H, 5 мкм, 250 × 20 мм; елюент А: 50 % н-гептан, елюент В: 50 % етанол + 0,2 % діетиламіну; швидкість потоку 17 мл/хв.; температурі 50 °С, детектування: 210 нм). Збирали стереоізомер, який має час утримання 5,588 хв. (ВЕРХ: колонка Chiraltec OZ-3, 3 мкм, швидкість потоку 1 мл/хв.; елюент А: 50 % і-гексан, елюент В: 50 % етанол + 0,2 % діетиламіну; детектування: 220 нм). Після того, як розчинники були видаленими, отримували 25 мг (100 % чистота, 99 % е.н.) названої сполуки.

РХ-МС (спосіб 1):  $R_t$ =0,88 хв.; МС (ЕСІпоз.):  $m/z$ =438 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.ч.]: 0,809 (14,88), 0,821 (16,00), 0,837 (1,47), 0,843 (1,50), 0,859 (1,88), 0,870 (0,67), 1,181 (1,27), 1,237 (1,02), 1,401 (0,50), 1,421 (1,11), 1,441 (1,23), 1,462 (0,67), 1,495 (1,05), 1,569 (1,52), 1,591 (1,21), 1,624 (1,48), 1,645 (2,41), 1,665 (1,40), 1,865 (1,31), 1,879 (2,59), 1,886 (2,46), 1,900 (2,08), 1,907 (1,57), 1,921 (0,62), 1,928 (0,53), 2,068 (1,85), 2,166 (0,82), 2,182 (1,46), 2,200 (0,85), 2,560 (0,89), 2,580 (0,67), 2,617 (0,67), 2,640 (0,60), 2,651 (0,55), 2,824 (2,58), 2,841 (2,48), 3,058 (1,09), 3,075 (1,99), 3,079 (1,97), 3,097 (1,09), 3,167 (0,69), 3,175 (0,78), 3,182 (1,67), 3,206 (1,64), 3,248 (1,85), 3,257 (0,98), 3,260 (0,94), 3,272 (2,79), 3,320 (0,82), 4,085 (1,49), 4,107 (1,48), 4,131 (0,98), 4,150 (1,59), 4,173 (0,90), 4,560 (5,51), 4,570 (5,53), 5,031 (1,47), 5,112 (1,47), 7,884 (1,53), 7,888 (1,65), 7,900 (2,13), 7,903 (2,27), 7,915 (1,60), 7,920 (1,63), 8,005 (13,82), 8,206 (1,60), 8,216 (3,12), 8,226 (1,56), 8,459 (5,88), 8,463 (5,86).

Приклад 161

ent-N-[(3,5-Дифторпіридин-2-іл)метил]-2-[(3R)-2',3-диметил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-тіазол-5-карбоксамід (Діастереомер 1)

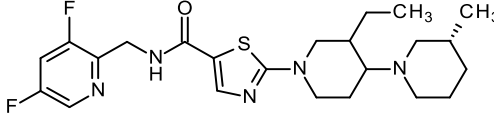
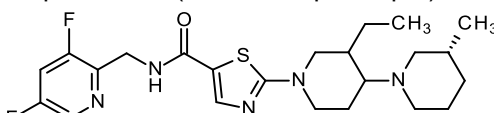


2-Бром-N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-5-карбоксамід (190 мг, 568 мкмоль) та діастіх-(3R)-2',3'-диметил-1,4'-біпіперидину дигідрохлорид (80,6 мг, 299 мкмоль) перемішували при 120 °C в 2 мл розчину натрію карбонату (2,0 мл, 2,0 М, 4 ммоль). Через 1 год., реакційну суміш розбавляли водою та екстрагували дихлорметаном. Органічну фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, осушувач відфільтровували, та фільтрат концентрували на роторному випарнику. Залишок розчиняли в ДМСО та чистили з використанням препаративної ВЕРХ (прилад: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100 × 30 мм. Елюент А: вода, елюент В: ацетонітрил, елюент С: 2 % аміаку у воді, елюент D: ацетонітрил/вода (80 % за об./20 % за об.) загальна швидкість потоку: 80 мл/хв., кімнатна температура, довжина хвилі 200-400 нм, повне впорскування, градієнтний профіль: елюент А від 0 до 2 хв. 47 мл, елюент В від 0 до 2 хв. 23 мл, елюент А від 2 до 10 хв. від 47 мл до 23 мл та елюент В від 23 мл до 47 мл, 10 до 12 хв. 0 мл елюент А та 70 мл елюент В. Елюент С та елюент D постійна швидкість потоку 5 мл/хв. в кожному випадку протягом всього часу перебігу). Фракції, які містять продукт, об'єднували та ліофілізували. Отримували 8,00 мг (82 % чистота, 5 % від теоретичного) цільової сполуки.

РХ-МС (спосіб 5): R<sub>t</sub>=1,72 хв.; МС (ЕСІпоз.): m/z=450 [M+H]<sup>+</sup>.

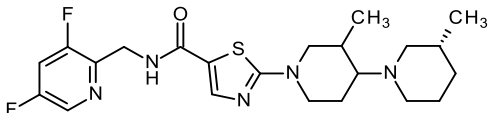
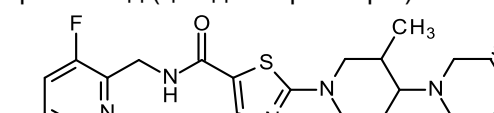
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.ч.]: 0,146 (0,43), 0,771 (0,56), 0,809 (13,00), 0,826 (15,28), 0,844 (2,58), 0,851 (2,10), 1,166 (14,79), 1,183 (15,12), 1,235 (0,44), 1,296 (1,97), 1,301 (1,60), 1,312 (2,07), 1,317 (1,56), 1,373 (1,37), 1,383 (1,84), 1,393 (2,21), 1,404 (2,07), 1,413 (2,10), 1,423 (2,05), 1,434 (1,41), 1,454 (0,86), 1,512 (1,28), 1,560 (2,23), 1,592 (2,05), 1,618 (2,40), 1,637 (2,72), 1,652 (3,46), 1,665 (4,32), 1,676 (3,70), 1,728 (1,19), 1,754 (2,06), 1,764 (1,63), 1,790 (3,56), 1,817 (2,90), 2,012 (0,60), 2,041 (1,19), 2,074 (1,20), 2,102 (0,58), 2,328 (0,62), 2,366 (0,89), 2,670 (0,69), 2,710 (3,13), 2,725 (3,59), 2,732 (3,58), 3,123 (1,06), 3,149 (1,93), 3,155 (1,93), 3,182 (1,13), 3,820 (1,15), 3,852 (1,08), 4,364 (1,34), 4,517 (6,60), 4,530 (6,70), 7,811 (3,31), 7,822 (16,00), 7,885 (1,94), 7,891 (2,06), 7,910 (2,71), 7,913 (2,88), 7,932 (1,99), 7,938 (2,02), 8,462 (6,46), 8,468 (6,34), 8,644 (0,43), 8,659 (0,91), 8,673 (2,24), 8,687 (3,93), 8,701 (1,91).

За аналогією до прикладів з 15 до 17, отримували наступні сполуки прикладів з 162 до 163 з реагентів, зазначених в кожному випадку:

| Приклад | Назва/Структура/Реагенти                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Аналітичні дані                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 162     | <p>N-[(3,5-Дифторпіридин-2-іл)метил]-2-[(3R)-3'-етил-3-метил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-тіазол-5-карбоксамід (цис-діастереомер 1)</p>  <p>з N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-2-(3-етил-4-оксопіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбоксаміду (Приклад 91A (Енантіомер 1)), та (3R)-3-метилпіперидину гідрохлориду</p> | <p><sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ/м.ч.): 0,79-0,88 (м, 4H, включаючи при 0,84 (д, 3H)), 0,88-0,94 (м, 3H), 1,02-1,12 (м, 1H), 1,33-1,56 (м, 5H), 1,57-1,67 (м, 2H), 1,74-1,81 (м, 1H), 1,81-1,91 (м, 2H), 2,12-2,20 (м, 1H), 2,82-2,90 (м, 1H), 2,91-3,05 (м, 3H), 3,92-4,04 (м, 2H), 4,52 (ш. д, 2H), 7,79 (с, 1H), 7,87-7,93 (м, 1H), 8,46 (д, 1H), 8,66 (т, 1H).</p> <p>PX-МС (спосіб 4): R<sub>t</sub>=0,56 хв.; m/z=464 (M+H)<sup>+</sup>.</p> <p>[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -20,21° (с=0,310, метанол).</p> |
| 163     | <p>N-[(3,5-Дифторпіридин-2-іл)метил]-2-[(3R)-3'-етил-3-метил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-тіазол-5-карбоксамід (цис-діастереомер 2)</p>  <p>з N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-2-(3-етил-4-оксопіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбоксаміду (Приклад 92A (Енантіомер 2)), та (3R)-3-метилпіперидину гідрохлориду</p> | <p><sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ/м.ч.): 0,80-0,88 (м, 4H, включаючи при 0,84 (д, 3H)), 0,88-0,94 (м, 3H), 1,02-1,12 (м, 1H), 1,33-1,57 (м, 5H), 1,57-1,67 (м, 2H), 1,74-1,80 (м, 1H), 1,81-1,90 (м, 2H), 2,12-2,19 (м, 1H), 2,82-3,05 (м, 4H), 3,93-4,03 (м, 2H), 4,52 (ш. д, 2H), 7,79 (с, 1H), 7,87-7,93 (м, 1H), 8,46 (д, 1H), 8,66 (т, 1H).</p> <p>PX-МС (спосіб 4): R<sub>t</sub>=0,56 хв.; m/z=464 (M+H)<sup>+</sup>.</p> <p>[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -17,69° (с=0,360, метанол).</p>                    |

За аналогією до прикладів з 1 до 3, отримували наступні сполуки прикладів з 164 до 165 з реагентів, зазначених в кожному випадку:

5

| Приклад | Назва/Структура/Реагенти                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Аналітичні дані                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 164     | <p>N-[(3,5-Дифторпіридин-2-іл)метил]-2-[(3R)-3,3'-диметил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-тіазол-5-карбоксамід (цис-діастереомер 1)</p>  <p>з 2-бром-N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-5-карбоксаміду та (3R)-3,3'-диметил-1,4'-біпіперидину дигідроброміду (цис-діастереомер 1, Приклад 96A)</p>  | <p><sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ/м.ч.): 0,79-0,88 (м, 7H), 1,37-1,55 (м, 4H), 1,57-1,67 (м, 2H), 1,75-1,85 (м, 2H), 2,13-2,18 (м, 1H), 2,21-2,28 (м, 1H), 2,86-3,00 (м, 3H), 3,14 (дд, 1H), 3,80 (ш. д, 1H), 3,99 (ш. д, 1H), 4,53 (д, 2H), 7,79 (с, 1H), 7,89 (тд, 1H), 8,46 (д, 1H), 8,65 (т, 1H).</p> <p>PX-МС (спосіб 1): R<sub>t</sub>=0,88 хв.; m/z=450 (M+H)<sup>+</sup>.</p> <p>[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -12,17° (с=0,345, метанол).</p>                                                              |
| 165     | <p>N-[(3,5-Дифторпіридин-2-іл)метил]-2-[(3R)-3,3'-диметил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-тіазол-5-карбоксамід (цис-діастереомер 2)</p>  <p>з 2-бром-N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)-метил]-1,3-тіазол-5-карбоксаміду та (3R)-3,3'-диметил-1,4'-біпіперидину дигідроброміду (цис-діастереомер 2, Приклад 97A)</p> | <p><sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ/м.ч.): 0,79-0,90 (м, 7H), 1,35-1,49 (м, 2H), 1,50-1,57 (м, 2H), 1,57-1,66 (м, 2H), 1,73-1,80 (м, 1H), 1,81-1,87 (м, 1H), 2,12-2,18 (м, 1H), 2,20-2,26 (м, 1H), 2,84-2,91 (м, 2H), 2,93-3,00 (м, 1H), 3,15 (дд, 1H), 3,78 (ш. д, 1H), 4,00 (ш. д, 1H), 4,52 (д, 2H), 7,79 (с, 1H), 7,87-7,92 (м, 1H), 8,46 (д, 1H), 8,65 (т, 1H).</p> <p>PX-МС (спосіб 1): R<sub>t</sub>=0,88 хв.; m/z=450 (M+H)<sup>+</sup>.</p> <p>[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -25,14° (с=0,350, метанол).</p> |

В. Оцінка фармакологічної ефективності

Фармакологічна активність сполук за винаходом може бути продемонстрована дослідженнями *in vitro* та *in vivo*, які є відомими фахівцю в даній галузі. Наведені нижче приклади застосування описують біологічну дію сполук за винаходом, не обмежуючи винахід даними прикладами. Дослідження зв'язування (В-1.) та дослідження активності (В-2.) проводили для характеристики взаємодії *in vitro* рецептор/речовина та визначення біологічної активності, відповідно.

В-1 Дослідження зв'язування радіоліганду *in vitro* для визначення константи дисоціації  $K_i$  на адренорецепторі людини ADRA2C (Eurofins Panlabs Discovery Services, Taiwan, Ltd)

Для визначення афінності зв'язування досліджуваних речовин на рецепторі людини ADRA2C використовували конкурентний аналіз на основі [ $^3\text{H}$ ] раувольцину як радіоліганду.

Для налаштування конкурентного аналізу, рівноважну константу дисоціації  $K_d$  радіоліганду [ $^3\text{H}$ ] раувольцину визначали в експерименті з насиченням. З цією метою гомогенати клітин CHO-K1 які рекомбінантно експресують рецептор людини ADRA2C, інкубували зі зростаючими концентраціями радіоіндикаторів протягом 1 години при 4 °C у зв'язуючому буфері (50 mM Tris-HCl, 1 mM ЕДТО, pH 7,4). Неспецифічне зв'язування визначали шляхом додавання надлишку нерадіоактивно міченого ліганду празозину (10 мкМ). Радіоактивність визначали за допомогою сцинтиляційного лічильника.

Експерименти щодо конкуренції проводили в присутності 0,5 нМ [ $^3\text{H}$ ] раувольцину та зростаючих концентрацій досліджуваних речовин, які необхідно охарактеризувати в умовах, описаних вище. Концентрація речовини, яка витісняє 50 % радіоактивно міченого ліганду, називається як значення  $\text{IC}_{50}$ .

Зі значення  $\text{IC}_{50}$ , виміряного в експерименті щодо конкуренції, та значення  $K_d$  з експерименту насичення, константу рівноваги  $K_i$  інгібітора, яка описує афінність досліджуваних речовин до рецептора, була розрахована, використовуючи рівняння Ченга Прусоффа [Cheng Y, Prusoff WH. Relationship between the inhibition constant ( $K_i$ ) and the concentration of inhibitor which causes 50 per cent inhibition ( $\text{I}_{50}$ ) of an enzymatic reaction. *Biochem Pharmacol.* 22 (23): 3099–108. doi:10.1016/0006-2952(73)90196-2. PMID 4202581 PMID: 4202581].

Формула 1

$$K_i = \frac{\text{IC}_{50}}{\left(1 + \frac{L}{K_d}\right)}$$

Рівняння Ченга Прусоффа.  $K_i$  = константа рівноваги інгібітора,  $\text{IC}_{50}$  = концентрація, яка витісняє 50 % ліганду,  $K_d$  = константа рівноваги ліганду,  $L$  = концентрація ліганду

Таблиця 1 нижче показує афінність зв'язування з рецептором людини ADRA2C ( $K_i$  [нМ]) та напівмаксимальне інгібування рецептора людини ADRA2C ( $\text{IC}_{50}$  [нМ]) репрезентативних варіантів здійснення винаходу:

Таблиця 1

| Приклад № | hAR $\alpha_{2C}$ $\text{IC}_{50}$ [нМ] | hAR $\alpha_{2C}$ $K_i$ [нМ] |
|-----------|-----------------------------------------|------------------------------|
| 1         | 54                                      | 24                           |
| 41        | 130                                     | 56                           |
| 64        | 6,2                                     | 2,8                          |
| 124       | 5,1                                     | 2,3                          |

Дані в таблиці 1 показують, що наведені досліджувані речовини як зв'язуються з рецептором людини ADRA2C, так і блокують біологічну активність рецептора людини ADRA2C. Відповідно, результати в таблиці 1 підтверджують механізм дії сполук за винаходом як інгібіторів ADRA2C.

В-2. Аналіз активності *in vitro* для визначення інгібування рекомбінантного ADRA2C

Рецептор людини ADRA2C належить до рецепторів, пов'язаних з протеїном G (гуанін-залежний білок), основною функцією якого є передача сигналів усередину клітини.

Дослідження інгібування рекомбінантних рецепторів людини ADRA2C проводили на стабільно трансфікованих клітинах CHO-K1, які спільно експресують протеїн  $G_{\alpha q}$  та чутливий до кальцію фотопроєктин екворин. В даній рекомбінантній системі зв'язування агоністів норадреналіну з рецептором ADRA2C призводить після активації сигнального каскаду до вивільнення кальцію з внутрішньоклітинних запасів, що виявляється внутрішньоклітинним датчиком кальцію екворином як біolumінесцентний сигнал. Спосіб детально описується в посиланні нижче. [Wunder F., Kalthof B., Muller T., Hueser J. *Functional Cell-Based Assays in Microliter Volumes for Ultra-High Throughput Screening. Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening*, Volume 11, Number 7, 2008, pp. 495-504(10). doi.org/10.2174/138620708785204054]

Активність досліджуваних речовин визначали за їх здатністю інгібувати індуковане агоністами збільшення сигналу біolumінесценції. Концентрація, яка може блокувати половину збільшення цього сигналу, називається як  $IC_{50}$ . Значення  $IC_{50}$  розраховується з використанням логістичної функції з 4 параметрами (функція Хілла):

5      Формула 2: функція Хілла

Верхній = верхній поріг, Нижній = нижній поріг, Нахил = нахил,  $IC_{50}$  = точка повороту

Таблиця 2 нижче наводить значення  $IC_{50}$  з даного аналізу, визначені для окремих робочих прикладів за винаходом (деякі як середні значення з декількох незалежних індивідуальних визначень):

10

Таблиця 2

| Приклад № | $AR\alpha_{2C} IC_{50}$ [нМ] |
|-----------|------------------------------|
| 1         | 121                          |
| 2         | 5,2                          |
| 3         | 2,9                          |
| 4         | 169                          |
| 5         | 335                          |
| 6         | 335                          |
| 7         | 49,6                         |
| 8         | 591                          |
| 9         | 170                          |
| 10        | 21,4                         |
| 11        | 140                          |
| 12        | 107                          |
| 13        | 209                          |
| 14        | 211                          |
| 15        | 1850                         |
| 16        | 2000                         |
| 17        | 26,5                         |
| 18        | 6800                         |
| 19        | 690                          |
| 20        | 110                          |
| 21        | 7,2                          |
| 22        | 640                          |
| 23        | 17                           |
| 24        | 1060                         |
| 25        | 2400                         |
| 26        | 280                          |
| 27        | 310                          |
| 28        | 890                          |
| 29        | 96                           |
| 31        | 89                           |
| 32        | 640                          |
| 33        | 15                           |
| 34        | 640                          |
| 35        | 1000                         |
| 36        | 190                          |
| 37        | 200                          |
| 38        | 2340                         |
| 39        | 135                          |
| 41        | 243                          |
| 43        | 261                          |
| 44        | 41,2                         |
| 46        | 8,3                          |
| 47        | 25                           |
| 48        | 17                           |

|     |       |
|-----|-------|
| 49  | 56    |
| 50  | 73,5  |
| 51  | 150   |
| 52  | 6,7   |
| 53  | 110   |
| 54  | 230   |
| 55  | 150   |
| 56  | 240   |
| 57  | 830   |
| 58  | 870   |
| 59  | 11    |
| 60  | 74    |
| 61  | 87    |
| 62  | 130   |
| 63  | 570   |
| 64  | 1,4   |
| 65  | 4,5   |
| 66  | 1,5   |
| 67  | 2,2   |
| 68  | 4,3   |
| 69  | 5,5   |
| 70  | 22    |
| 71  | 100   |
| 72  | 180   |
| 73  | 219   |
| 74  | 285   |
| 75  | 345   |
| 76  | 400   |
| 77  | 640   |
| 78  | 755   |
| 79  | 50,3  |
| 80  | 90,5  |
| 81  | 22,2  |
| 82  | 102   |
| 83  | 98,1  |
| 84  | 65    |
| 85  | 600   |
| 86  | 28    |
| 87  | 25,5  |
| 88  | 489   |
| 89  | 230   |
| 90  | 971   |
| 91  | 284   |
| 92  | 85    |
| 93  | 630   |
| 94  | 150   |
| 95  | 800   |
| 96  | 1000  |
| 97  | 1300  |
| 98  | 1600  |
| 99  | 590   |
| 100 | 2,9   |
| 101 | 2,3   |
| 102 | 0,085 |
| 103 | 0,83  |
| 104 | 10    |

|     |      |
|-----|------|
| 105 | 4,3  |
| 106 | 0,5  |
| 107 | 37   |
| 108 | 0,37 |
| 109 | 0,85 |
| 110 | 1,5  |
| 111 | 0,49 |
| 112 | 1,2  |
| 113 | 0,61 |
| 114 | 1,3  |
| 115 | 0,61 |
| 116 | 11   |
| 117 | 0,65 |
| 118 | 7,7  |
| 119 | 30   |
| 120 | 41   |
| 121 | 0,65 |
| 122 | 13   |
| 123 | 260  |
| 124 | 2,9  |
| 125 | 0,49 |
| 126 | 2,3  |
| 127 | 8,4  |
| 128 | 550  |
| 129 | 10   |
| 130 | 0,54 |
| 131 | 1,9  |
| 132 | 0,71 |
| 133 | 0,95 |
| 134 | 0,74 |
| 135 | 0,26 |
| 136 | 320  |
| 137 | 19   |
| 138 | 6,5  |
| 139 | 0,65 |
| 140 | 0,32 |
| 141 | 8,7  |
| 142 | 6,7  |
| 143 | 0,42 |
| 144 | 1,8  |
| 145 | 1,0  |
| 146 | 1,72 |
| 148 | 1,3  |
| 149 | 35   |
| 150 | 200  |
| 151 | 170  |
| 152 | 660  |
| 153 | 23   |

| Приклад № | AR $\alpha_{2c}$ IC <sub>50</sub> [nM] | Приклад № | AR $\alpha_{2c}$ IC <sub>50</sub> [nM] |
|-----------|----------------------------------------|-----------|----------------------------------------|
| 154       | 31                                     | 160       | 435                                    |
| 155       | 2,5                                    | 161       | 233                                    |
| 156       | 36                                     | 162       | 810                                    |
| 157       | 2,7                                    | 163       | 480                                    |
| 158       | 98                                     | 164       | 24                                     |
| 159       | 25                                     | 165       | 410                                    |

Дані в таблиці 2 показують, що перераховані досліджувані речовини блокують біологічну активність рецептора ADRA2C людини. Відповідно, результати в таблиці 1 підтверджують механізм дії сполук відповідно до винаходу як інгібіторів ADRA2C.

В-3 Модель на тваринах обструктивного апное сну у свині

Використовуючи негативний тиск, можливим є викликати колапс та, таким чином, обструкцію верхніх дихальних шляхів у свиней під наркозом, які спонтанно дихають [Wirth et al., Sleep 36, 699-708 (2013)].

Для моделі використовують свиней німецького ландрасу. Свині анестезують та проводять трахеотомію. По одній канюлі вводять у ростральну та каудальну частини трахеї. За допомогою Т-роз'єму ростральна канюля з'єднується, з одного боку, з пристроєм, що створює негативний тиск, а з іншого боку – з каудальною канюлею. За допомогою Т-роз'єму каудальна канюля з'єднується з ростральною канюлею та трубкою, яка дозволяє спонтанному диханню обійти верхні дихальні шляхи. Таким чином, шляхом відповідного закриття та відкриття трубок свиня може перейти від нормального носового дихання до дихання через каудальну канюлю в той час, коли верхні дихальні шляхи ізольовані та підключені до пристрою для створення негативного тиску. За допомогою електроміограми (ЕМГ) реєструють м'язову активність м'яза геніально-язикового м'яза.

В певні моменти часу здатність до колапсу верхніх дихальних шляхів перевіряється, коли свиня дихає через каудальну канюлю та прикладає негативний тиск -50, -100 і -150 см водяного тиску (см H<sub>2</sub>O) до верхніх дихальних шляхів. Це призводить до колапсу верхніх дихальних шляхів, що проявляється в перериванні повітряного потоку та падінні тиску в системі трубок. Дане дослідження проводиться до введення досліджуваної речовини та через певні інтервали після введення досліджуваної речовини. Відповідна ефективна досліджувана речовина може запобігти такому колапсу дихальних шляхів у фазі вдиху.

Введення досліджуваної речовини може бути інтраназальним, внутрішньовенним, підшкірним, внутрішньоочеревинним, інтрадуоденальним або інтрагастральним.

С. Робочі приклади фармацевтичних композицій

Сполуки за винаходом можуть бути перетворені на фармацевтичні препарати наступним чином:

30 Таблетка:

Склад:

100 мг сполуки за винаходом, 50 мг лактози (моногідрату), 50 мг кукурудзяного крохмалю (нативного), 10 мг полівінілпіролідону (PVP 25) (BASF, Ludwigshafen, Germany) та 2 мг магнію стеарату.

35 Маса таблеток 212 мг. Діаметр 8 мм, радіус кривизни 12 мм.

Виробництво:

Суміш сполуки за винаходом, лактози та крохмалю гранулюють з 5 % розчином (мас./мас.) PVP у воді. Гранули висушують, та потім змішують зі стеаратом магнію протягом 5 хвилин. Дану суміш пресують з використанням звичайного таблетувального преса (щодо формату таблетки дивіться вище). Орієнтовна величина, яка використовується для пресування, являє собою зусилля пресування 15 кН.

Суспензії для перорального введення:

Склад:

45 1000 мг сполуки за винаходом, 1000 мг етанолу (96 %), 400 мг Rhodigel® (ксантанова камедь від FMC, Pennsylvania, USA) та 99 г води.

10 мл пероральної суспензії відповідають одноразовій дозі 100 мг сполуки за винаходом.

Виробництво:

50 Родігель суспендують в етанолі; сполуку за винаходом додають до суспензії. Додають воду при перемішуванні. Суміш перемішують протягом приблизно 6 год. до повного набухання родігелю.

Розчин для перорального введення:

Склад:

55 500 мг сполуки за винаходом, 2,5 г полісорбату та 97 г поліетиленгліколю 400. 20 г перорального розчину відповідають разовій дозі 100 мг сполуки за винаходом.

Виробництво:

Сполуку за винаходом суспендують у суміші поліетиленгліколю та полісорбату при перемішуванні. Операцію перемішування продовжують до повного розчинення сполуки за винаходом.

в.в. розчин:

60 Сполуку за винаходом розчиняють в концентрації, нижчій за розчинність насичення, у

фізіологічно прийнятному розчиннику (наприклад, ізотонічний сольовий розчин, 5 % розчин глюкози та/або розчин PEG 400 30 %). Розчин піддають стерильній фільтрації та розливають у стерильні та апірогенні ін'єкційні ємності.

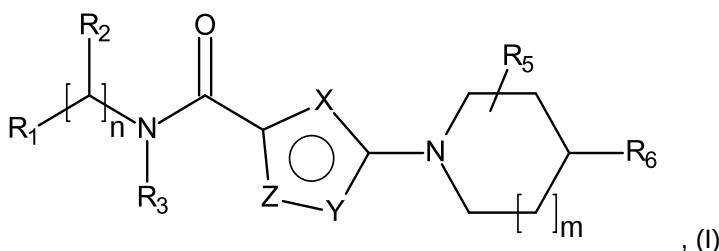
Розчин для назального введення:

- 5 Сполуку за винаходом розчиняють в концентрації, нижчій за розчинність насичення, у фізіологічно прийнятному розчиннику (наприклад, очищена вода, фосфатний буфер, цитратний буфер). Розчин може містити додаткові добавки для ізотонізації, консервації, регулювання pH, покращення розчинності та/або стабілізації.

10

## ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

### 1. Сполука загальної формули (I)



15

в якій

X являє собою S, N або O;

Y являє собою N, S або O,

при цьому, якщо X являє собою S, то Y являє собою N;

20

при цьому, якщо X являє собою O, то Y являє собою N;

Z являє собою CR<sub>4</sub>, O або NR<sub>4</sub>,

при цьому, якщо X являє собою N та Y являє собою N, то Z являє собою O,

при цьому, якщо X являє собою S, то Z являє собою CR<sub>4</sub> або NR<sub>4</sub>;

R<sub>1</sub> являє собою 5- або 6-членний гетероарил, феніл,

25

при цьому 5-6-членний гетероарил може бути заміщений від 1 до 2 замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи з (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкокси, галогену;

при цьому (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл може бути аж до трьох разів заміщений галогеном,

при цьому (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкокси може бути аж до трьох разів заміщений галогеном,

30

при цьому феніл може бути заміщений від 1 до 2 замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи з (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу, (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)-циклоалкілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкокси, ціано, гідрокси, галогену;

при цьому (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл може бути аж до трьох разів заміщений галогеном,

R<sub>2</sub> являє собою водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл;

35

при цьому (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл може бути аж до трьох разів заміщений галогеном, або

разом з атомом вуглецю, до якого R<sub>2</sub> є приєднаним, утворює (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>)-циклоалکیلне кільце,

R<sub>3</sub> являє собою водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл,

при цьому (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл може бути аж до трьох разів заміщений галогеном,

R<sub>4</sub> в CR<sub>4</sub> являє собою водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>)-циклоалкіл, феніл, галоген;

40

при цьому (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл може бути аж до трьох разів заміщений галогеном, та феніл може бути заміщений галогеном,

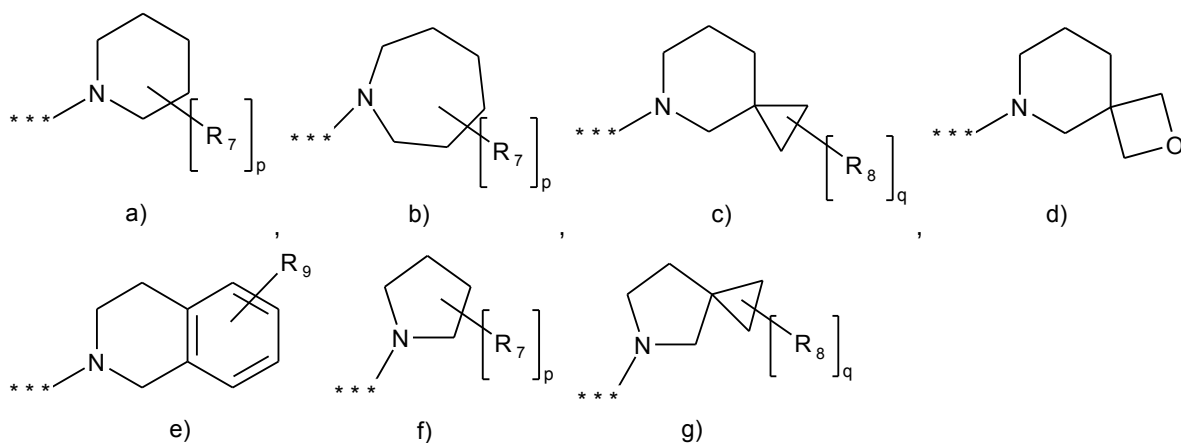
в NR<sub>4</sub> являє собою водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>)-циклоалкіл, феніл;

при цьому (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл може бути аж до трьох разів заміщений галогеном, та феніл може бути заміщений галогеном,

45

R<sub>5</sub> являє собою водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкокси, галоген,

R<sub>6</sub> являє собою групу формул a), b), c), d), e), f) або g):



при цьому \*\*\* позначає місце приєднання до сусіднього піперидинового кільця,

при цьому  $R_7$  являє собою водень,  $(C_1-C_4)$ -алкіл,  $(C_3-C_4)$ -циклоалкіл,  $(C_1-C_4)$ -алкокси,  $(C_3-C_4)$ -циклоалкокси, феніл,

при цьому  $(C_1-C_4)$ -алкіл може бути заміщений  $(C_3-C_4)$ -циклоалкілом,  $(C_1-C_4)$ -алкокси,  $(C_3-C_4)$ -циклоалкокси та аж до трьох разів заміщений галогеном,

при цьому  $(C_1-C_4)$ -алкокси може бути заміщений  $(C_3-C_4)$ -циклоалкілом та аж до трьох разів заміщений галогеном,

при цьому  $(C_3-C_4)$ -циклоалкіл може бути заміщений монофторметилом, дифторметилом або трифторметилом та аж до двох разів заміщений галогеном,

при цьому  $(C_1-C_4)$ -алкокси може бути заміщений  $(C_3-C_4)$ -циклоалкілом та аж до трьох разів заміщений галогеном,

при цьому  $(C_3-C_4)$ -циклоалкіл може бути моно- або дизаміщеним галогеном,

при цьому  $(C_3-C_4)$ -циклоалкокси може бути аж до двох разів заміщений галогеном,

при цьому  $R_8$  являє собою водень або фтор,

при цьому  $R_9$  являє собою водень,  $(C_1-C_4)$ -алкіл,  $(C_1-C_4)$ -алкокси, галоген;

при цьому  $(C_1-C_4)$ -алкіл може бути заміщений  $(C_1-C_4)$ -алкокси,

$n$  являє собою 0 або 1,

$m$  являє собою 0, 1 або 2,

$p$  являє собою 0, 1 або 2, та

$q$  являє собою 0, 1 або 2,

або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват або сольват солі.

2. Сполука формули (I) за п. 1, в якій:

$X$  являє собою S або N;

$Y$  являє собою N, S або O,

при цьому, якщо  $X$  являє собою S, то  $Y$  являє собою N;

$Z$  являє собою  $CR_4$ , N або O,

при цьому, якщо  $X$  являє собою N та  $Y$  являє собою N, то  $Z$  являє собою O;

при цьому, якщо  $X$  являє собою S, то  $Z$  являє собою N або  $CR_4$

$R_1$  являє собою піридиніл, піразоліл, тiazоліл, тієніл, феніл,

при цьому піридиніл може бути заміщений від 1 до 2 замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи з  $(C_1-C_2)$ -алкілу, фтору, хлору, трифторметилу, трифторметокси,

при цьому піразоліл може бути заміщений від 1 до 2 замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи з  $(C_1-C_2)$ -алкілу, фтору, хлору, трифторметилу,

при цьому тiazоліл може бути заміщений від 1 до 2 замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи з фтору, хлору,

при цьому тієніл може бути заміщений від 1 до 2 замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи з фтору, хлору,

при цьому феніл може бути заміщений від 1 до 2 замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи з  $(C_1-C_2)$ -алкілу,  $(C_3-C_4)$ -циклоалкілу, метокси, ціано, гідрокси, фтору, хлору, трифторметилу;

$R_2$  являє собою водень,  $(C_1-C_2)$ -алкіл,

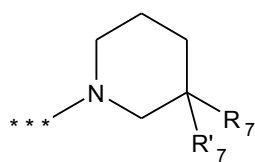
або

разом з атомом вуглецю, до якого  $R_2$  є приєднаним, утворює циклопропільне кільце,

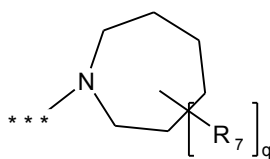
$R_3$  являє собою водень,  $(C_1-C_2)$ -алкіл;

$R_4$  являє собою водень,  $(C_1-C_2)$ -алкіл,  $(C_3-C_4)$ -циклоалкіл, трифторметил, бром, хлор, феніл;  
при цьому феніл може бути заміщений галогеном,  
 $R_5$  являє собою водень,  $(C_1-C_2)$ -алкіл, метокси, фтор;  
 $R_6$  являє собою групу формул а), b), c) або e):

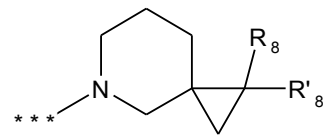
5



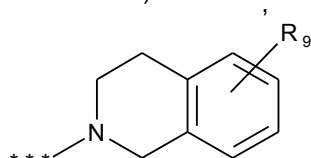
a)



b)

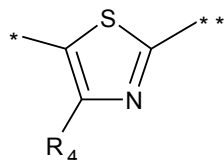


c)

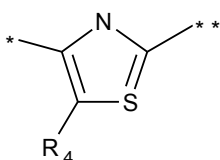


e)

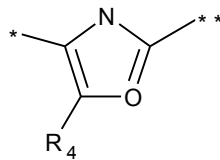
- при цьому \*\*\* позначає місце приєднання до сусіднього піперидинового кільця,  
при цьому  $R_7$  або  $R'_7$  незалежно один від одного являє собою водень,  $(C_1-C_4)$ -алкіл,  $(C_3-C_4)$ -циклоалкіл,  $(C_1-C_2)$ -алкокси,  $(C_3-C_4)$ -циклоалкокси, монофторметил, дифторметил, трифторметил, дифторметокси, феніл,  
при цьому  $(C_1-C_4)$ -алкіл може бути заміщений метокси, н-бутокс, циклопропілом, циклобутокс та аж до двох разів заміщений фтором,  
при цьому метокси може бути заміщений циклопропілом, циклобутилом, трифторметилом,  
при цьому циклопропіл може бути заміщений монофторметилом, дифторметилом, трифторметилом,  
при цьому циклобутил може бути аж до двох разів заміщений фтором,  
при цьому н-бутокс може бути аж до двох разів заміщений фтором,  
при цьому  $(C_1-C_2)$ -алкокси може бути заміщений циклопропілом, циклобутилом, циклобутокс, трифторметилом та  
при цьому циклопропіл та циклобутил можуть бути аж до двох разів заміщені фтором,  
при цьому  $(C_3-C_4)$ -циклоалкокси може бути аж до двох разів заміщений фтором,  
при цьому  $R_8$  або  $R'_8$  незалежно один від одного являє собою водень або фтор,  
при цьому  $R_9$  являє собою водень,  $(C_1-C_4)$ -алкіл,  $(C_1-C_2)$ -алкокси, метоксietил, фтор, хлор;  
n являє собою 0 або 1 та  
m являє собою 1 або 2,  
q являє собою 0 або 2,  
або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват або сольват солі.  
3. Сполука формули (I) за п. 1, в якій ароматичне 5-членне кільце, що містить X, Y та Z, має структурні формули h), i), j), k) або r):



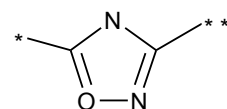
h)



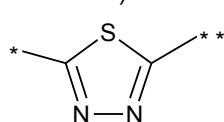
i)



j)



k)

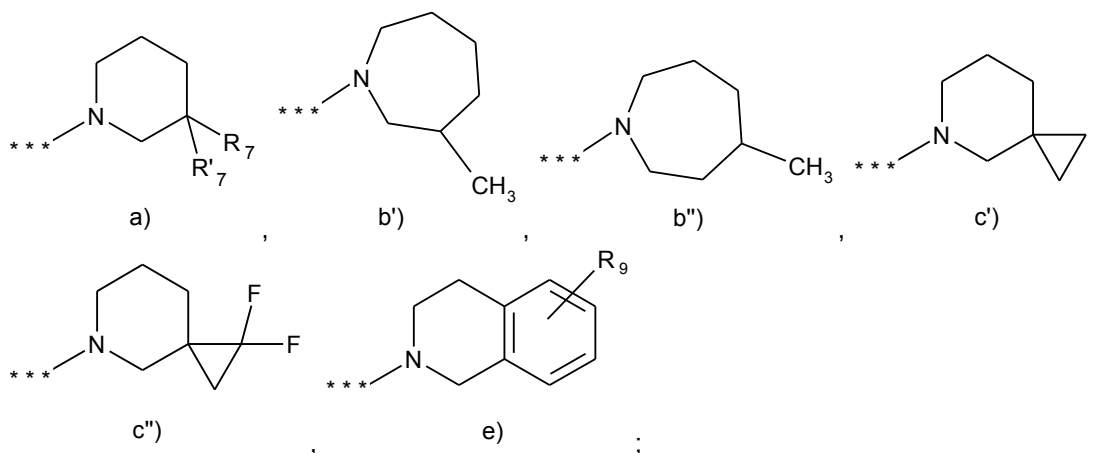


r)

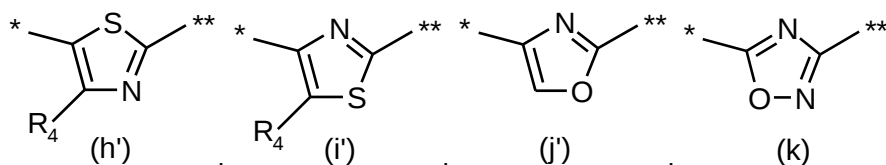
35

при цьому \* позначає місце приєднання до карбонільної групи, та \*\* позначає місце приєднання до атома азоту сусіднього піперидинового кільця, та

$R_1$  являє собою піридиніл, піразоліл, тiazоліл, тієніл, феніл,  
 при цьому піридиніл може бути заміщений від 1 до 2 замісниками, незалежно один від одного  
 вибраними з групи з  $(C_1-C_2)$ -алкілу, фтору, хлору, трифторметилу, трифторметокси,  
 при цьому піразоліл може бути заміщений від 1 до 2 замісниками, незалежно один від одного  
 5 вибраними з групи з  $(C_1-C_2)$ -алкілу, фтору, хлору, трифторметилу,  
 при цьому тiazоліл може бути заміщений хлором,  
 при цьому тієніл може бути заміщений фтором,  
 при цьому феніл може бути заміщений від 1 до 2 замісниками, незалежно один від одного  
 вибраними з групи з  $(C_1-C_2)$ -алкілу,  $(C_3-C_4)$ -циклоалкілу, метокси, ціано, гідрокси, фтору, хлору,  
 10 трифторметилу;  
 $R_2$  являє собою водень, метил,  
 або  
 разом з атомом вуглецю, до якого  $R_2$  є приєднаним, утворює циклопропільне кільце,  
 $R_3$  являє собою водень,  $(C_1-C_2)$ -алкіл;  
 $R_4$  являє собою водень, метил, етил, циклопропіл, трифторметил, бром, хлор, феніл;  
 15 при цьому феніл може бути заміщений хлором,  
 $R_5$  являє собою водень, фтор;  
 $R_6$  являє собою групу формул а), b'), b''), c'), c'') або е):



при цьому \*\*\* позначає місце приєднання до сусіднього піперидинового кільця,  
 при цьому  $R_7$  або  $R'_7$  незалежно один від одного являє собою водень,  $(C_1-C_4)$ -алкіл,  $(C_3-C_4)$ -  
 25 циклоалкіл,  $(C_1-C_2)$ -алкокси,  $(C_3-C_4)$ -циклоалкокси, монофторметил, дифторметил,  
 трифторметил, дифторметокси, феніл,  
 при цьому  $(C_1-C_4)$ -алкіл може бути заміщений метокси, н-бутокс, циклопропілом, циклобутокс  
 та аж до двох разів заміщений фтором,  
 при цьому метокси може бути заміщений циклопропілом, циклобутилом, трифторметилом,  
 30 при цьому циклопропіл може бути заміщений монофторметилом, дифторметилом,  
 трифторметилом,  
 при цьому циклобутил може бути аж до двох разів заміщений фтором,  
 при цьому н-бутокс може бути аж до двох разів заміщений фтором,  
 при цьому  $(C_1-C_2)$ -алкокси може бути заміщений циклопропілом, циклобутилом, циклобутокс,  
 35 трифторметилом та  
 при цьому циклопропіл та циклобутил можуть бути аж до двох разів заміщені фтором,  
 при цьому  $(C_3-C_4)$ -циклоалкокси може бути аж до двох разів заміщений фтором,  
 при цьому  $R_9$  являє собою водень, метил, трет-бутил, метокси, метоксиметил, фтор, хлор;  
 n являє собою 0 або 1 та  
 40 m являє собою 1 або 2,  
 або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват або сольват солі.  
 4. Сполука формули (I) за п. 1, в якій ароматичне 5-членне кільце, що містить X, Y та Z, має  
 структурні формули h'), i'), j') або k):



R<sub>1</sub> являє собою піридиніл, 2-етилпіридиніл, 4,6-диметилпіридиніл, 3,5-дифторпіридиніл, 3-фторпіридиніл, 4-трифторметилпіридиніл, 6-трифторметилпіридиніл, 5-хлор-3-фторпіридиніл, 3-хлор-5-фторпіридиніл, 3-метилпіридиніл, 4-метилпіридиніл, 6-метилпіридиніл, 3-хлорпіридиніл, 5-хлорпіридиніл, 6-трифторметоксипіридиніл, феніл, 2-метилфеніл, 3-метилфеніл, 4-метилфеніл, 3-метоксифеніл, 4-трифторметилфеніл, 2-хлорфеніл, 3-хлорфеніл, 4-хлорфеніл, 2-фторфеніл, 3-фторфеніл, 4-фторфеніл, 3-гідроксифеніл, 2,5-дифторфеніл, 5-хлор-2-гідроксифеніл, 5-фтор-2-метоксифеніл, 5-хлор-2-фторфеніл, 2-хлор-5-фторфеніл, 2-хлор-4-фторфеніл, 3-ціано-4-фторфеніл, 2-циклопропілфеніл, 4-хлор-1-метил-1H-піразоліл, 5-хлор-1,3-тіазоліл, 5-фтор-2-тієніл;

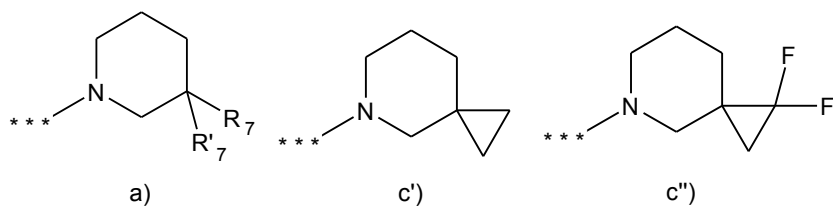
R<sub>2</sub> являє собою водень або метил;

R<sub>3</sub> являє собою водень, метил;

R<sub>4</sub> являє собою водень, етил, трифторметил;

R<sub>5</sub> являє собою водень, фтор;

R<sub>6</sub> являє собою групу формул а), с') або с''):



при цьому \*\*\* позначає місце приєднання до сусіднього піперидинового кільця, при цьому R<sub>7</sub> та R'<sub>7</sub> незалежно один від одного являють собою водень, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, трет-бутил, 2-фторетил, циклопропіл, циклобутил, циклопропілметил, метокси, етокси, метоксиметил, монофторметил, дифторметил, трифторметил, дифторметокси, 3,3-дифторциклобутилметокси, циклобутилметокси, циклопропілметокси, циклопропілметоксиметил, циклобутилоксиметил, 3-фторбутилоксиметил, 3,3-дифторциклобутилметоксиметил, 2,2,2-трифторетокси, 2,2,2-трифторетоксиметил, 2,2-дифторциклопропілметокси, циклобутилокси, 3,3-дифторциклобутилокси, фторметилциклопропілметокси, дифторметилциклопропілметокси, трифторметилциклопропілметокси;

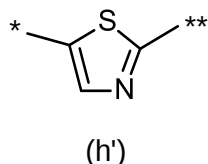
n являє собою 0 або 1 та

m являє собою 1,

або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват або сольват солі.

5. Сполука формули (I) за п. 1, в якій

ароматичне 5-членне кільце, що містить X, Y та Z, має структурну формулу h'):



R<sub>1</sub> являє собою піридиніл, 2-етилпіридиніл, 4,6-диметилпіридиніл, 3,5-дифторпіридиніл, 3-фторпіридиніл, 4-трифторметилпіридиніл, 6-трифторметилпіридиніл, 5-хлор-3-фторпіридиніл, 3-хлор-5-фторпіридиніл, 3-метилпіридиніл, 4-метилпіридиніл, 6-метилпіридиніл, 3-хлорпіридиніл, 5-хлорпіридиніл, 6-трифторметоксипіридиніл, феніл, 2-метилфеніл, 3-метилфеніл, 4-метилфеніл, 3-метоксифеніл, 4-трифторметилфеніл, 2-хлорфеніл, 3-хлорфеніл, 4-хлорфеніл, 2-фторфеніл, 3-фторфеніл, 4-фторфеніл, 3-гідроксифеніл, 2,5-дифторфеніл, 5-хлор-2-гідроксифеніл, 5-фтор-2-метоксифеніл, 5-хлор-2-фторфеніл, 2-хлор-5-фторфеніл, 2-хлор-4-фторфеніл, 3-ціано-4-фторфеніл, 2-циклопропілфеніл, 4-хлор-1-метил-1H-піразоліл, 5-хлор-1,3-

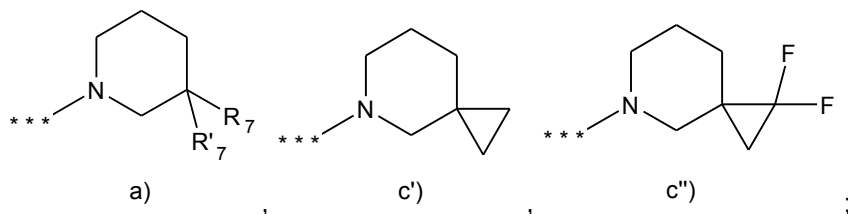
тіазоліл, 5-фтор-2-тієніл;

R<sub>2</sub> являє собою водень або метил;

R<sub>3</sub> являє собою водень;

R<sub>5</sub> являє собою водень, фтор;

5 R<sub>6</sub> являє собою групу формул а), с') або с''):



при цьому \*\*\* позначає місце приєднання до сусіднього піперидинового кільця,

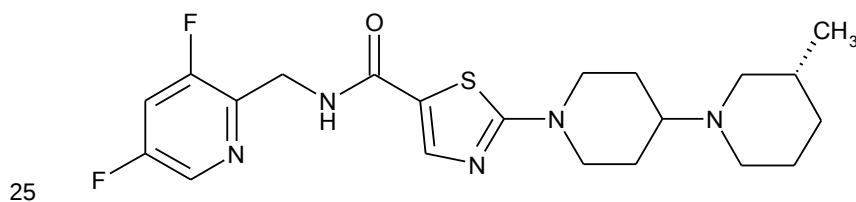
10 при цьому R<sub>7</sub> та R'<sub>7</sub> незалежно один від одного являють собою водень, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, трет-бутил, 2-фторетил, циклопропіл, циклобутил, циклопропілметил, метокси, етокси, метоксиметил, монофторметил, дифторметил, трифторметил, дифторметокси, 3,3-дифторциклобутилметокси, циклобутилметокси, циклопропілметокси, циклопропілметоксиметил, циклобутилоксиметил, 3-фторбутилоксиметил, 3,3-дифторциклобутилметоксиметил, 2,2,2-трифторетоксид, 2,2,2-трифторетоксиметил, 2,2-дифторциклопропілметокси, циклобутилокси, 3,3-дифторциклобутилокси, фторметилциклопропілметокси, дифторметилциклопропілметокси, трифторметилциклопропілметокси;

p являє собою 0 або 1 та

20 m являє собою 1,

або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват або сольват солі.

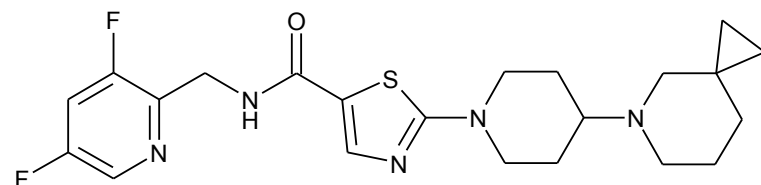
6. Сполука формули (I) за п. 1, що являє собою (N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-2-[(3R)-3-метил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-тіазол-5-карбоксамід формули



або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват або сольват солі.

7. Сполука формули (I) за п. 1, що являє собою 2-[4-(5-азаспіро[2.5]октан-5-іл)піперидин-1-іл]-N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-5-карбоксамід формули

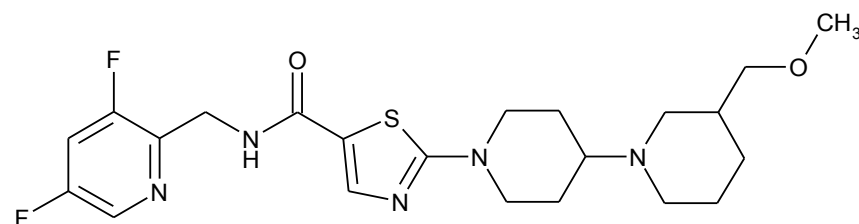
30



або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват або сольват солі.

8. Сполука формули (I) за п. 1, що являє собою ent-N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-2-[3-(метоксиметил)[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-тіазол-5-карбоксамід (енантіомер 2) формули

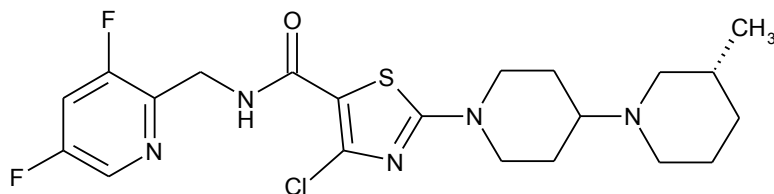
35



або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват або сольват солі.

9. Сполука формули (I) за п. 1, що являє собою 4-хлор-N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-2-[(3R)-3-метил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-тіазол-5-карбоксамід формули

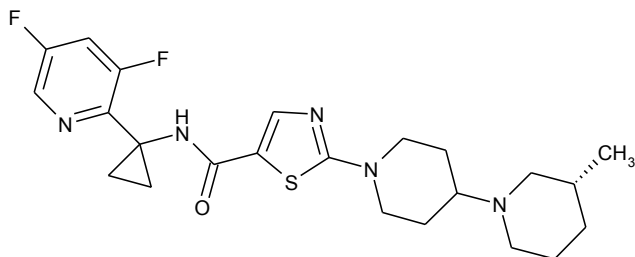
5



або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват або сольват солі.

10. Сполука формули (I) за п. 1, що являє собою N-[1-(3,5-дифторпіридин-2-іл)циклопропіл]-2-[(3R)-3-метил[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-1,3-тіазол-5-карбоксамід формули

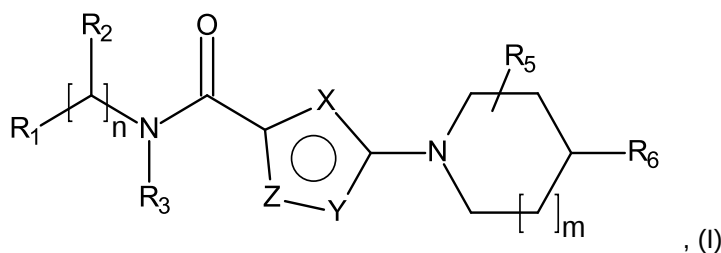
10



або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват або сольват солі.

11. Спосіб отримання сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі

15



в якій

20

X являє собою S, N або O;

Y являє собою N, S або O,

при цьому, якщо X являє собою S, то Y являє собою N;

при цьому, якщо X являє собою O, то Y являє собою N;

Z являє собою CR<sub>4</sub>, O або NR<sub>4</sub>,

25

при цьому, якщо X являє собою N та Y являє собою N, то Z являє собою O,

при цьому, якщо X являє собою S, то Z являє собою CR<sub>4</sub> або NR<sub>4</sub>;

R<sub>1</sub> являє собою 5- або 6-членний гетероарил, феніл,

при цьому 5-6-членний гетероарил може бути заміщений від 1 до 2 замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи з (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкокси, галогену;

30

при цьому (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл може бути аж до трьох разів заміщений галогеном,

при цьому (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкокси може бути аж до трьох разів заміщений галогеном,

при цьому феніл може бути заміщений від 1 до 2 замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи з (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу, (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)-циклоалкілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкокси, ціано, гідрокси, галогену;

35

при цьому (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл може бути аж до трьох разів заміщений галогеном,

R<sub>2</sub> являє собою водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл;

при цьому (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл може бути аж до трьох разів заміщений галогеном, або

разом з атомом вуглецю, до якого R<sub>2</sub> є приєднаним, утворює (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>)-циклоалкільне кільце,

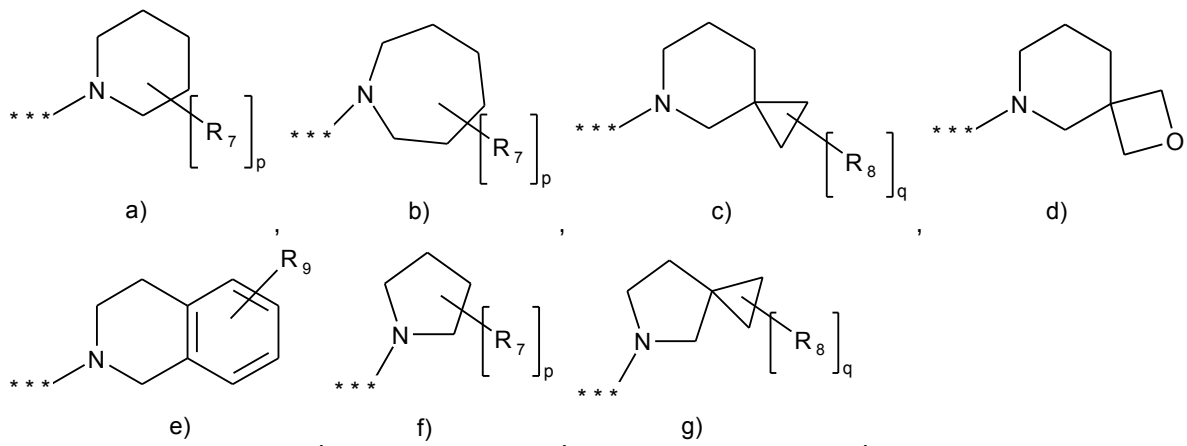
40

R<sub>3</sub> являє собою водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл,

при цьому (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл може бути аж до трьох разів заміщений галогеном,  
R<sub>4</sub> в CR<sub>4</sub> являє собою водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>)-циклоалкіл, феніл, галоген;  
при цьому (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл може бути аж до трьох разів заміщений галогеном, та феніл може бути заміщений галогеном,

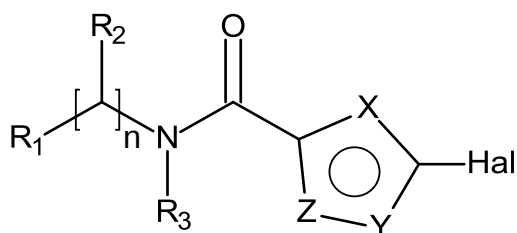
- 5 в NR<sub>4</sub> являє собою водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>)-циклоалкіл, феніл;  
при цьому (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл може бути аж до трьох разів заміщений галогеном, та феніл може бути заміщений галогеном,  
R<sub>5</sub> являє собою водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкокси, галоген,  
R<sub>6</sub> являє собою групу формул a), b), c), d), e), f) або g):

10



при цьому \*\*\* позначає місце приєднання до сусіднього піперидинового кільця,

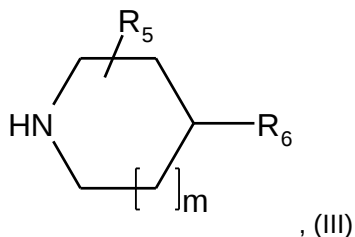
- 15 при цьому R<sub>7</sub> являє собою водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>)-циклоалкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкокси, (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>)-циклоалкокси, феніл,  
при цьому (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл може бути заміщений (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>)-циклоалкілом, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкокси, (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>)-циклоалкокси та аж до трьох разів заміщений галогеном,  
20 при цьому (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкокси може бути заміщений (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>)-циклоалкілом та аж до трьох разів заміщений галогеном,  
при цьому (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>)-циклоалкіл може бути заміщений монофторметилом, дифторметилом або трифторметилом та аж до двох разів заміщений галогеном,  
при цьому (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкокси може бути заміщений (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>)-циклоалкілом та аж до трьох разів заміщений галогеном,  
25 при цьому (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>)-циклоалкіл може бути моно- або дизаміщеним галогеном,  
при цьому (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>)-циклоалкокси може бути аж до двох разів заміщений галогеном,  
при цьому R<sub>8</sub> являє собою водень або фтор,  
при цьому R<sub>9</sub> являє собою водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкокси, галоген;  
при цьому (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл може бути заміщений (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкокси,  
30 n являє собою 0 або 1,  
m являє собою 0, 1 або 2,  
p являє собою 0, 1 або 2, та  
q являє собою 0, 1 або 2,  
за яким  
35 [A] сполуки формули (II)



, (II)

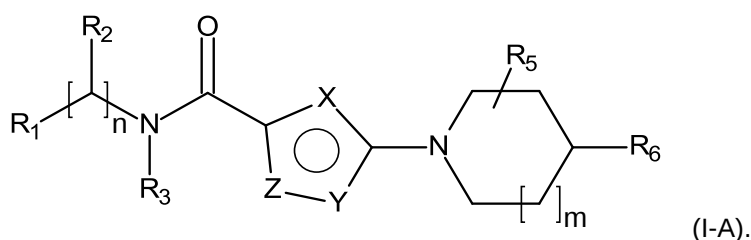
в якій

X, Y, Z, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> та R<sub>4</sub> та n мають значення, представлені вище,  
 NaI являє собою групу, яка відщеплюється,  
 взаємодіють в присутності основи зі сполуками формули (III)

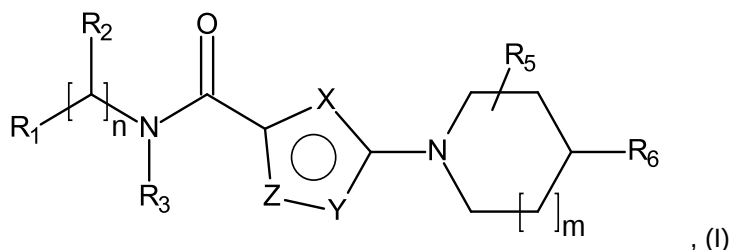


в якій  
 R<sub>5</sub> та R<sub>6</sub> та m мають значення, представлені вище,  
 у температурному діапазоні від 0 до 150 °C з отриманням сполук формули (I-A)

10

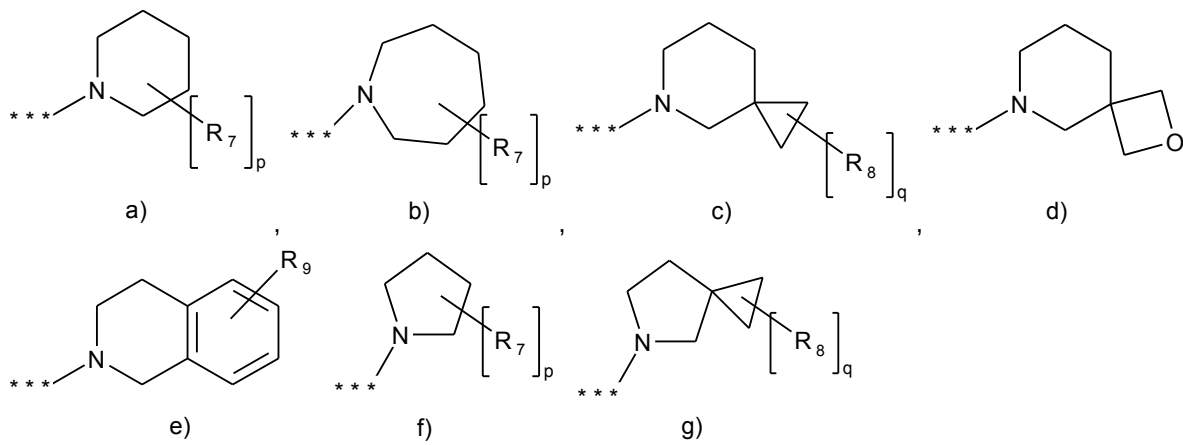


12. Спосіб отримання сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі

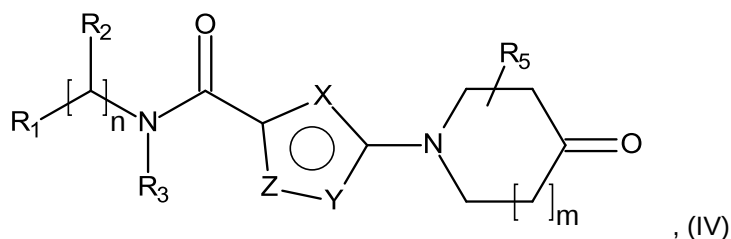


в якій  
 X являє собою S, N або O;  
 Y являє собою N, S або O,  
 при цьому, якщо X являє собою S, то Y являє собою N;  
 при цьому, якщо X являє собою O, то Y являє собою N;  
 Z являє собою CR<sub>4</sub>, O або NR<sub>4</sub>,  
 при цьому, якщо X являє собою N та Y являє собою N, то Z являє собою O,  
 при цьому, якщо X являє собою S, то Z являє собою CR<sub>4</sub> або NR<sub>4</sub>;  
 R<sub>1</sub> являє собою 5- або 6-членний гетероарил, феніл,  
 при цьому 5-6-членний гетероарил може бути заміщений від 1 до 2 замісниками, незалежно  
 один від одного вибраними з групи з (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкокси, галогену;  
 при цьому (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл може бути аж до трьох разів заміщений галогеном,  
 при цьому (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкокси може бути аж до трьох разів заміщений галогеном,  
 при цьому феніл може бути заміщений від 1 до 2 замісниками, незалежно один від одного  
 вибраними з групи з (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу, (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)-циклоалкілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкокси, ціано, гідрокси,  
 галогену;  
 при цьому (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл може бути аж до трьох разів заміщений галогеном,  
 R<sub>2</sub> являє собою водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл;  
 при цьому (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл може бути аж до трьох разів заміщений галогеном,  
 або  
 разом з атомом вуглецю, до якого R<sub>2</sub> є приєднаним, утворює (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>)-циклоалкільне кільце,  
 R<sub>3</sub> являє собою водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл,  
 при цьому (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл може бути аж до трьох разів заміщений галогеном,

$R_4$  в  $CR_4$  являє собою водень,  $(C_1-C_4)$ -алкіл,  $(C_3-C_4)$ -циклоалкіл, феніл, галоген;  
 при цьому  $(C_1-C_4)$ -алкіл може бути аж до трьох разів заміщений галогеном, та феніл може бути  
 заміщений галогеном,  
 в  $NR_4$  являє собою водень,  $(C_1-C_4)$ -алкіл,  $(C_3-C_4)$ -циклоалкіл, феніл;  
 5 при цьому  $(C_1-C_4)$ -алкіл може бути аж до трьох разів заміщений галогеном, та феніл може бути  
 заміщений галогеном,  
 $R_5$  являє собою водень,  $(C_1-C_4)$ -алкіл,  $(C_1-C_4)$ -алкокси, галоген,  
 $R_6$  являє собою групу формул a), b), c), d), e), f) або g):



при цьому \*\*\* позначає місце приєднання до сусіднього піперидинового кільця,  
 при цьому  $R_7$  являє собою водень,  $(C_1-C_4)$ -алкіл,  $(C_3-C_4)$ -циклоалкіл,  $(C_1-C_4)$ -алкокси,  $(C_3-C_4)$ -  
 15 циклоалкокси, феніл,  
 при цьому  $(C_1-C_4)$ -алкіл може бути заміщений  $(C_3-C_4)$ -циклоалкілом,  $(C_1-C_4)$ -алкокси,  $(C_3-C_4)$ -  
 циклоалкокси та аж до трьох разів заміщений галогеном,  
 при цьому  $(C_1-C_4)$ -алкокси може бути заміщений  $(C_3-C_4)$ -циклоалкілом та аж до трьох разів  
 20 заміщений галогеном,  
 при цьому  $(C_3-C_4)$ -циклоалкіл може бути заміщений монофторметилом, дифторметилом або  
 трифторметилом та аж до двох разів заміщений галогеном,  
 при цьому  $(C_1-C_4)$ -алкокси може бути заміщений  $(C_3-C_4)$ -циклоалкілом та аж до трьох разів  
 заміщений галогеном,  
 при цьому  $(C_3-C_4)$ -циклоалкіл може бути моно- або дизаміщеним галогеном,  
 25 при цьому  $(C_3-C_4)$ -циклоалкокси може бути аж до двох разів заміщений галогеном,  
 при цьому  $R_8$  являє собою водень або фтор,  
 при цьому  $R_9$  являє собою водень,  $(C_1-C_4)$ -алкіл,  $(C_1-C_4)$ -алкокси, галоген;  
 при цьому  $(C_1-C_4)$ -алкіл може бути заміщений  $(C_1-C_4)$ -алкокси,  
 $n$  являє собою 0 або 1,  
 30  $m$  являє собою 0, 1 або 2,  
 $p$  являє собою 0, 1 або 2, та  
 $q$  являє собою 0, 1 або 2,  
 за яким  
 [B] сполуки формули (IV)

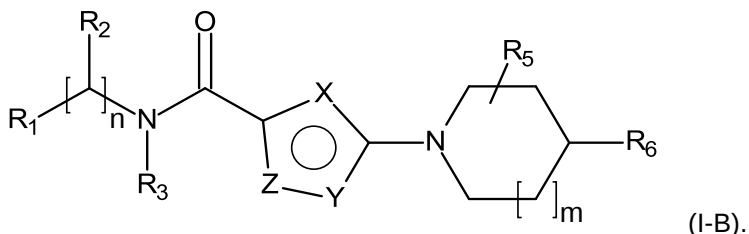


в якій  
 X, Y, Z,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  та  $R_5$  та  $n$  та  $m$  мають значення, представлені вище,  
 40 взаємодіють зі сполуками формули (V)

H-R<sub>6</sub>, (V)

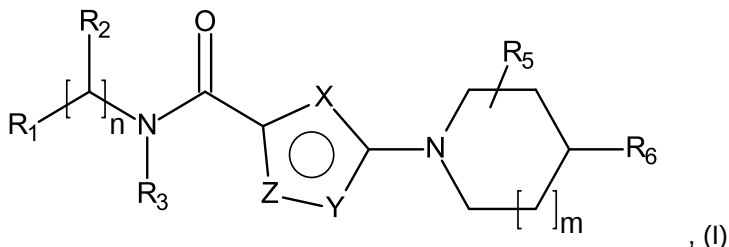
в якій

- 5 R<sub>6</sub> має значення, наведені вище,  
в присутності відновлюючого агента  
у температурному діапазоні від 0 до 50 °C з отриманням сполук формули (I-B)



10

13. Спосіб отримання сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі



15

в якій

X являє собою S, N або O;

Y являє собою N, S або O,

при цьому, якщо X являє собою S, то Y являє собою N;

при цьому, якщо X являє собою O, то Y являє собою N;

20

Z являє собою CR<sub>4</sub>, O або NR<sub>4</sub>,

при цьому, якщо X являє собою N та Y являє собою N, то Z являє собою O,

при цьому, якщо X являє собою S, то Z являє собою CR<sub>4</sub> або NR<sub>4</sub>;

25

R<sub>1</sub> являє собою 5- або 6-членний гетероарил, феніл,

при цьому 5-6-членний гетероарил може бути заміщений від 1 до 2 замісниками, незалежно

30

один від одного вибраними з групи з (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкокси, галогену;

при цьому (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл може бути аж до трьох разів заміщений галогеном,

при цьому (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкокси може бути аж до трьох разів заміщений галогеном,

при цьому феніл може бути заміщений від 1 до 2 замісниками, незалежно один від одного

вибраними з групи з (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу, (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)-циклоалкілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкокси, ціано, гідрокси,

35

галогену;

при цьому (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл може бути аж до трьох разів заміщений галогеном,

R<sub>2</sub> являє собою водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл;

при цьому (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл може бути аж до трьох разів заміщений галогеном,

або

40

разом з атомом вуглецю, до якого R<sub>2</sub> є приєднаним, утворює (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>)-циклоалکیلне кільце,

R<sub>3</sub> являє собою водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл,

при цьому (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл може бути аж до трьох разів заміщений галогеном,

R<sub>4</sub> в CR<sub>4</sub> являє собою водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>)-циклоалкіл, феніл, галоген;

при цьому (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл може бути аж до трьох разів заміщений галогеном, та феніл може бути

45

заміщений галогеном,

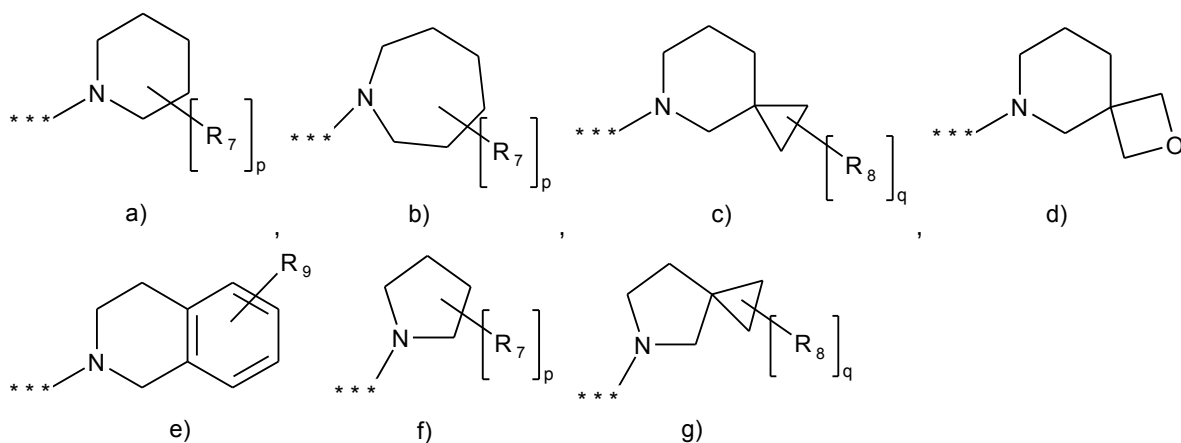
в NR<sub>4</sub> являє собою водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>)-циклоалкіл, феніл;

при цьому (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл може бути аж до трьох разів заміщений галогеном, та феніл може бути

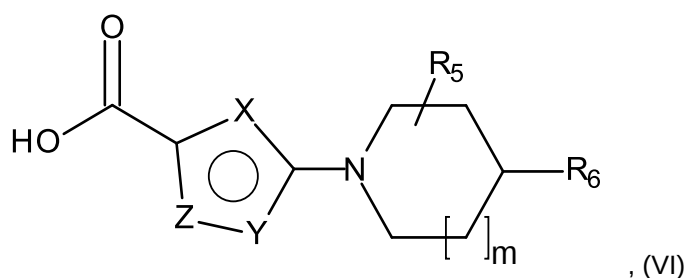
заміщений галогеном,

R<sub>5</sub> являє собою водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкокси, галоген,

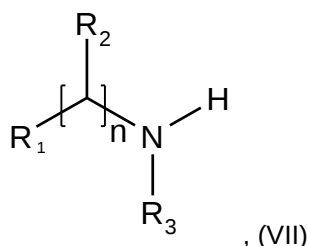
R<sub>6</sub> являє собою групу формул a), b), c), d), e), f) або g):



- при цьому \*\*\* позначає місце приєднання до сусіднього піперидинового кільця,  
 5 при цьому  $R_7$  являє собою водень,  $(C_1-C_4)$ -алкіл,  $(C_3-C_4)$ -циклоалкіл,  $(C_1-C_4)$ -алкокси,  $(C_3-C_4)$ -циклоалкокси, феніл,  
 при цьому  $(C_1-C_4)$ -алкіл може бути заміщений  $(C_3-C_4)$ -циклоалкілом,  $(C_1-C_4)$ -алкокси,  $(C_3-C_4)$ -циклоалкокси та аж до трьох разів заміщений галогеном,  
 10 при цьому  $(C_1-C_4)$ -алкокси може бути заміщений  $(C_3-C_4)$ -циклоалкілом та аж до трьох разів заміщений галогеном,  
 при цьому  $(C_3-C_4)$ -циклоалкіл може бути заміщений монофторметилом, дифторметилом або трифторметилом та аж до двох разів заміщений галогеном,  
 при цьому  $(C_1-C_4)$ -алкокси може бути заміщений  $(C_3-C_4)$ -циклоалкілом та аж до трьох разів заміщений галогеном,  
 15 при цьому  $(C_3-C_4)$ -циклоалкіл може бути моно- або дизаміщеним галогеном,  
 при цьому  $(C_3-C_4)$ -циклоалкокси може бути аж до двох разів заміщений галогеном,  
 при цьому  $R_8$  являє собою водень або фтор,  
 при цьому  $R_9$  являє собою водень,  $(C_1-C_4)$ -алкіл,  $(C_1-C_4)$ -алкокси, галоген;  
 20 при цьому  $(C_1-C_4)$ -алкіл може бути заміщений  $(C_1-C_4)$ -алкокси,  
 $p$  являє собою 0 або 1,  
 $m$  являє собою 0, 1 або 2,  
 $r$  являє собою 0, 1 або 2, та  
 $q$  являє собою 0, 1 або 2,  
 за яким  
 25 [C] сполуки формули (VI)

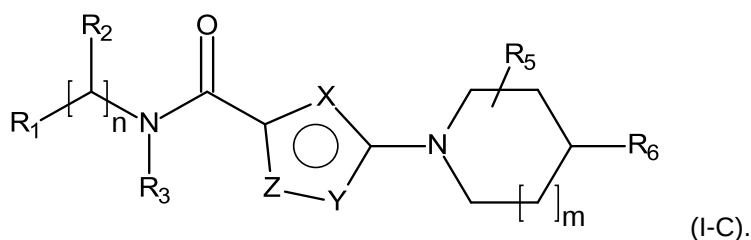


- в якій  
 30  $X$ ,  $Y$ ,  $Z$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  та  $R_6$  та  $p$  та  $m$  мають значення, представлені вище,  
 взаємодіють зі сполуками формули (VII)



в якій

- 5 в присутності конденсуючого або активуючого агента у температурному діапазоні від -20 до 60 °C з отриманням сполук формули (I-C)



- 10 14. Сполука, як визначається в будь-якому з пп. 1-10, для лікування та/або попередження захворювань, пов'язаних з альфа-2C-адренергічним рецептором (ADRA2C).
- 15 15. Сполука, як визначається в будь-якому з пп. 1-10, для застосування в способі лікування та/або попередження утрудненого дихання, дисфагії, периферичних та серцево-судинних розладів та розладів периферичної та центральної нервової системи.
- 15 16. Сполука за п. 15 для застосування в способі лікування та/або попередження утрудненого дихання, включаючи утруднене дихання, спричинене сном, таке як центральне та обструктивне апное уві сні, хропіння (первинне та обструктивне хропіння), дисфагія, периферичні та серцево-судинні розлади, включаючи діабетичну мікроангіопатію, та розлади периферичної та центральної нервової системи, включаючи нейродегенеративні та нейрозапальні розлади.
- 20 17. Сполука за п. 15 для застосування в способі лікування та/або попередження утрудненого дихання, включаючи утруднене дихання, спричинене сном, таке як, *inter alia*, обструктивне апное уві сні (у дорослих та дітей), первинне хропіння, обструктивне хропіння (синдром опору верхніх дихальних шляхів, важке хропіння, синдром гіпопное), центральне апное уві сні, дихання Чейна-Стокса, первинне апное уві сні в дитячому віці, явна подія, яка загрожує життю,
- 25 центральне апное уві сні як результат застосування лікарського засобу або застосування інших речовин, синдром гіповентиляції при ожирінні, порушення центрального дихального центру, раптова смерть немовлят, синдром первинної альвеолярної гіповентиляції, післяопераційна гіпоксія та апное, м'язові респіраторні розлади, респіраторні розлади після тривалої вентиляції, респіраторні розлади під час адаптації у високогір'ї, гострі та хронічні легеневі захворювання з гіпоксією та гіперкапнією, пов'язана зі сном необструктивна альвеолярна гіповентиляція та вроджений синдром центральної альвеолярної гіповентиляції та дисфагія.
- 30 18. Сполука за п. 15 для застосування в способі лікування та/або попередження периферичних та серцево-судинних розладів, включаючи діабетичну мікроангіопатію, діабетичні виразки на кінцівках, зокрема для сприяння загоєнню ран діабетичної виразки стопи, діабетичну серцеву недостатність, діабетичні коронарні мікросудинні серцеві розлади, периферичні та серцево-судинні розлади, тромбоемболічні розлади та ішемії, периферичні розлади кровообігу, феномен Рейно, системну склеродермію, синдром CREST, порушення мікроциркуляції та переміжну кульгавість.
- 35 19. Сполука за п. 15 для застосування в способі лікування та/або попередження розладів периферичної та центральної нервової системи, включаючи деменцію, депресію, шизофренію, синдром дефіциту уваги з або без гіперактивності (ADHS), синдром Туретта, посттравматичний стресовий розлад, obsесивно-компульсивний розлад, блефароспазм або інші вогнищеві дистонії, викликаний лікарськими засобами психоз, скроневу епілепсію з психозом, панічний розлад, розлади, викликані зміною статевих гормонів, розсіяний склероз, хворобу Альцгеймера,
- 40 хворобу Паркінсона, хворобу Хантінгтона.
- 45 20. Лікарський засіб, який містить сполуку, як визначається в будь-якому з пп. 1-10, в поєднанні

з однією або декількома інертними, нетоксичними, фармацевтично прийнятними допоміжними речовинами.

21. Лікарський засіб, який містить сполуку, як визначається в будь-якому з пп. 1-10, в поєднанні з однією або декількома додатковими активними сполуками, вибраними з групи, яка складається з стимуляторів дихання, психостимулюючих сполук, інгібіторів зворотного захоплення серотоніну, норадреналіну, серотонінергічних та трициклічних антидепресантів, антагоністів рецептора P2X3, стимуляторів розчинної гуанілатциклази (sGC), антагоністів мінералокортикоїдного рецептора, протизапальних лікарських засобів, імуномодуючих лікарських засобів, імуносупресивних лікарських засобів та цитотоксичних лікарських засобів.
22. Лікарський засіб за п. 20 або 21 для лікування та/або попередження утрудненого дихання, включаючи утруднене дихання, спричинене сном, таке як центральне та обструктивне апное уві сні, хропіння (первинне та обструктивне хропіння), дисфагія, периферичні та серцево-судинні розлади, включаючи діабетичну мікроангіопатію, та розлади периферичної та центральної нервової системи, включаючи нейродегенеративні та нейрозапальні розлади.