



УКРАЇНА

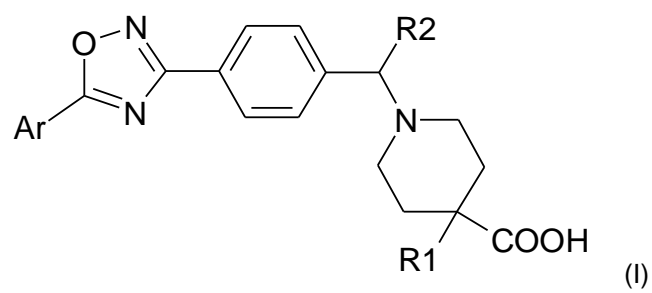
(19) **UA** (11) **110822** (13) **C2**
(51) МПК (2016.01)**C07D 413/10** (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 29/00
A61P 37/06 (2006.01)
A61P 35/00
C07D 413/14 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

(21) Номер заявки: а 2013 13012	(72) Винахідник(и): Капе Марк (FR), Беребі-Бертран Ізабель (FR), Робер Філіп (FR), Шварц Жан-Шарль (FR), Лескомт Жан-Марі (FR), Тхеннаті Раджаманнар (IN), Пал Ранджан Кумар (IN), Саманта Бісваджіт (IN), Піллай Мутхукумаран Натараджан (IN), Десай Джапан Нітінкумар (IN), Рана Діджікса Чандубхай (IN), Прадждапаті Каушік Джанджубхай (IN), Патхак Сандіп Панкаджбхай (IN), Панчал Бхавеш М. (IN), Арадхіс Джайрадж Д. (IN)
(22) Дата подання заявки: 10.04.2012	(73) Власник(и): БІОПРОЖЕ, 30, rue des Francs Bourgeois, F-75003 Paris, France (FR), САН ФАРМА ЕДВАНСД РІСЬОЧ КОМПАНІ ЛТД, 17/B, Mahal Industrial Estate Mahakali Caves Road Andheri (E), Mumbai, India (IN)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 25.02.2016	(74) Представник: Слободянюк Оксана Олександрівна, реєстр. №216
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 11305433.2	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2008152149 A1, 18.12.2008 WO 03105771 A2, 24.12.2003.
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 12.04.2011	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: EP	
(41) Публікація відомостей про заявку: 11.03.2014, Бюл.№ 5	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.02.2016, Бюл.№ 4	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: PCT/EP2012/056470, 10.04.2012	

(54) ПІПЕРИДИНІЛМОНОКАРБОНОВІ КИСЛОТИ ЯК АГОНІСТИ S1P1-РЕЦЕПТОРІВ**(57) Реферат:**

Даний винахід стосується нових сполук, які діють як агоністи рецепторів S1P (сфінгозин-1-фосфат), композицій, які містять ці сполуки, застосування цих сполук в медицині та способу їх отримання.

UA 110822 C2



Галузь техніки, до якої відноситься винахід

Даний винахід належить до нових сполук, які діють як агоністи рецепторів S1P (сфінгозин-1-фосфату), до композицій, які містять ці сполуки, до застосування цих сполук в медицині і до способу їх отримання.

Попередній рівень техніки

S1P є біологічно активним сфінголіпідним метаболітом, який безпосередньо глибоко задіяний в медіювання різноманітних імунологічних процесів внаслідок його впливу на S1P рецептори. S1P рецептор, початково визначений як рецептор гена диференціації ендотелію (EDG), утворює родину з п'яти споріднених G-білок-сполучених рецепторів, а саме, S1P1/EDG1, S1P2/EDG5, S1P3/EDG3, S1P4/EDG6 і S1P5/EDG8. Ці рецептори широко поширені в клітинах і тканинах і є дуже консервативними для людини і видів гризунів.

S1P зберігається в тромбоцитах і вивільняється з них при їх активуванні, але може також синтезуватися в різноманітних типах клітин у відповідь на позаклітинні стимули, подібні до факторів росту і цитокінів. Він задіяний у ряді клітинних функцій, включаючи ріст, диференціацію, міграцію і апоптоз клітин, і таким чином, може відігравати важливу роль при патолофізіологічних хворобливих станах, таких як атеросклероз і рак. S1P різноманітно діє на клітини залежно від експресії конкретних субтипів S1P рецепторів і його зв'язування з цими рецепторами.

EDG1 рецептор був першим ідентифікованим S1P рецептором, який спочатку виділили як орфанний GPCR (G -білок-сполучений рецептор) в клітинах ендотелію людини, і як було показано пізніше, він кодує S1P рецептор з високою спорідненістю. Експресія EDG1 є домінуючою, включаючи селезінку, головний мозок, серце, легені, адипозні тканини, печінку, зобну залозу, нирки і скелетні м'язи. EDG5 уперше виділили як орфанний ген GPCR з серцево-судинної і нервової системи щура. Його експресування є широко поширеним; він є присутнім в серці, легенях, зобній залозі, головному мозку, печінці, нирках, селезінці, адипозній тканині дорослих мишей і в легенях, серці, шлунку, кишківнику і надниркових залозах щурів. EDG3 виділяють як орфанний ген GPCR за допомогою виродженого клонування на основі PCR з бібліотеки геномної ДНК людини. Подібно до EDG5, EDG3 є S1P рецептором з високою спорідненістю. Експресування EDG3 є широко поширеним; він присутній в селезінці, серці, легенях, зобній залозі, нирках, яєчках, головному мозку і скелетних м'язах у дорослих мишей, і у людей, в серці, плаценті, нирках, печінці, підшлунковій залозі, скелетних м'язах, легенях і головному мозку. На відміну від EDG1, EDG5 і EDG3 рецепторів, експресія EDG6 обмежена у людей і мишей лімфатичними вузлами, селезінкою, легенями і зобною залозою. Цей патерн експресії говорить про потенційну роль EDG6 в імунній системі. Ролі і функції EDG6 *in vivo* як і раніше невідомі. У мозку щурів, EDG8 в основному експресується в пучках білої речовини і в клітинах постлігодондротів, що говорить про їх потенційну роль в дозріванні і мієлінізації олігодондротів. Фізіологічна роль EDG8 в опублікованих літературних джерелах не виявлена.

Реакції, медіаторами яких є EDG1 рецептори, відіграють головну роль в модуляції спрямованої міграції клітин між лімфатичною системою і кров'ю. Агоністи EDG1 рецепторів викликають секвестрацію лімфоцитів у вторинних лімфоїдних органах, що пов'язано з клінічно корисною імуносупресією. Імуносупресія є бажаною для запобігання і/або лікування відторгнення після трансплантації органу, тканини або клітин і при лікуванні аутоімунних розладів. Агенти, які діють як імуносупресанти, як показано, є корисними при лікуванні різних аутоімунних і запальних розладів, подібних до відторгнення трансплантату, відторгнення пересаджених тканин, імунних розладів, аутоімунних розладів, аутоімунного увеїту, ішемії, ревматоїдного артриту, поліозу, множинного склерозу, сепсису, запального захворювання травного тракту, астми, цукрового діабету, атеросклерозу, червоного вовчаку, міокардиту, мультиорганної недостатності, гломерулонефриту, atopічного дерматиту, лімфоцитарного лейкозу, лімфоми, хвороби Альцгеймера, пневмонії, псоріазу, а також розладу, пов'язаного з ослабленням цілісності судин, ракових захворювань, дисрегуляторного ангіогенезу або надмірного неоангіогенезу.

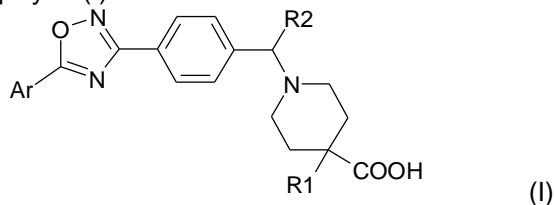
Останнім часом, FTY720 (Fingolimod), агоніст EDG1 рецептора схвалений FDA для лікування пацієнтів з поновлюваною формою множинного склерозу. Проте є певні дослідження, які демонструють, що FTY720 має негативну дію у вигляді безсимптомної брадикардії, яка, як повідомляється, пов'язана з неселективним агонізмом по відношенню до EDG3 рецептору (Bioorg. & Med. Chem. Lett., 2004, 14, 3501).

Таким чином, все ще існує інтерес до розробки агоністів S1P рецепторів, які демонструють селективність до рецептора, по відношенню до EDG1 рецептору, конкретно, сполук, які показують низьку відносну активність відносно EDG3 рецептору, який експресується в тканинах

серця. (Hale et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 14, (2004), 3501-3505). Пізні агоністи EDG1 описані в літературних джерелах. Наприклад, WO2003105771, Merck описує агоністи EDG1, які є оксадіазольними сполуками, заміщеними арильною групою в 3- і 5-положеннях. Усі сполуки, описані в цій заявці, є або азетидиніл-, або піролідинілкарбонові кислоти. WO2007132307, Pfizer, описує сполуки агоністи EDG1 рецепторів, які мають оксадіазольне кільце, заміщене в 3- і 5-положенні арильною групою. Усі сполуки, описані в цій заявці, є аміноциклоалкілкарбоновими кислотами, конкретніше, аміноциклобутанами, заміщеними групою карбонової кислоти. WO2008152149 стосується дикарбонових кислот як агоністів EDG1.

Суть винаходу

Даний винахід відноситься до деяких нових піперидинмонокарбонових кислот, які виявились ефективними як агоністи для S1P1 рецепторів людини. Даний винахід відноситься до сполуки формули (I) :



де:

Ar є арильною групою, необов'язково заміщеною однією або декількома ідентичними або різними групами, вибраними з поміж галогену, алкілу, циклоалкілу, -О-алкілу, арилу, де алкіл, циклоалкіл, -О-алкіл, арил можуть бути додатково заміщеними галогеном, OH, -О-алкілом, CN, NH₂, NH-алкілом, N-алкілом₂, алкілом;

R1 є - X-(Y)_n

де

-X - обирають з поміж -алкілу-, -алкенілу-, -алкінілу-, -арилу-, -алкіларилу-, кожен із Y, ідентичний до інших або відмінний від них, обирають з поміж H, OH, галогену, -О-алкілу, -О-алкіларилу, -О-алкіл-О-алкілу, -О-арилу, гетероарилу, -О-арил(О-алкілу), -О-циклоалкілу, -циклоалкілу, гетероциклілу;

n дорівнює 1 - 3;

R₂ обирають з поміж H, алкілу;

або до одного з її ізомерів, солей або її складних ефірів.

У кращому варіанті здійснення, даний винахід відноситься до сполуки формули (I), де Ar є фенільною групою, більш бажано, Ar є дизаміщеним фенілом, де замісники є такими, як визначено вище для формули (I).

Якщо не вказано іншого, терміни, які використовуються вище або нижче, мають значення, визначенні для них нижче:

«Гало», «гал» або «галоген» відноситься до атомів фтору, хлору, броду або йоду.

«Алкіл» є аліфатичною вуглеводневою групою, яка може бути прямою або розгалуженою і яка має 1 - 20 атомів вуглецю в ланцюзі, якщо не вказано іншого. Краще якщо алкільні групи містять 1 - 12 атомів вуглецю, більш бажано вони містять 1 - 8 атомів вуглецю в ланцюзі, найбільш бажано, містять 1 - 6 атомів вуглецю в ланцюзі. У найкращому варіанті здійснення алкільна група має 1 - 4 атоми вуглецю в ланцюзі. Ілюстративні алкільні групи включають метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, ізобутил, н-бутил, терт-бутил, н-пентил, 3-пентил, октил, ноніл, децил.

«Циклоалкіл» відноситься до неароматичної моно- або поліциклічної вуглеводневої кільцевої системи з 3 - 10 атомів вуглецю. Краще якщо циклоалкільна група має 4 - 10 атомів вуглецю, більш бажано, 4 - 8 атомів вуглецю, а найбільш бажано, вона має 4 - 6 атомів вуглецю. Ілюстративний моноциклічний циклоалкіл включає циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил тощо. Ілюстративний поліциклічний циклоалкіл включає 1-декалін, норборніл, адамант-(1- або 2-)іл.

«Арил» відноситься до ароматичної моноциклічної, біциклічної або трициклічної вуглеводневої кільцевої системи з 6 - 14 атомів вуглецю. Більш бажано, арил відноситься до нециклічного або біциклічного кільця, яке містить 6 - 10 атомів вуглецю. Ілюстративні арильні групи включають феніл, нафтил, іденіл, фенантрин, біфеніл. Найбільш бажано, арильна група є фенілом.

«Алкеніл» відноситься до аліфатичної вуглеводневої групи, яка містить подвійний зв'язок вуглець-вуглець і яка може бути прямою або розгалуженою, такою, що має 2 - 15 атомів вуглецю в ланцюзі, якщо не вказано іншого. Кращі алкенілові групи мають 2 - 12 атомів вуглецю в ланцюзі; більш бажано, приблизно 2 - 8 атомів вуглецю в ланцюзі, а найбільш бажано, мають

2 - 4 атомів вуглецю в ланцюзі. Ілюстративні алкенілові групи включають етеніл, пропеніл, н-бутеніл, ізобутеніл, 3-метилбут-2-еніл, н-пентеніл, гептеніл, октеніл, ноненіл, деценіл.

«Алкиніл» відноситься до аліфатичної вуглеводневої групи, яка містить потрійний зв'язок вуглець-вуглець і яка може бути прямою або розгалуженою, такою, що має 2 - 15 атомів вуглецю в ланцюзі, якщо не вказано іншого. Кращі алкинільні групи мають 2 - 12 атомів вуглецю в ланцюзі; більш бажано, мають 2 - 8 атомів вуглецю в ланцюзі, найбільш бажано, мають 2 - 4 атомів вуглецю в ланцюзі. Ілюстративні алкинільні групи включають етиніл, пропініл, н-бутиніл, 2-бутиніл, 3-метил-1-бутиніл, н-пентиніл, 4,4-диметил-2-пентиніл, гептиніл, октиніл і дециніл.

«Арилалкіл» відноситься до алкільної групи, заміщеної арильною групою. Терміни «алкіл» і «арил» є такими, як визначено вище.

«О-арилалкіл» відноситься до групи, де -О приєднаний до алкільної групи, яка заміщена арильною групою. Терміни «алкіл» і «арил» є такими, як визначено вище. Ілюстративні «О-арилалкільні» групи включають -O-CH₂-феніл.

Термін «гетероарил» відноситься до 5-14-, бажано, 5-10-членного ароматичного моно-, бі- чи поліциклічного кільця, де, щонайменше, один атом кільця є гетероатомом, таким як N, O, S. Приклади включають піроліл, піридил, піразоліл, тієніл, піримідиніл, піразиніл, тетразоліл, індоліл, хінолініл, пуриніл, імідазоліл, тієніл, тіазоліл, бензотіазоліл, фураніл, бензофураніл, 1,2,4-тіадіазоліл, ізотіазоліл, тριαзоіл, тетразоліл, ізохіноліл, бензотієніл, ізобензофурил, піразоліл, карбазоліл, бензімідазоліл, ізоксазоліл.

Терміни «гетероцикл», «гетероцикліл» або «гетероциклічний» відносяться до насичених або частково ненасичених неароматичних стабільних 3-14-, бажано, 5 - 10-членних моно, бі- чи поліциклічних кілець, де, щонайменше, один атом кільця є гетероатомом, таким як N, O, S. Як правило, гетероатоми включають, але, не обмежуючись цим, атоми кисню, азоту, сірки, селену і фосфору. Бажано гетероатоми є атомами кисню, азоту і сірки. Придатні для використання гетероцикли описані також в Handbook of Chemistry and Physics, 76th Edition, CRC Press, Inc., 1995-1996, pages 2-25 to 2-26, опис якого тим самим включається шляхом посилання. Кращі неароматичні гетероцикли включають, але, не обмежуючись цим, оксетаніл, тетрагідрофураніл, диоксоланіл, тетрагідропіраніл, диоксаніл, піролідиніл, піпериділ, морфолініл, імідазолідиніл, піраніл. Кращі насичені гетероцикли обирають з поміж тетрагідрофуранілу, диоксоланілу, тетрагідропіранілу, диоксанілу, піролідинілу, піпериділу, морфолінілу, імідазолідинілу, більш бажано, з поміж тетрагідрофуранілу, диоксоланілу, тетрагідропіранілу.

«Алкіл», «циклоалкіл», «алкеніл», «алкиніл», «арил» і подібні до них, також відносяться до відповідного двовалентного «алкілену», «циклоалкілену», «алкенілену», «алкинілену», «арилілену» тощо, які утворюються за допомогою видалення двох атомів водню.

Сполуки запропоновані даним винаходом мають кислотну групу і основну групу, які можуть утворювати відповідні солі. Таким чином, даний винахід включає солі сполук формули (I). Солі можуть бажано бути фармацевтично прийнятними солями. Кислотна група може утворювати солі з основою. Основа може бути основою органічного аміну, наприклад, триметиламіном, трет-бутиламіном, триметиламіном, меглуміном, еполаміном тощо. Кислотна група може також утворювати солі з неорганічними основами, подібними до гідроксиду натрію, гідроксиду калію і подібних до них. Основна група може утворювати солі з неорганічними кислотами, подібними до хлористоводневої кислоти, сірчаної кислоти, бромистоводневої кислоти, сульфамінової кислоти, фосфорної кислоти, азотної кислоти тощо, і з органічними кислотами, подібними до оцтової кислоти, пропіонової кислоти, бурштинової кислоти, винної кислоти, лимонної кислоти, метансульфонової кислоти, бензолсульфонової кислоти, глюкоренової кислоти, глутамінової кислоти, бензойної кислоти, саліцилової кислоти, толуолсульфонової кислоти, щавлевої кислоти, фумарової кислоти, малеїнової кислоти тощо. Крім того, сполуки формули (I) можуть утворювати солі четвертинного амонію і солі з амінокислотами, такими як аргінін, лізин тощо. Списки придатних для використання солей можна знайти в Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, p. 1418 і P.H. Stahl, C.G. Wermuth, Handbook of Pharmaceutical salts - Properties, Selection and Use, Wiley - VCH, 2002, опис яких тим самим включається як посилання.

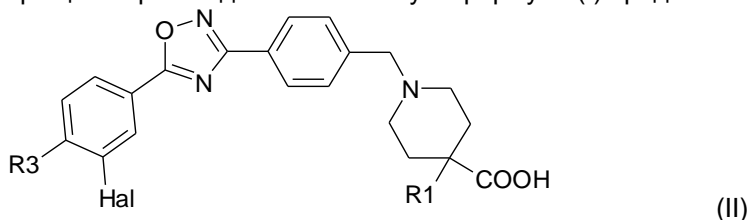
Термін «пацієнт», як він використовується в цьому документі, відноситься до теплокровної тварини, такої як ссавець, бажано, доросла людина або дитина, які страждають від одного або декількох захворювань і станів, описаних в цьому документі, або можуть в принципі страждати від них.

Вираз «терапевтично ефективна кількість», як він використовується в цьому документі, відноситься до кількості сполуки запропонованої даним винаходом, яка є ефективною для зменшення, усунення, лікування або контролю симптомів описаних в цьому документі захворювань і станів. Термін «контроль» охоплює усі процеси, серед яких можуть бути

уповільнення, переривання, призупинення або зупинка розвитку захворювань і станів, описаних в цьому документі, але не повинен обов'язково передбачати повне усунення усіх симптомів захворювання і стану та включає профілактичне лікування і хронічне використання.

Вираз «фармацевтично прийнятний», як він використовується в цьому документі, відноситься до тих сполук, матеріалів, композицій або дозованих форм, які, у рамках значимого медичного судження, є придатними для контакту з тканинами людини і тварин без надмірної токсичності, подразнення, алергійної реакції або інших проблемних ускладнень, сумісних з розумним співвідношенням вигода-ризик.

Кращий варіант здійснення сполуки формули (I) представлений сполукою формули (II) :



або одним з її ізомерів, солей або складних ефірів

де:

R1 обирають як у формулі (I), і/або

R3 обирають з поміж галогену, C₁₋₆ алкілу, C₃₋₇ циклоалкілу, -O-C₁₋₆ алкілу, арилу; більш бажано, R3 обирають з поміж метилу, етилу, н-пропілу, ізопропілу, н-бутилу, ізобутилу, вторинного бутилу, третинного бутилу, н-пентилу, ізопентилу, н-гексилу, ізогексилу, циклопентилу, циклогексилу, циклогептил, ізопропоксія, фенілу. Найбільш бажано, R3 обирають з поміж фенілу, циклогексилу, циклопентилу, ізобутилу; і/або

Hal є галогеном, таким як F, Cl, Br, I.

Інший кращий варіант здійснення даного винаходу відноситься до сполуки формули (II), де R1 обирають з поміж C₁₋₆ алкілу, C₂₋₄ алкенілу, C₂₋₄ алкінілу, арилу і арилалкілу, які, кожен, є необов'язково заміщеними однією або декількома групами з поміж OH, галогену, -O-алкілу, -O-арилалкілу, -O-алкіл-O-алкілу, O-арилу, гетероарилу, -O-арил(O-алкілу), -O-циклоалкілу, -циклоалкілу, гетероциклілу.

Більш бажано, R1 обирають з поміж метилу, етилу, н-пропілу, ізопропілу, н-бутилу, ізобутилу, вторинного бутилу, третинного бутилу, н-пентилу, ізопентилу, н-гексилу, ізогексилу, гідроксиметилу, гідроксиетилу, гідроксипропілу, метоксиметилу, етоксиметилу, метоксиетилу, вінілу, алілу, метоксиетоксиметилу, етоксиетоксиметилу, етоксиетоксиетилу, фенілу, бензилу, бензилоксиметилу, бензилоксиетилу, -CH₂-[Ph(o-F)], -CH₂-[Ph(m-F)], -CH₂-[Ph(p-F)], -CH₂-[Ph(o-OMe)], -CH₂-[Ph(m-OMe)], -CH₂-[Ph(p-OMe)], метоксибутилу, метоксиетоксиметилу, -CH₂-[Ph(o,o-F₂)], -CH₂-[Ph(m-CF₃)], -CH₂-фурилу, -CH₂-піридилу, (2-метокси-фенокси)-етилу, 4-метокси-бензилу, ізопропоксиметилу, циклопентилоксиметилу, тіофен-2-ілметилу, циклопропілметилу, 2-морфолін-4-іл-етилу, 3-піперидин-1-іл-пропілу, 3-піролідин-1-іл-пропілу.

Ще краще, R1 обирають з поміж метилу, етилу, н-пропілу, гідроксиметилу, метоксиметилу, алілу, метоксиетоксиметилу, фенілу, бензилу, бензилоксиметилу, -CH₂-[Ph(o-F)], -CH₂-[Ph(p-F)], -CH₂-[Ph(o-OMe)], -CH₂-[Ph(p-OMe)], метоксибутилу, метоксиетоксиметилу, -CH₂-[Ph(o,o-F₂)], -CH₂-[Ph(m-CF₃)], -CH₂-фурилу, -CH₂-піридилу, (2-метокси-фенокси)-етилу, 4-метокси-бензилу, ізопропоксиметилу, циклопентилоксиметилу, тіофен-2-ілметилу, циклопропілметилу, 2-морфолін-4-іл-етилу, 3-піперидин-1-іл-пропілу, 3-піролідин-1-іл-пропілу.

де, p-F, o-F, p-OMe і o-OMe позначають пара-фтор, орто-фтор, пара-метокси і орто-метокси, відповідно.

Більш бажано, даний винахід відноситься до сполуки формули (I) або (II) вище, де:

R1 обирають з поміж -CH₃, -C₂H₅, -n-C₃H₇, -CH₂-O-CH₃, -CH₂-CH=CH₂, -CH₂-O-CH₂-CH₂-OCH₃, -Ph, -CH₂-O-CH₂-Ph, -CH₂-Ph, -CH₂-[Ph(p-F)], -CH₂-[Ph(o-F)], -CH₂-[Ph(p-OMe)], -CH₂-[Ph(o-OMe)] або -CH₂OH, метоксибутилу, метоксиетоксиметилу, метоксиетоксиетилу, -CH₂-CH₂-O-Ph, -CH(CH₃)₂, -CH₂-[Ph(o, o-F₂)], -CH₂-[Ph(m-CF₃)], -CH₂-фурилу, -CH₂-піридилу, (2-метокси-фенокси)-етилу, 4-метокси-бензилу, ізопропоксиметилу, циклопентилоксиметилу, тіофен-2-ілметилу, циклопропілметилу, 2-морфолін-4-іл-етилу, 3-піперидин-1-іл-пропілу, 3-піролідин-1-іл-пропілу; і/або

R3 обирають з поміж фенілу, циклогексилу, циклопентилу, ізобутилу, ізопропоксії;

де, p-F, o-F, p-OMe і o-OMe позначають пара-фтор, орто-фтор, пара-метокси і орто-метокси, відповідно.

Ще більш бажано, даний винахід відноситься до сполуки формули (I) або (II), де

якщо R1 є -CH₃, -C₂H₅, -n-C₃H₇, -CH₂-O-CH₃, -CH₂-CH=CH₂, -CH₂-O-CH₂-CH₂-OCH₃, -Ph, -CH₂-

O-CH₂-Ph, -CH₂-Ph, -CH₂-[Ph(p-F)], -CH₂-[Ph(o-F)], -CH₂-[Ph(p-OMe)], -CH₂-[Ph(o-OMe)], -CH₂OH, метоксибутилом, метоксиетоксиметилом, метоксиетоксиетилом, ізопропоксиметилом, -CH₂-CH₂-O-Ph, -CH(CH₃)₂-CH₂-[Ph(o, o-F₂)], -CH₂-[Ph(m-CF₃)], -CH₂-фурилом, -CH₂-піридилом, (2-метокси-фенокси)-етилом, 4-метокси-бензилом, ізопропоксиметилом, циклопентилоксиметилом, тіофен-2-ілметилом, циклопропілметилом, 2-морфолін-4-іл-етилом, 3-піперидин-1-іл-пропілом, 3-піролідин-1-іл-пропілом

тоді R3 є ізобутилом;

якщо R1 є -CH₃, -C₂H₅, -n-C₃H₇, -CH₂-O-CH₃, -CH₂-CH=CH₂,

-CH₂-O-CH₂-CH₂-OCH₃, -CH₂-O-CH₂-Ph, -CH₂-піридилом, CH₂-[Ph(OMe)], -CH₂-[Ph(F)], -CH₂-

Ph або -CH₂OH, тоді R3 є -Ph;

якщо R1 є -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂-O-CH₃, CH₂-[Ph(OMe)], тоді R3 є циклогексилом;

якщо R1 є -CH₃ або -CH₂-O-CH₃, тоді R3 є циклопентил;

якщо R1 є -CH₂-CH₃, -CH₂-CH=CH₂, -CH₂-O-CH₃ або -CH₂-O-CH₂-CH₂-O-CH₃, тоді R3 є ізопропоксид.

Далі приведені Приклади деяких репрезентативних сполук запропонованих даним винаходом. Ці Приклади призначені тільки для цілей ілюстрації і не повинні розглядатися як такі, що обмежують даний винахід.

1-{4-[5-(3-хлор-4-циклогексилфеніл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]бензил}-4-метилпіперидин-4-карбонова кислота,

1-{4-[5-(3-хлор-4-ізобутилфеніл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]бензил}-4-метилпіперидин-4-карбонова кислота,

1-{4-[5-(3-хлор-4-циклопентилфеніл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]бензил}-4-метилпіперидин-4-карбонова кислота,

1-{4-[5-(2-хлорбіфеніл-4-іл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]бензил}-4-метилпіперидин-4-карбонова кислота,

1-{4-[5-(3-хлор-4-циклопентилфеніл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]бензил}-4-метоксиметилпіперидин-4-карбонова кислота,

1-{4-[5-(3-хлор-4-циклогексилфеніл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]бензил}-4-метоксиметилпіперидин-4-карбонова кислота

1-{4-[5-(3-хлор-4-ізобутилфеніл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]бензил}-4-етилпіперидин-4-карбонова кислота,

4-Аліл-1-{4-[5-(3-хлор-4-ізобутилфеніл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]бензил}піперидин-4-карбонова кислота,

1-{4-[5-(3-хлор-4-ізобутилфеніл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]бензил}-4-пропілпіперидин-4-карбонова кислота,

1-{4-[5-(3-хлор-4-ізобутилфеніл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]бензил}-4-(2-метоксиетоксиметил)піперидин-4-карбонова кислота,

1-{4-[5-(3-хлор-4-ізобутилфеніл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]бензил}-4-гідроксиметилпіперидин-4-карбонова кислота,

1-{4-[5-(3-хлор-4-ізобутилфеніл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]бензил}-4-метоксиметилпіперидин-4-карбонова кислота,

4-Аліл-1-{4-[5-(2-хлорбіфеніл-4-іл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]бензил}піперидин-4-карбонова кислота,

1-{4-[5-(2-хлорбіфеніл-4-іл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]бензил}-4-пропілпіперидин-4-карбонова кислота,

1-{4-[5-(2-хлорбіфеніл-4-іл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]бензил}-4-(2-метоксиетоксиметил)піперидин-4-карбонова кислота,

4-бензилоксиметил-1-{4-[5-(2-хлорбіфеніл-4-іл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]бензил}піперидин-4-карбонова кислота,

4-бензилоксиметил-1-{4-[5-(3-хлор-4-ізобутилфеніл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]бензил}піперидин-4-карбонова кислота,

1-{4-[5-(2-хлорбіфеніл-4-іл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]бензил}-4-гідроксиметилпіперидин-4-карбонова кислота,

1-{4-[5-(3-хлор-4-ізобутилфеніл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]бензил}-4-фенілпіперидин-4-карбонова кислота,

4-бензил-1-{4-[5-(3-хлор-4-ізобутилфеніл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]бензил}піперидин-4-карбонова кислота,

1-{4-[5-(3-хлор-4-ізобутилфеніл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]бензил}-4-(4-фтор-бензил)піперидин-4-карбонова кислота,

1-{4-[5-(3-хлор-4-ізобутилфеніл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]бензил}-4-(2-фтор-бензил)-

[illegible]

піперидин-4-карбонова кислота,
 1-{4-[5-(3-хлор-4-ізопропокси-феніл)]-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-бензил}-4-метоксиметил-
 піперидин-4-карбонова кислота,
 1-{4-[5-(2-хлор-біфеніл-4-іл)]-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-бензил}-4-піридин-3-ілметил-піперидин-
 4-карбонова кислота,
 1-{4-[5-(3-хлор-4-ізобутил-феніл)]-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-бензил}-4-(2-етокси-етоксиметил)-
 піперидин-4-карбонова кислота,
 1-{4-[5-(3-хлор-4-ізобутил-феніл)]-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-бензил}-4-ізопропокси метил-
 піперидин-4-карбонова кислота,
 1-{4-[5-(3-хлор-4-ізобутил-феніл)]-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-бензил}-4-циклопентилоксиметил-
 піперидин-4-карбонова кислота,
 1-{4-[5-(3-хлор-4-ізобутил-феніл)]-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-бензил}-4-тіофен-2-ілметил-
 піперидин-4-карбонова кислота,
 1-{4-[5-(3-хлор-4-ізобутил-феніл)]-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-бензил}-4-циклопропілметил-
 піперидин-4-карбонова кислота,
 1-{4-[5-(3-хлор-4-ізобутил-феніл)]-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-бензил}-4-(2-морфолін-4-іл-етил)-
 піперидин-4-карбонова кислота,
 1-{4-[5-(3-хлор-4-ізобутил-феніл)]-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-бензил}-4-(3-піперидин-1-іл-пропіл)-
 піперидин-4-карбонова кислота,
 1-{4-[5-(3-хлор-4-ізобутил-феніл)]-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-бензил}-4-(3-піролідин-1-іл-пропіл)-
 піперидин-4-карбонова кислота,
 або один з поміж їх ізомерів, солей або їх складних ефірів.
 Кращі сполуки запропоновані даним винаходом включають наступні сполуки:
 1-{4-[5-(3-хлор-4-циклогексилфеніл)]-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-бензил}-4-метилпіперидин-4-
 карбонову кислоту,
 сіль трет-бутиламіну і 1-{4-[5-(3-хлор-4-ізобутилфеніл)]-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-бензил}-4-
 метилпіперидин-4-карбонової кислоти,
 1-{4-[5-(3-хлор-4-ізобутилфеніл)]-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-бензил}-4-метилпіперидин-4-
 карбонову кислоту,
 сіль натрію і 1-{4-[5-(3-хлор-4-ізобутилфеніл)]-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-бензил}-4-
 метилпіперидин-4-карбонової кислоти,
 сіль аргініну і 1-{4-[5-(3-хлор-4-ізобутилфеніл)]-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-бензил}-4-
 метилпіперидин-4-карбонової кислоти,
 сіль калію і 1-{4-[5-(3-хлор-4-ізобутилфеніл)]-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-бензил}-4-
 метилпіперидин-4-карбонової кислоти,
 1-{4-[5-(3-хлор-4-циклопентилфеніл)]-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-бензил}-4-метилпіперидин-4-
 карбонову кислоту,
 1-{4-[5-(2-хлорбіфеніл-4-іл)]-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-бензил}-4-метилпіперидин-4-карбонову
 кислоту,
 сіль трет-бутиламіну і 1-{4-[5-(3-хлор-4-циклопентилфеніл)]-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-бензил}-4-
 метоксиметилпіперидин-4-карбонової кислоти,
 сіль трет-бутиламіну і 1-{4-[5-(3-хлор-4-циклогексилфеніл)]-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-бензил}-4-
 метоксиметилпіперидин-4-карбонової кислоти,
 сіль трет-бутиламіну і 1-{4-[5-(3-хлор-4-ізобутилфеніл)]-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-бензил}-4-
 етилпіперидин-4-карбонової кислоти,
 сіль трет-бутиламіну і 4-аліл-1-{4-[5-(3-хлор-4-ізобутилфеніл)]-[1,2,4]-оксадіазол-3-
 іл]-бензил}піперидин-4-карбонової кислоти,
 сіль трет-бутиламіну і 1-{4-[5-(3-хлор-4-ізобутилфеніл)]-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-бензил}-4-
 пропілпіперидин-4-карбонової кислоти,
 сіль трет-бутиламіну і 1-{4-[5-(3-хлор-4-ізобутилфеніл)]-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-бензил}-4-(2-
 метоксиетоксиметил)-піперидин-4-карбонової кислоти,
 сіль трет-бутиламіну і 1-{4-[5-(3-хлор-4-ізобутилфеніл)]-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-бензил}-4-
 гідроксиметилпіперидин-4-карбонової кислоти,
 сіль трет-бутиламіну і 1-{4-[5-(3-хлор-4-ізобутилфеніл)]-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-бензил}-4-
 метоксиметилпіперидин-4-карбонової кислоти,
 сіль трет-бутиламіну і 4-аліл-1-{4-[5-(2-хлорбіфеніл-4-іл)]-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-
 бензил}піперидин-4-карбонової кислоти,
 сіль трет-бутиламіну і 1-{4-[5-(2-хлорбіфеніл-4-іл)]-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-бензил}-4-
 пропілпіперидин-4-карбонової кислоти,
 сіль трет-бутиламіну і 1-{4-[5-(2-хлорбіфеніл-4-іл)]-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-бензил}-4-(2-

[illegible]

сіль трет-бутиламіну і 4-аліл-1-{4-[5-(3-хлор-4-ізопропокси-феніл)]-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-бензил}-піперидин-4-карбонової кислоти ,
сіль трет-бутиламіну і 1-{4-[5-(2-хлор-біфеніл-4-іл)]-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-бензил}-4-піридин-2-ілметил-піперидин-4-карбонової кислоти,
сіль трет-бутиламіну і 1-{4-[5-(2-хлор-біфеніл-4-іл)]-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-бензил}-4-(4-метокси-бензил)-піперидин-4-карбонової кислоти,
сіль трет-бутиламіну і 1-{4-[5-(2-хлор-біфеніл-4-іл)]-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-бензил}-4-(4-фтор-бензил)-піперидин-4-карбонової кислоти,
сіль трет-бутиламіну і 1-{4-[5-(3-хлор-4-циклогексилфеніл)]-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-бензил}-4-(4-метокси-бензил)-піперидин-4-карбонової кислоти,
сіль трет-бутиламіну і 1-{4-[5-(3-хлор-4-циклогексилфеніл)]-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-бензил}-4-етил-піперидин-4-карбонової кислоти,
сіль трет-бутиламіну і 4-бензил-1-{4-[5-(2-хлор-біфеніл-4-іл)]-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-бензил}-піперидин-4-карбонової кислоти,
сіль трет-бутиламіну і 1-{4-[5-(3-хлор-4-циклогексил-феніл)]-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-бензил}-4-піридин-2-ілметил-піперидин-4-карбонової кислоти,
сіль трет-бутиламіну і 1-{4-[5-(3-хлор-4-ізопропокси-феніл)]-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-бензил}-4-метоксиметил-піперидин-4-карбонової кислоти,
сіль трет-бутиламіну і 1-{4-[5-(2-хлор-біфеніл-4-іл)]-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-бензил}-4-піридин-3-ілметил-піперидин-4-карбонової кислоти,
сіль трет-бутиламіну і 1-{4-[5-(3-хлор-4-ізобутил-феніл)]-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-бензил}-4-(2-етокси-етоксиметил)-піперидин-4-карбонової кислоти,
сіль трет-бутиламіну і 1-{4-[5-(3-хлор-4-ізобутил-феніл)]-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-бензил}-4-ізопропокси метил-піперидин-4-карбонової кислоти,
сіль трет-бутиламіну і 1-{4-[5-(3-хлор-4-ізобутил-феніл)]-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-бензил}-4-циклопентилоксиметил-піперидин-4-карбонової кислоти,
сіль трет-бутиламіну і 1-{4-[5-(3-хлор-4-ізобутил-феніл)]-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-бензил}-4-тіофен-2-ілметил-піперидин-4-карбонової кислоти,
сіль трет-бутиламіну і 1-{4-[5-(3-хлор-4-ізобутил-феніл)]-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-бензил}-4-циклопропілметил-піперидин-4-карбонової кислоти,
або один з поміж їх ізомерів.

Відповідно до іншої мети, даний винахід також відноситься до способу отримання сполуки формули (I).

Сполуки і способи запропоновані даним винаходом можуть бути отримані за допомогою ряду шляхів, добре відомих фахівцям в цій галузі. Сполуки можуть синтезуватися, наприклад, або за допомогою застосування способів описаних нижче, або їх варіантів, як це зрозуміло фахівцям в цій галузі. Відповідні модифікації і заміни будуть очевидними і добре відомими або можуть бути легко отримані з наукової літератури фахівцями в цій галузі.

Зокрема, такі способи можна знайти в R.C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH publishers, 1989.

Буде очевидно, що сполуки запропоновані даним винаходом можуть містити один або декілька асиметрично заміщених атомів вуглецю, і вони можуть бути виділені в оптично активній або рацемічній формі. Таким чином, усі хіральні, діастереомерні, рацемічні форми і усі геометричні ізомерні форми структури є передбачуваними, якщо тільки конкретно не вказана конкретна стереохімія або ізомерна форма. У даній галузі добрі відомі способи приготування і виділення таких оптично активних форм. Наприклад, суміші стереоізомерів можуть бути розділені за допомогою стандартних методик, включаючи, але, не обмежуючись названим, розрізнення рацемічних форм, звичайну хроматографію, хроматографію з оберненою фазою і хоральну хроматографію, переважаюче утворення солі, перекристалізацію, і тому подібне, або за допомогою хірального синтезу з хіральних вихідних матеріалів, або за допомогою цілеспрямованого синтезу цільових хіральних центрів.

Сполуки запропоновані даним винаходом можуть бути отримані за допомогою різноманітних шляхів синтезу. Реагенти і початкові матеріали є комерційно доступними або легко синтезуються за допомогою добре відомих технологій, відомих фахівцям в цій галузі. Усі замісники, якщо не вказано іншого, є такими, як визначено раніше.

У реакціях, описаних нижче, може бути необхідним захист хімічно активних функціональних груп, наприклад, гідрокси, аміно, іміно, тіо або карбокси груп, коли вони є бажаними в кінцевому продукті, щоб уникнути їх небажаної участі в реакціях. Звичайні захисні групи можуть використовуватися відповідно до стандартної практики, стосовно прикладів дивися T.W. Greene and P. G. M. Wuts in Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, 1991; J. F. W.

McOmie in Protective Groups in Organic Chemistry, Plenum Press, 1973.

Деякі реакції можуть здійснюватися у присутності основи. Немає конкретного обмеження щодо основи, яка повинна використовуватися в цій реакції, і тут можна використовувати з однаковим успіхом будь-яку основу, яка зазвичай використовується в реакціях цього типу, за умови, що вона не впливає негативно на інші частини молекули. Приклади придатних для використання основ включають: гідроксид натрію, карбонат калію, триетиламін, гідриди лужних металів, такі як гідрид натрію і гідрид калію; сполуки алкіллітію, такі як метиллітій і бутиллітій; і алкоксиди лужних металів, такі як метоксид натрію і етоксид натрію.

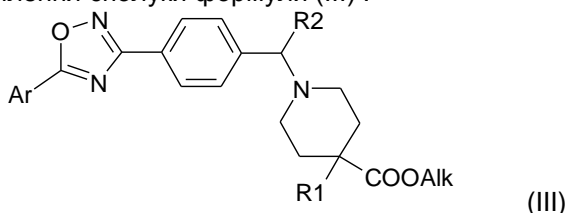
Зазвичай, реакції здійснюються у відповідному розчиннику. Можна використати різноманітні розчинники, за умови, що вони не впливають негативно на реакцію або на реагенти, що приймають в ній участь. Приклади придатних для використання розчинників включають: вуглеводні, які можуть бути ароматичними, аліфатичними або циклоаліфатичними вуглеводнями, такими як гексан, циклогексан, бензол, толуол і ксилол; аміді, такі як диметилформамід; спирти, такі як етанол і метанол, та прості ефіри, такі як простий діетиловий ефір і тетрагідрофуран.

Реакції можуть мати місце в широкому діапазоні температур. В цілому, автори виявили, що зручно здійснювати реакції за температури від 0°C до 150°C (більш бажано, приблизно від кімнатної температури до 100°C). Час, необхідний для здійснення реакції, може також змінюватися в широких межах, залежно від багатьох чинників, а саме, від температури реакції і природи реагентів. Проте, за умови, що реакція здійснюється за кращих умов, приведених вище, достатнім зазвичай буде період часу від 3 годин до 20 годин.

Сполуки, отримані таким чином, можуть бути отримані з реакційної суміші за допомогою звичайних засобів. Наприклад, сполуки можуть виділятися за допомогою відгону розчинника з реакційної суміші або, якщо це необхідно, після відгону розчинника з реакційної суміші, виливання залишку у воду з подальшим екстрагуванням незмішуваним з водою органічним розчинником і відгону розчинника з екстракту. На додачу до цього, продукт може, за бажанням, додатково очищатися за допомогою добре відомих методик, таких як перекристалізація, повторне осадження, або за допомогою різноманітних хроматографічних методик, а саме, колонкової хроматографії або препаративної тонкошарової хроматографії.

Зокрема, сполуки запропоновані даним винаходом можуть бути отримані за допомогою способів, описаних нижче. Проміжні сполуки, які використовуються в способах, або є комерційно доступними, або можуть синтезуватися в лабораторії з добре відомих вихідних матеріалів і за допомогою добре відомих способів. Спосіб отримання сполук запропонованих даним винаходом є очевидним або легко доступним з літературних джерел, наприклад, WO2003/105771, WO2008152149.

Відповідно до першого варіанту здійснення, спосіб отримання сполуки формули (I) включає омилчення сполуки формули (III) :



де Ar, R2, R1 є такими, як визначено у формулі (I), і Alk є алкільною групою, з необов'язковим подальшим утворенням бажаної солі приєднання.

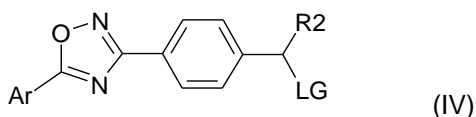
Реакцію омилчення, як правило, здійснюють у присутності мінеральної основи, такої як NaOH, KOH, або їх сумішей, бажано, за температури, яка знаходиться в межах між кімнатною температурою і температурою дефлегмації реакційної суміші.

Сіль приєднання, як правило, отримують за допомогою взаємодії кислоти, що утворюється, з основою, що відповідає бажаній солі приєднання. Основа, що додається, може бути органічною основою, включаючи аміни, такі як трет-бутиламін, або неорганічні основи, такі як NaOH, KOH і подібні до них.

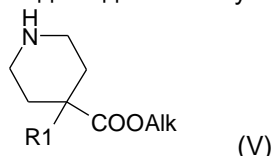
Після додавання основи, сполуки формули (I), як правило, знаходиться у формі карбоксилатної солі, де протиіоном є катіон, який виникає при додаванні протона до основи.

Кислотна форма сполуки формули (I) може бути отриманою з її солі приєднання основи за допомогою підкислення вказаної солі.

Сполука формули (III) може бути отриманою за допомогою поєднання сполуки формули (IV) :



з відповідною сполукою формули (V) :



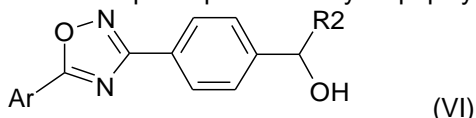
де Ar, R2, R1 є такими, як визначено у формулі (I), Alk є таким, як визначено як у формулі (III), і LG є групою, яка видаляється, такою як атом галогену, бажано, Cl, або мезилатна (O-SO₂-CH₃) група.

Цю реакцію, як правило, здійснюють у присутності основи. Коли LG є атомом галогену, основа може бути карбонатом калію для нейтралізації утвореної кислоти.

Коли LG є мезилатом, основа може бути органічною основою, бажано, N,N-диізопропілетиламіном, триетиламіном, або неорганічною основою, бажано, карбонатом калію, цезію або натрію.

Бажано, реакцію здійснюють за температури, в межах між кімнатної температури до температури дефлегмації реакційної суміші.

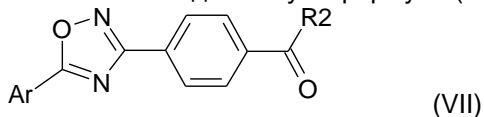
Сполука формули (IV), де LG є галогенідом або мезилатом, може бути отриманою за допомогою перетворення сполуки формули (VI) :



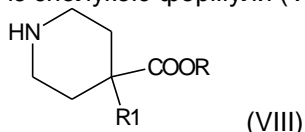
де Ar і R2 є такими, як визначено у формулі (I), на бажаний галогенід або мезилат.

Реакція заміщення може здійснюватися за допомогою взаємодії вказаної сполуки формули (VI) із звичайними галогенізуючими агентами, такими як тіоніл галогенід, гідрогалогенідна кислота H-Hal, фосфор тригалогенід, і подібні до них, бажано, з тіонілхлоридом. Альтернативно, мезилатне похідне може бути отримане за допомогою взаємодії вказаної сполуки (VI) з мезилхлоридом, у присутності основи, такої як третинний амін, зокрема, триетиламін, або неорганічної основи, такої як карбонат, бікарбонат.

Відповідно до другого варіанту здійснення, сполуки формули (I) можуть бути отримані за допомогою взаємодії сполуки формули (VII) :



із сполукою формули (VIII) :

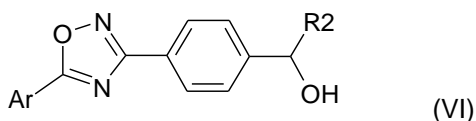


де Ar, R2, R1 є такими, як визначено у формулі (I), і R може бути H або алкілом, з необов'язковим подальшим утворенням бажаної солі додавання.

Цю реакцію, як правило, здійснюють в кислотному середовищі (наприклад, у присутності оцтової кислоти), з подальшим додаванням відновлюючого агента, такого як натрій ціаноборгідрид.

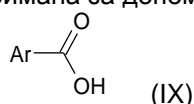
Якщо бажаною є сіль приєднання основи і сполуки формули (I), за цією реакцією може йти додавання основи, як описано вище.

Сполуки формули (VII) можуть бути отримані за допомогою окислення сполуки формули (VI) :



де Ar і R2 є такими, як визначено у формулі (I). Ця реакція може здійснюватися за відомих умов, які, як правило, використовуються для окислення первинного або вторинного спирту, відповідно до обставин. Зокрема, ця реакція може здійснюватися у присутності піридинію хлорхромату (PCC).

Сполука формули (VI), яка використовується вище в обох варіантах здійснення, може бути отримана за допомогою (а) взаємодії сполуки формули (IX) :



де Ar є таким, як визначено у формулі (I)

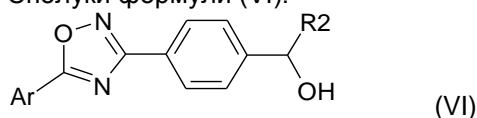
з N-гідрокси-4-гідроксиметилбензамідином, необов'язково, у присутності одного або декількох активуючих агентів і/або зв'язуючих агентів, таких як N,N'-дициклогексилкарбодіімід (DCC) і N-гідроксибензотриазол моногідрат (HOBT), з тим, щоб отримати сполуки формули (VI), де R2 є H, а коли бажаною є сполука (VI), де R2 є алкілом, з необов'язковим подальшим

(b) окисленням сполуки формули (VI) (де R2 є H) з подальшою її реакцією з алкілмагнієм галогенідом.

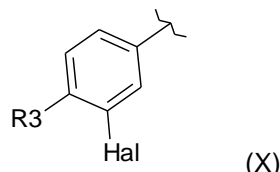
Спосіб запропонований даним винаходом може також включати додаткову стадію виділення отриманих сполук.

Сполуки формули (IX), (VII), (VIII), (V) і N-гідрокси-4-гідроксиметилбензамідин є комерційно доступними або можуть синтезуватися за допомогою застосування або адаптації відомих процедур.

Сполуки формули (VI):



де Ar і R2 є такими, як визначено у формулі (II), де R2 обирають з поміж H, алкілу і Ar є групою формули:



де Hal є атомом Cl і R3 обирають з поміж галогену, арилу, циклоалкілу, алкілу, є новими і представляють іншу мету даного винаходу.

Зокрема, у формулі (X) R3 обирають з поміж циклоалкілу, такого як циклогексил або циклопентил; алкілу, такого як ізобутил; чи арилу, такого як феніл.

Солі запропоновані даним винаходом можуть синтезуватися з вихідної сполуки, яка містить основний або кислотний залишок, за допомогою звичайних хімічних способів. Як правило, такі солі можуть бути отримані за допомогою взаємодії вільних кислотних або основних форм цих сполук із стехіометричною кількістю відповідної основи або кислоти у воді або в органічному розчиннику, або в їх суміші, і такі способи відомі фахівцям в цій галузі.

Даний винахід також відноситься до ізомерів сполук формули (I). Ізомери можуть бути отримані за допомогою розділення відповідних рацемічних сполук за допомогою способів, добре відомих в цій галузі.

Даний винахід також включає складні ефіри сполуки формули (I). Вони можуть бути отримані із застосуванням способів, добре відомих фахівцям в цій галузі. Наприклад, складні ефіри можуть бути отримані за допомогою реакції кислоти зі спиртом, що відповідає бажаному складному ефіру. Наприклад, сполуки формули (I) з групою -COOH можуть взаємодіяти з метанолом з утворенням складного метилового ефіру сполуки формули (I). Подібним же чином можуть бути отримані складні етилові, пропілові, ізобутилі та інші ефіри.

Сполуки запропоновані даним винаходом можуть бути придатними для лікування і/або запобігання станам, пов'язаним з S1P1/EDG1 рецептором, або станам, коли бажаним є зменшення кількості лімфоцитів, які циркулюють в крові, вони включають імунно опосередковані захворювання і стани або запальні захворювання і стани.

Сполуки запропоновані даним винаходом придатні як імуносупресорні/імунодепресивні агенти. Ці сполуки є придатними для лікування і/або запобігання відторгненню трансплантату, відторгнення пересаджених тканин, імунних розладів, аутоімунних захворювань, аутоімунного увеїту, ішемії, запальних і хронічних запальних станів, які включають ревматоїдний артрит, астму, поліоз, псоріаз, хворобу Альцгеймера, міокардит, atopічний дерматит, лімфоцитарний лейкоз, лімфоми, сепсис, множинний склероз, червоний вовчак, запальні захворювання травного тракту, цукровий діабет, гломерулонефрит, атеросклероз, мультиорганну недостатність, пневмонія, ішемічне реперфузійне пошкодження, хронічне обструктивне пульмонарне захворювання, інфекцію, пов'язану із запаленням, вірусне запалення, гепатит,

хронічний бронхіт, гранулематозне захворювання, а також розлад, пов'язаний з послабленням цілісності судин, рак, або інший розлад. Сполуками запропонованими даним винаходом, як правило, є селективні агоністи EDG1 рецепторів з дуже низькою спорідненістю до EDG3 рецептору. Селективний агонізм у відношенні до EDG1 в порівнянні з EDG3 є бажаним з урахуванням брадикардії, спричиненої неселективним агонізмом у відношенні до EDG3 рецептору. Також сполуки запропоновані даним винаходом мають низьку спорідненість до каналу hERG, завдяки чому вони демонструють кращий профіль побічних дій.

Сполуки запропоновані даним винаходом можуть використовуватися в комбінації з іншими імуномодуляторами або імуносупресантами, включаючи адренокортикальні стероїди, циклоспорин, азатіоприн, метотрексат, інгібітори кальційнейрину, антитіла, блокуючі рецептори IL - 2, антитіла, пригнічуючі Т-лімфоцити, анти-TNF, мікофенолат, інгібітори mTOR. Вказані комбінації представляють іншу мету даного винаходу.

Типовий діапазон доз для використання відповідно до даного винаходу може складати від 1 мкг/кг до 0,1 г/кг маси тіла на день; бажаний діапазон доз може складати від 3 мкг/кг до 1 міліграма/кг маси тіла на день. Найбільш сильнодіючі сполуки можуть навіть вводитися тільки два - три рази на тиждень при типових дозах від 10 до 100 мкг/кг. Щоденна доза для дорослих людей складає від 0,1 до 10 міліграма, вона може бути оптимізованою.

Дозування лікарського засобу, який повинен вводитися, залежить від таких параметрів, як тип і ступінь розвитку захворювання або розладу, загальний стан здоров'я конкретного пацієнта, відносна біологічна ефективність обраної сполуки і препарат сполуки, наповнювачі, і спосіб її введення.

Сполуки запропоновані даним винаходом можуть бути приготовані у вигляді фармацевтично прийняттого препарату при змішуванні з носієм, наповнювачем або розчинником, зокрема, для перорального або парентерального використання. Певні кращі сполуки демонструють високу пероральну біологічну доступність і, таким чином, добре підходять для отримання препаратів для перорального використання. Такі препарати можуть виготовлятися у формі пігулок, капсул або препаратів для парентерального введення. Твердий носій може включати одну або декілька речовин, які можуть також діяти як ароматизуючі агенти, змащуючі речовини, солюбілізатори, суспендуєчі агенти, наповнювачі, агенти, які забезпечують ковзання, добавки для полегшення пресування, зв'язуючі речовини або агенти для розпушування пігулок; він також може бути інкапсулюючим матеріалом. Рідкі носії можуть включати воду, органічний розчинник, їх суміш або фармацевтично прийнятні олії і жири. Композиції може бути зручним вводити у вигляді стандартної дозованої форми, і вони можуть бути отримані за допомогою будь-якого із способів, добре відомих в галузі фармації, наприклад, як описано в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th ed.; Gennaro, A. R., Ed.; Lippincott Williams & Wilkins : Philadelphia, PA, 2000. Фармацевтично сумісні зв'язуючі агенти і/або допоміжні матеріали можуть бути включені як частина композиції.

Таблетки, пігулки, порошки, капсули, пастили і тому подібне, можуть містити один або декілька будь-яких із наступних інгредієнтів, або сполуки подібної природи: зв'язуюча речовина, така як мікрокристалічна целюлоза або смола трагаканту; розчинник, такий як крохмаль або лактоза; розпушувач, такий як крохмаль і похідна целюлози; змащувальна речовина, така як стеарат магнію; агент, що забезпечує ковзання, такий як колоїдний діоксид кремнію; підсолоджуючий агент, такий як сахароза або сахарин; або ароматизуючий агент, такий як м'ята перцева або метилсаліцилат. Капсули можуть знаходитися у формі твердої капсули або м'якої капсули, які, як правило, виготовляють з желатинових сумішей, необов'язково змішаних з пластифікаторами, а також у формі крохмальної капсули. На додачу до цього, стандартні дозовані форми можуть містити різноманітні додаткові матеріали, які модифікують фізичну форму стандартної одиничної дози, наприклад, покриття з цукру, шелаку або ентеральних агентів. Інші пероральні дозовані форми, сироп або еліксир, можуть містити підсолоджуючі агенти, консерванти, барвники, забарвлюючі речовини та ароматизатори. На додачу до цього, активні сполуки можуть включатися в швидко розчинні, такі, що мають модифіковане вивільнення або уповільнене вивільнення препарати і складі, і де такі препарати з уповільненим вивільненням бажано є бімодальними.

Кращі препарати включають фармацевтичні композиції, в яких сполуки запропоновані даним винаходом готують для перорального або парентерального введення, або більш бажано, композиції, в яких сполуки запропоновані даним винаходом готують у вигляді пігулок. Кращі пігулки містять лактозу, кукурудзяний крохмаль, силікат магнію, натрій кроскармелозу, повідон, стеарат магнію або тальк у будь-якому поєднанні. Також одним з аспектів даного винаходу є те, що сполука запропонована даним винаходом може включатися в харчовий продукт або рідину.

Рідкі препарати для введення включають стерильні водні або неводні розчини, суспензії і

емульсії. Рідкі композиції можуть також включати зв'язуючі речовини, буфери, консерванти, хелатуючі агенти, підсолоджуючі агенти, ароматизуючі і забарвлюючі тощо. Неводні розчинники включають спирти, пропіленгліколь, поліетиленгліколь, акрилатні співполімери, рослинні олії, такі як маслина олія і складні органічні ефіри, такі як етилолеат. Водні носії включають суміші спиртів і води, гідрогелі, буферні середовища і сольовий розчин. Зокрема, біологічно сумісний, здатний до біологічної деградації лактидний полімер, співполімер лактид/гліколід або співполімери поліоксиетилену-поліоксипропілену можуть бути придатними для використання як наповнювачі для контролю вивільнення активних сполук. Внутрішньовенні носії можуть включати рідину і поживні добавки, електролітні добавки, такі як добавки на основі декстрази Рінгера тощо. Інші потенційно придатні для використання парентеральні системи доставки для цих активних сполук включають частки співполімера етилену-вінілацетату, осмотичні насоси, імплантовані інфузійні системи і ліпосоми.

Альтернативні режими введення включають препарати для інгаляцій, які включають такі засоби як сухий порошок, аерозоль або краплі. Вони можуть бути водними розчинами, які містять, наприклад, простий поліоксиетилен-9-лауриловий ефір, глікохолат і деоксихолат, або олійні розчини для введення у формі назальних крапель або у вигляді гелю, який повинен наноситися інтраназально. Препарати для буккального введення включають, наприклад, аплікації або пастилки, і можуть також містити ароматизовану основу, таку як сахароза або смола акації, та інші наповнювачі, такі як глікохолат. Препарати, придатні для ректального введення, бажано представлені у вигляді однодозових супозиторіїв, з носієм на твердій основі, таким як масло какао, і можуть включати саліцилат. Препарати для місцевого нанесення на шкіру бажано набувають форми мазі, крему, примочки, пасти, гелю, спрею, аерозолю або олії. Носії, які можна використовувати, включають вазелінову олію, ланолін, поліетиленгліколі, спирти або їх поєднання. Препарати, придатні для трансдермального введення, можуть бути представлені у вигляді окремих пластирів і можуть бути ліпофільними емульсіями або буферними, водними розчинами, що розчинені і/або дисперговані в полімері або адгезиві.

Альтернативні способи введення включають також розчини, мазі або інші препарати, прийнятні для офтальмологічного введення.

Відповідно до конкретного аспекту, сполука запропонована даним винаходом може вводитися за допомогою шкірного, офтальмологічного або дихального шляху, як описано вище. Ці препарати є особливо бажаними, оскільки вони забезпечують локальне лікування, без пов'язаної з цим лімфопенії, яка може виникати при системних способах введення.

Інші особливості даного винаходу стануть очевидними в ході наведеного далі опису ілюстративних варіантів здійснення, які наводяться для ілюстрації даного винаходу і не призначаються для його обмеження.

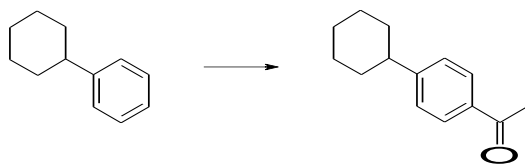
Розглянуті вище особливості даного винаходу наводяться для ілюстрації даного винаходу і не призначаються для його обмеження.

Здійснення винаходу

Отримання проміжних сполук

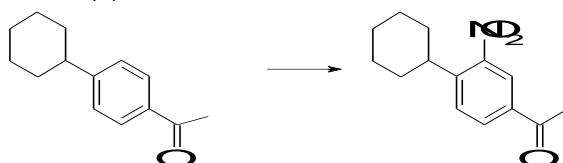
I) Отримання 3-хлор-4-циклогексилбензойної кислоти

Стадія (a)



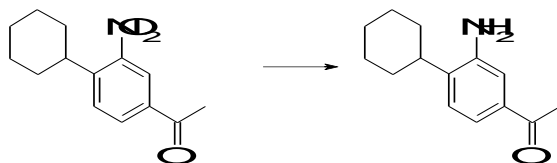
Безводний хлорид алюмінію (1,65 г, 0,012 моль) додають до розчину циклогексилбензолу (1 г, 0,006 моль) і ацетилхлориду (0,7 мл, 0,009 моль) в дихлоретані (10 мл) за температури - 5°C - 0°C. Реакційну суміш перемішують за цієї температури впродовж 30 хвилин, а потім обробляють 2 н хлористоводневою кислотою (7 мл). Її екстрагують дихлорметаном (2×20 мл), і об'єднаний екстракт сушать над сульфатом натрію. Після видалення розчинника за зниженого тиску залишок очищають за допомогою колонкової хроматографії (сілікагель, 230-400 меш, етилацетат : н-гексан 7:93) з отриманням 1-(4-циклогексилфеніл)етанону.

Стадія (b)



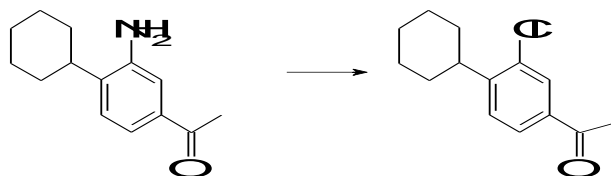
Суміш концентрованої сірчаної кислоти і азотної кислоти (68-72%) (1,7:6, 15 мл) додають краплями в охолоджений розчин 1-(4-циклогексилфеніл) етанону (6 г, 0,03 моль) в концентрованій сірчаній кислоті (15 мл) при 0-5°C. Реакційній суміші дозволяють перемішуватися за цієї температури впродовж 30 хвилин, а потім виливають на подрібнений лід. Потім її екстрагують етилацетатом (3×40 мл). Об'єднаний органічний шар сушать над сульфатом натрію і концентрують за зниженого тиску. Залишок очищають за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, 230-400 меш, етилацетат : н-гексан, 1:9) з отриманням 1-(4-циклогексил-3-нітрофеніл)етанону.

Стадія (с)



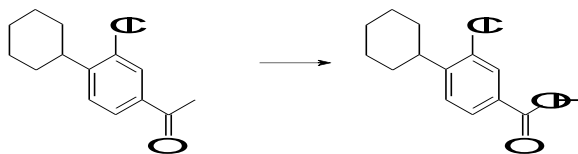
Хлорид дигідрат олова (15,8 г, 0,07 моль) додають до розчину 1-(4-циклогексил-3-нітрофеніл) етанону (5,8 г, 0,0235 моль) в концентрованій хлористоводневій кислоті (35 мл) при 0-5°C. Реакційну суміш повільно доводять до 60-65°C і перемішують за цієї температури впродовж 15 хвилин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш екстрагують етилацетатом (3×100 мл). рН доводять до 8,0 - 9,0 з використанням твердого бікарбонату натрію. Після промивання водою (1×15 мл) органічний шар сушать над сульфатом натрію і концентрують за зниженого тиску з отриманням сирого продукту, який очищають за допомогою колонкової хроматографії (230-400 меш; етилацетат: н-гексан, 3:7) з отриманням 1-(3-аміно-4-циклогексилфеніл)етанону.

Стадія (d)



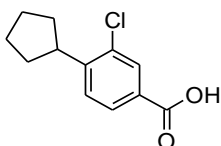
Розчин нітриту натрію (1,2 г, 0,017 моль) в демінералізованій воді (7 мл) додають до розчину 1-(3-аміно-4-циклогексилфеніл)етанону (3,4 г, 0,016 моль) в концентрованій хлористоводневій кислоті (34 мл) при 0-5°C і дозволяють перемішуватися впродовж 15 хвилин за цієї температури. Потім його виливають в суспензію хлориду міді (3,1 г, 0,03 моль) в демінералізованій воді (10 мл) при 60-65°C і перемішують впродовж 30 хвилин. Реакційну суміш екстрагують етилацетатом (2×30 мл). Об'єднаний органічний шар сушать над сульфатом натрію і концентрують з отриманням сирого продукту, який очищають з використанням колонкової хроматографії (230-400 меш; толуол: н-гексан, 3:2) з отриманням 1-(3-хлор-4-циклогексилфеніл) етанону.

Стадія (e)



Водний лужний розчин перманганату калію (2,94 г, 0,0186 моль; у 22 мл 12% водного розчину гідроксиду натрію) додають до розчину 1-(3-хлор-4-циклогексилфеніл)етанону (2,2 г, 0,0093 моль) в діоксані (11 мл). Реакційну суміш перемішують за температури 80°C протягом 2 годин. Потім її фільтрують, і фільтрат промивають простим діетиловим ефіром (2×10 мл). рН водного шару доводять до 1-2 за допомогою 6 н хлористоводневої кислоти. Її екстрагують етилацетатом (3×15 мл). Об'єднаний органічний шар сушать над сульфатом натрію і концентрують з отриманням сирого продукту, який очищають з використанням колонкової хроматографії (230-400 меш; етилацетат: н-гексан, 1:3) з отриманням 3-хлор-4-циклогексилбензойної кислоти.

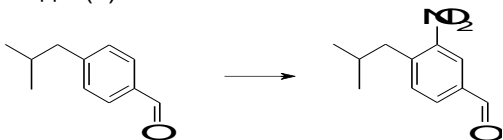
II) Отримання 3-хлор-4-циклопентилбензойної кислоти



Цю сполуку отримують тим же шляхом, який розглянуто для 3-хлор-4-циклогексилбензойної кислоти (I).

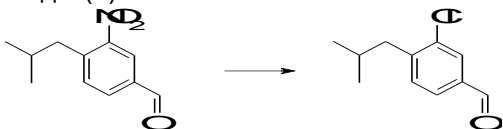
III) Отримання 3-хлор-4-ізобутилбензойної кислоти

Стадія (а)



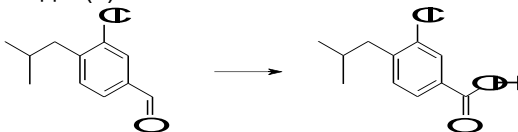
4-ізобутилбензальдегід (7 г, 0,0431 моль) додають краплями до суміші концентрованої сірчаної кислоти і азотної кислоти (68-72%) (9:1, 60 мл) при 0-5°C. Реакційній суміші дозволяють перемішуватися за цієї температури протягом 2 годин, потім виливають на подрібнений лід. Потім її екстрагують етилацетатом (3×40 мл). Об'єднаний органічний шар сушать над сульфатом натрію і концентрують за зниженого тиску. Залишок очищають за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, 230-400 меш, етилацетат : н-гексан, 1:19) з отриманням 4-ізобутил-3-нітробензальдегіду.

Стадія (b)



4-ізобутил-3-нітробензальдегід (3,3 г, 0,0159 моль) додають до розчину хлориду олова (8,37 г, 0,0441 моль) в концентрованій хлористоводневій кислоті (23 мл) при 0-5°C. Реакційну суміш повільно доводять до 60-65°C і перемішують за цієї температури протягом 30 хвилин. Реакційну суміш знову охолоджують до 0-5°C. Під час охолодження спостерігають утворення твердого продукту, який подрібнюють перед подальшою обробкою. Розчин нітриту натрію (1,36 г, 0,0188 моль) в демінералізованій воді (3 мл) додають до вказаної вище реакційної суміші при 0-50°C, дозволяючи перемішуватися протягом 10 хвилин за цієї температури. Потім її виливають в суспензію хлориду міді (3,6 г, 0,0346 моль) в демінералізованій воді (5 мл) при 60-65°C і перемішують протягом 20 хвилин. Реакційну суміш екстрагують етилацетатом (2×30 мл). Об'єднаний органічний шар сушать над сульфатом натрію і концентрують з отриманням сирого продукту, який очищають з використанням колонкової хроматографії (230-400 меш; толуол: н-гексан, 3:7) з отриманням 3-хлор-4-ізобутилбензальдегіду.

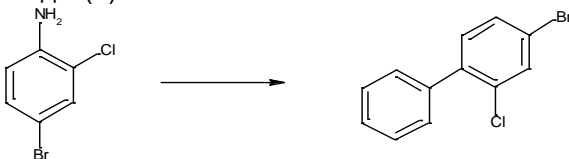
Стадія (c)



Суміш хлориту натрію (80%, згідно з аналізом, 1,06 г, 0,0094 моль) і натрію дигідрофосфату дигідрату (3,33 г, 0,0213 моль) в демінералізованій воді (10 мл) додають у вигляді двох однакових завантажень (з інтервалом в одну годину) до розчину 3-хлор-4-ізобутилбензальдегіду (0,7 г, 0,0036 моль) в трет-бутанолі (10 мл) за кімнатної температури. Після завершення додавання, перемішування за кімнатної температури продовжують протягом 4 годин. Потім її екстрагують етилацетатом (2×30 мл). Об'єднаний органічний шар сушать над сульфатом натрію і концентрують за зниженого тиску з отриманням 3-хлор-4-ізобутилбензойної кислоти.

IV) Отримання 2-хлорбіфеніл-4-карбонової кислоти

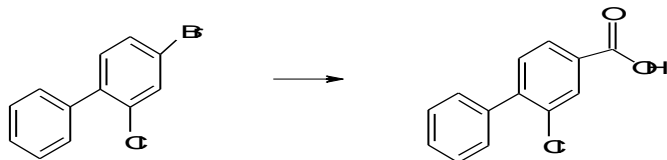
Стадія (а)



Ізобутил нітрит (121 г, 1,17 моль) і хлорид міді (II) (21,2 г, 0,16 моль) додають до розчину 4-бром-2-хлораніліну (200 г, 0,97 моль) у бензолі (500 мл) за температури 60-65°C. Реакційну

суміш нагрівають із зворотним холодильником протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджують до температури 50-55°C і додають до неї водний розчин сірчаної кислоти (92 мл конц. сірчаної кислоти в 453 мл демінералізованої води). Після нагрівання із зворотним холодильником протягом 1 години реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, і органічний шар відділяють. Його обробляють водним розчином сечовини (41 г в 127 мл води) і нагрівають із зворотним холодильником протягом 1 години. Органічний шар відділяють, промивають демінералізованою водою (2×200 мл) і сушать над сульфатом натрію. Після видалення розчинника за зниженого тиску залишок фракційно відганяють з отриманням 4-бром-2-хлорбіфенілу.

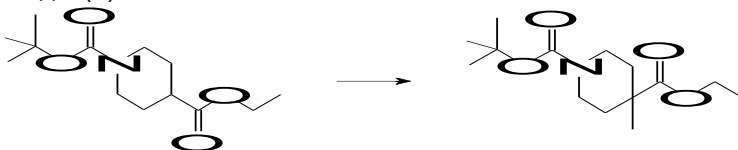
Стадія (b)



Декілька кристалів йоду додають до тетрагідрофурану (200 мл), який містить магнієву стружку (2,8 г, 0,117 моль). Суміш нагрівають при 60-70°C. Розчин 4-бром-2-хлорбіфенілу (26 г, 0,097 моль) в тетрагідрофурані (50 мл) додають краплями до реакційної суміші, і нагрівають її із зворотним холодильником протягом 1 години. Реакційну суміш доводять до кімнатної температури, а потім охолоджують до -20°C. Газоподібний діоксид вуглецю пропускають через реакційну суміш протягом 45 хвилин. Реакційну суміш обробляють 3 н HCl (125 мл) і екстрагують етилацетатом (2×200 мл). Об'єднаний органічний шар сушать над сульфатом натрію. Видалення розчинника за зниженого тиску дає твердий продукт, який промивають простим діетиловим ефіром (2×100 мл), а потім сушать з отриманням 2-хлорбіфеніл-4-карбонової кислоти.

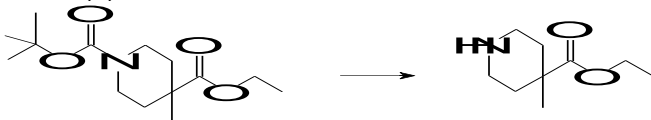
V) Отримання складного етилового ефіру 4-метилпіперидин-4-карбонової кислоти

Стадія (a)



n-бутиллітій (15% розчин в н-гексані; 82 мл, 0,19 моль) додають до перемішаного розчину діізопропіламіну (28,75 мл, 0,20 моль) в тетрагідрофурані (400 мл) при -70°C в атмосфері азоту і перемішують протягом 30 хвилин. Розчин складного 4-етилового ефіру складного 1-трет-бутилового ефіру піперидин-1,4-дикарбонової кислоти (30 г, 0,12 моль) в тетрагідрофурані (80 мл) вводять при -70°C. Додають гексаметил фосфорамід (45 мл), і реакційній суміші дозволяють перемішуватися до тих пір, поки температура не досягне -45°C. Реакційну суміш знову охолоджують до -70°C, додають метилйодид (39,3 мл, 0,60 моль) і перемішують протягом 1 години. До реакційної суміші повільно додають насичений водний розчин амонію хлориду (100 мл) при 0°C і перемішують протягом 10 хвилин. Її екстрагують етилацетатом (3×200 мл). Об'єднаний органічний шар промивають насиченим розчином солі (1×100 мл) і сушать над сульфатом натрію. Видалення розчинника за зниженого тиску дає в'язку рідину, яку очищують за допомогою колонкової хроматографії (силікагель 230-400, н-гексан: етилацетат, 9:1) з отриманням складного 4-етилового ефіру складного 1-трет-бутилового ефіру 4-метилпіперидин-1,4-дикарбонової кислоти.

Стадія (b)

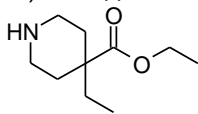


Розчин хлористоводневої кислоти (12 н, 12,5 мл) в діоксані (25 мл) додають до складного 4-етилового ефіру складного 1-трет-бутилового ефіру 4-метилпіперидин-1,4-дикарбонової кислоти (7,5 г, 0,028 моль) і перемішують за кімнатної температури протягом 1 години. Реакційну суміш концентрують за зниженого тиску, і залишок обробляють водним розчином бікарбонату натрію для доведення pH до 8 - 9. Її знову концентрують за зниженого тиску, і залишок обробляють дихлорметаном. Після висушування над сульфатом натрію розчинник видаляють з отриманням сирого залишку, який очищують за допомогою колонкової хроматографії (силікагель 230-400 меш, метанол : дихлорметан: амоній гідроксид, 14:85:1) з

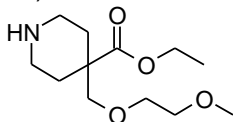
отриманням складного етилового ефіру 4-метилпіперидин-4-карбонової кислоти.

Наведені далі сполуки, VI - XIV (за винятком IX), можуть бути отримані, наслідуючи спосіб, подібний до сполуки V.

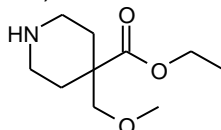
VI) Складний етиловий ефір 4-етилпіперидин-4-карбонової кислоти



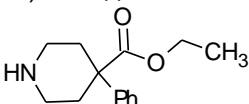
VII) Складний етиловий ефір 4-(2-метоксиетоксиметил) піперидин-4-карбонової кислоти



VIII) Складний етиловий ефір 4-метоксиметилпіперидин-4-карбонової кислоти

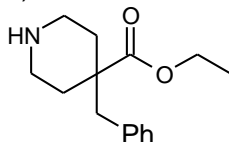


IX) Складний етиловий ефір 4-феніл-піперидин-4-карбонової кислоти

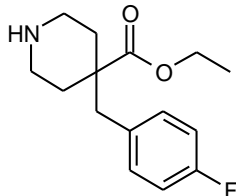


Цей матеріал є комерційно доступним.

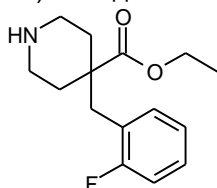
X) Складний етиловий ефір 4-бензил-піперидин-4-карбонової кислоти



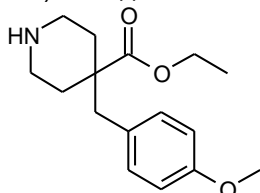
XI) Складний етиловий ефір 4-(4-фтор-бензил)-піперидин-4-карбонової кислоти



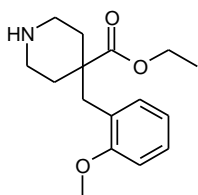
XII) Складний етиловий ефір 4-(2-фтор-бензил)-піперидин-4-карбонової кислоти



XIII) Складний етиловий ефір 4-(4-метокси-бензил)-піперидин-4-карбонової кислоти

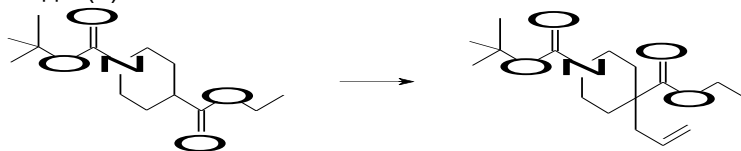


XIV) Складний етиловий ефір 4-(2-метокси-бензил)-піперидин-4-карбонової кислоти



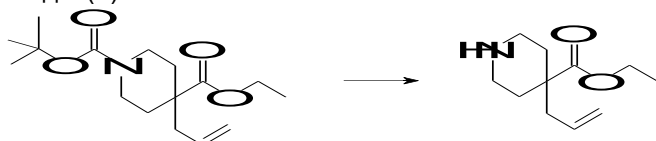
XV) Отримання складного етилового ефіру 4-алілпіперидин-4-карбонової кислоти

Стадія (а)



н-бутиллітій (15% розчин в н-гексані; 24,5 мл, 0,057 моль) додають до перемішаного розчину діізопропіламіну (8,38 мл, 0,059 моль) в тетрагідрофурані (140 мл) при - 70°C в атмосфері азоту і перемішують протягом 30 хвилин. Розчин складного 4-етилового ефіру складного 1-трет-бутилового ефіру піперидин-1,4-дикарбонової кислоти (8,0 г, 0,0311 моль) в тетрагідрофурані (20 мл) вводять при - 70°C. Додають гексаметил фосфорамід (15 мл), і реакційній суміші дозволяють перемішуватися до тих пір, поки температура не досягне - 45°C. Реакційну суміш знову охолоджують до - 70°C, додають алілбромід (13,5 мл, 0,155 моль) і перемішують протягом 1 години. До реакційної суміші повільно додають насичений водний розчин амонію хлориду (100 мл) при - 30°C і перемішують протягом 10 хвилин. Її екстрагують етилацетатом (3×60 мл). Об'єднаний органічний шар промивають насиченим розчином солі (1×30 мл) і сушать над сульфатом натрію. Видалення розчинника за зниженого тиску дає в'язку рідину, яку очищують за допомогою колонкової хроматографії (силікагель 230-400, н-гексан: етилацетат, 9:1) з отриманням складного 4-етилового ефіру складного 1-трет-бутилового ефіру 4-алілпіперидин-1,4-дикарбонової кислоти.

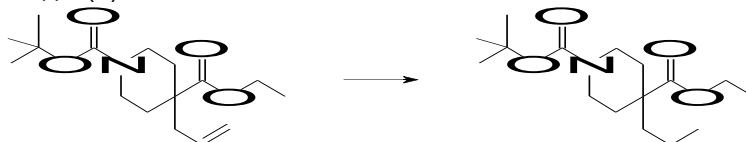
Стадія (b)



Розчин хлористоводневої кислоти (12 н, 4 мл) в діоксані (6 мл) додають до складного 4-етилового ефіру складного 1-трет-бутилового ефіру 4-алілпіперидин-1,4-дикарбонової кислоти (2 г, 0,006 моль) і перемішують за кімнатної температури протягом 30 хвилин. Реакційну суміш концентрують за зниженого тиску, і залишок обробляють водним розчином бікарбонату натрію для доведення рН до 8 - 9. Її знову концентрують за зниженого тиску, і залишок обробляють дихлорметаном. Після висушування над сульфатом натрію розчинник видаляють з отриманням складного етилового ефіру 4-алілпіперидин-4-карбонової кислоти.

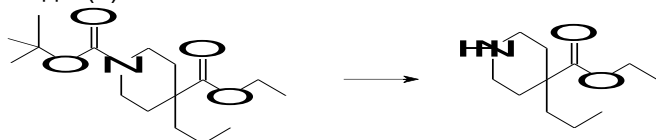
XVI) Отримання складного етилового ефіру 4-пропілпіперидин-4-карбонової кислоти

Стадія (а)



5% Pd/C (0,6 г, вологість 50%) додають до перемішаного розчину складного 4-етилового ефіру складного 1-трет-бутилового ефіру 4-алілпіперидин-1,4-дикарбонової кислоти (2,1 г, 0,007 моль) в етанолі (20 мл). Газоподібний водень барботують через реакційну суміш за кімнатної температури протягом 20 хвилин. Реакційну суміш фільтрують через шар целіту і промивають метанолом (3×5 мл). Об'єднаний фільтрат концентрують за зниженого тиску з отриманням складного 4-етилового ефіру 1-трет-бутилового складного ефіру 4-пропілпіперидин-1,4-дикарбонової кислоти.

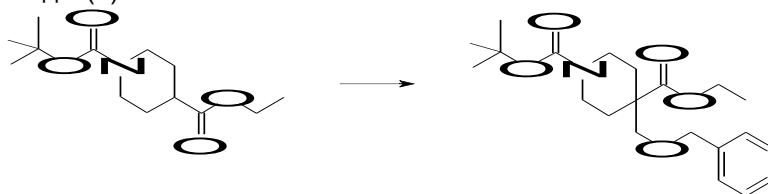
Стадія (b)



Розчин хлористоводневої кислоти (12 н, 4,2 мл) в діоксані (6,8 мл) додають до складного 4-етилового ефіру складного 1-трет-бутилового ефіру 4-пропілпіперидин-1,4-дикарбонової кислоти (2,2 г, 0,0073 моль) і перемішують за кімнатної температури протягом 30 хвилин. Реакційну суміш концентрують за зниженого тиску, і залишок обробляють водним розчином бікарбонату натрію для доведення рН до 8 - 9. Її знову концентрують за зниженого тиску, і залишок обробляють дихлорметаном. Після висушування над сульфатом натрію розчинник видаляють з отриманням складного етилового ефіру 4-пропілпіперидин-4-карбонової кислоти.

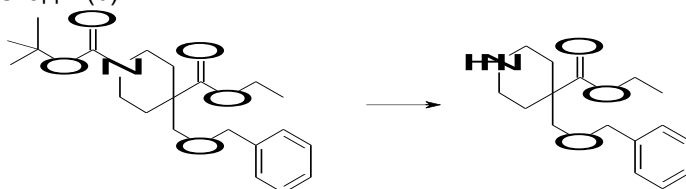
XVII) Отримання складного етилового ефіру 4-бензилоксиметил-піперидин-4-карбонової кислоти

Стадія (a)



н-бутиллітій (15% розчин в н-гексані; 9,5 мл, 0,022 моль) додають до перемішаного розчину діізопропіламіну (3,1 мл, 0,022 моль) в тетрагідрофурані (15 мл) при - 70°C в атмосфері азоту і перемішують протягом 30 хвилин. Розчин складного 4-етилового ефіру складного 1-трет-бутилового ефіру піперидин-1,4-дикарбонової кислоти (3 г, 0,012 моль) в тетрагідрофурані (10 мл) вводять при - 70°C. Додають гексаметил фосфорамід (4,8 мл), і реакційній суміші дозволяють перемішуватися до тих пір, поки температура не досягне - 45°C. Реакційну суміш знову охолоджують до - 70°C, додають простий бензилхлорметилловий ефір (5 мл, 0,035 моль) і перемішують протягом 1 години. До реакційної суміші повільно додають насичений водний розчин амонію хлориду (30 мл) при - 30°C і перемішують протягом 10 хвилин. Її екстрагують етилацетатом (2×20 мл). Об'єднаний органічний шар сушать над сульфатом натрію. Видалення розчинника за зниженого тиску дає в'язку рідину, яку очищають за допомогою колонкової хроматографії (силікагель 230-400, толуол: етилацетат, 23:2 з отриманням складного 4-етилового ефіру складного 1-трет-бутилового ефіру 4-бензилоксиметилпіперидин-1,4-дикарбонової кислоти.

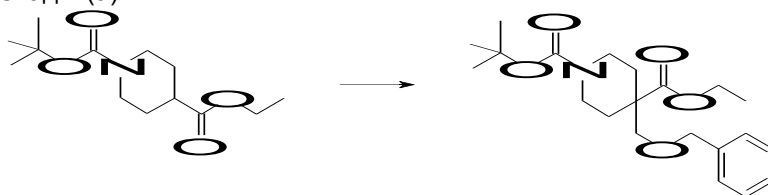
Стадія (b)



Розчин хлористоводневої кислоти (12 н, 1,5 мл) в діоксані (7,5 мл) додають до 4-етилового складного ефіру складного 1-трет-бутилового ефіру 4-бензилоксиметилпіперидин-1,4-дикарбонової кислоти (1,9 г, 0,005 моль) і перемішують за кімнатної температури протягом 30 хвилин. Реакційну суміш концентрують за зниженого тиску, і залишок обробляють водним розчином бікарбонату натрію для доведення рН до 8 - 9. Її знову концентрують за зниженого тиску, і залишок обробляють дихлорметаном. Після висушування над сульфатом натрію розчинник видаляють з отриманням складного етилового ефіру 4-бензилоксиметилпіперидин-4-карбонової кислоти.

XVIII) Отримання складного етилового ефіру 4-гідроксиметилпіперидин-4-карбонової кислоти

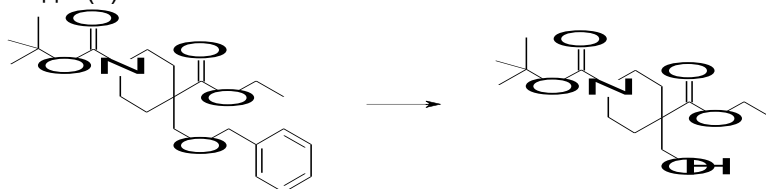
Стадія (a)



н-бутиллітій (15% розчин в н-гексані; 9,5 мл, 0,022 моль) додають до перемішаного розчину діізопропіламіну (3,1 мл, 0,022 моль) в тетрагідрофурані (15 мл) при - 70°C в атмосфері азоту і перемішують протягом 30 хвилин. Розчин складного 4-етилового ефіру складного 1-трет-бутилового ефіру піперидин-1,4-дикарбонової кислоти (3 г, 0,012 моль) в тетрагідрофурані (10 мл) вводять при - 70°C. Додають гексаметил фосфорамід (4,8 мл), і

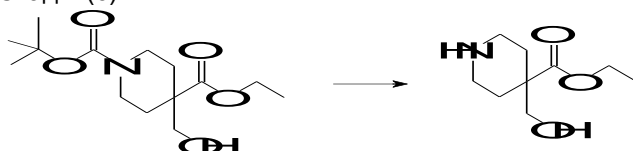
реакційній суміші дозволяють перемішуватися до тих пір, доки температура не досягне - 45°C. Реакційну суміш знову охолоджують до - 70°C, додають простий бензилхлорметилловий ефір (5 мл, 0,035 моль) і перемішують протягом 1 години. До реакційної суміші повільно додають насичений водний розчин амонію хлориду (30 мл) при - 30°C і перемішують протягом 10 хвилин. Її екстрагують етилацетатом (2×20 мл). Об'єднаний органічний шар сушать над сульфатом натрію. Видалення розчинника за зниженого тиску дає в'язку рідину, яку очищають за допомогою колонкової хроматографії (силікагель 230-400, толуол: етилацетат, 23:2 з отриманням складного 4-етилового ефіру складного 1-трет-бутилового ефіру 4-бензилоксиметилпіперидин-1,4-дикарбонової кислоти.

Стадія (b)



5% Pd/C (1,85 г, вологість 50%) додають до розчину складного 4-етилового ефіру складного 1-трет-бутилового ефіру 4-бензилоксиметилпіперидин-1,4-дикарбонової кислоти (1,85 г, 0,0049 моль) в етанолі (20 мл). Реакційну суміш перемішують за позитивного тиску газоподібного водню протягом 16 годин за кімнатної температури. Реакційну суміш фільтрують через шар целіту і промивають розчином метанолу і дихлорметану (1:5, 100 мл). Об'єднаний фільтрат концентрують за зниженого тиску з отриманням 4-етилового складного ефіру складного 1-трет-бутилового ефіру 4-гідроксиметилпіперидин-1,4-дикарбонової кислоти.

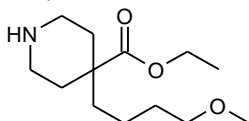
Стадія (c)



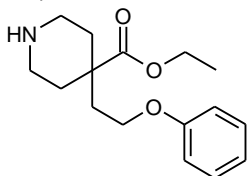
Розчин хлористоводневої кислоти (12 н, 2,5 мл) в діоксані (4,5 мл) додають до складного 4-етилового ефіру 1-трет-бутилового складного ефіру 4-гідроксиметилпіперидин-1,4-дикарбонової кислоти (1,35 г, 0,0047 моль) і перемішують за кімнатної температури протягом 30 хвилин. Реакційну суміш концентрують за зниженого тиску, і залишок обробляють водним розчином бікарбонату натрію для доведення pH до 8 - 9. Її знову концентрують за зниженого тиску, і залишок обробляють дихлорметаном. Після висушування над сульфатом натрію розчинник видаляють з отриманням складного етилового ефіру 4-гідроксиметилпіперидин-4-карбонової кислоти.

Наведені далі проміжні сполуки XIX - XXIX можуть бути отримані, наслідуючи таку ж процедуру, що і для проміжної сполуки V

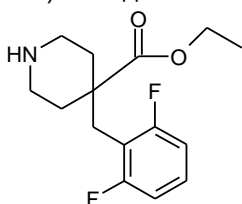
XIX) Складний етиловий ефір 4-(4-метокси-бутил)-піперидин-4-карбонової кислоти



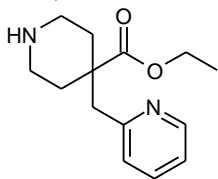
XX) Складний етиловий ефір 4-(2-фенокси-етил)-піперидин-4-карбонової кислоти



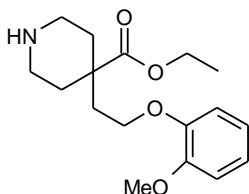
XXI) Складний етиловий ефір 4-(2,6-дифтор-бензил)-піперидин-4-карбонової кислоти



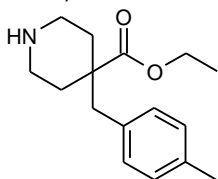
XXII) Складний етиловий ефір 4-піридин-2-ілметил-піперидин-4-карбонової кислоти



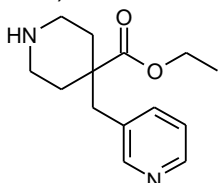
XXIII) Складний етиловий ефір 4-[2-(2-метокси-фенокси) -етил]-піперидин-4-карбонової кислоти



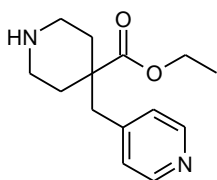
XXIV) Складний етиловий ефір 4-(4-метил-бензил)-піперидин-4-карбонової кислоти



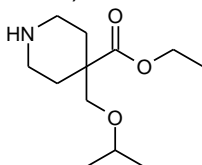
XXV) Складний етиловий ефір 4-піридин-3-ілметил-піперидин-4-карбонової кислоти



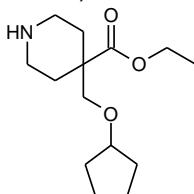
XXVI) Складний етиловий ефір 4-піридин-4-ілметил-піперидин-4-карбонової кислоти



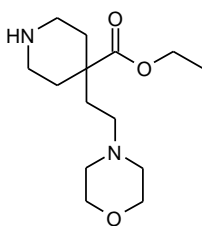
XXVII) Складний етиловий ефір 4-ізопропоксиметил-піперидин-4-карбонової кислоти



XXVIII) Складний етиловий ефір 4-циклопентилоксиметил-піперидин-4-карбонової кислоти

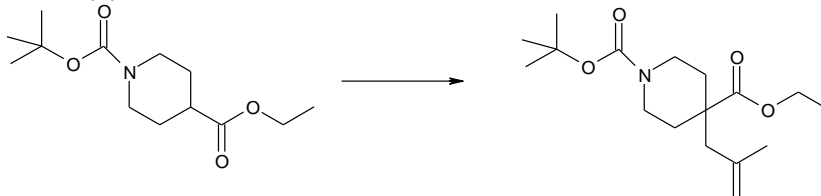


XXIX) Складний етиловий ефір 4-(2-морфолін-4-іл-етил)-піперидин-4-карбонової кислоти



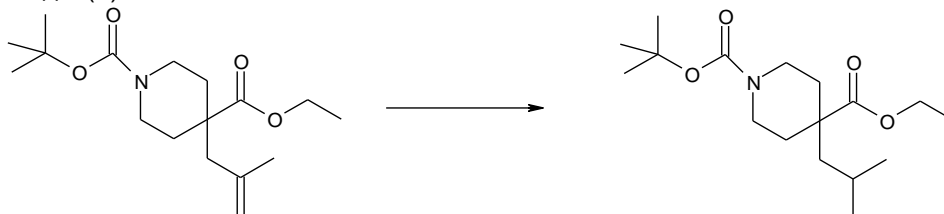
XXX) 4-ізобутилпіперидин-4-карбонова кислота

Стадія (а)



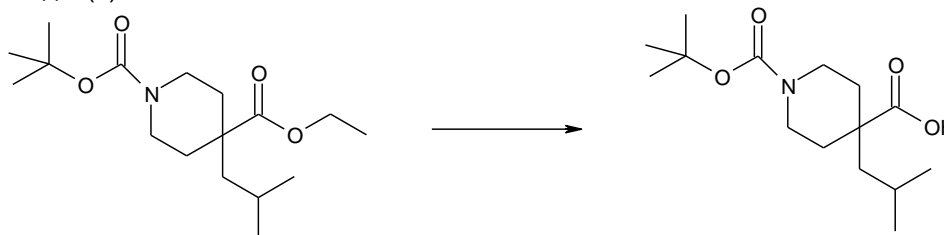
Цю сполуку отримують, наслідуючи такий же спосіб, який наведено для складного 4-етилового ефіру складного 1-трет-бутилового ефіру 4-метилпіперидин-1,4-дикарбонової кислоти [стадія (а) для проміжної сполуки V]

Стадія (b)



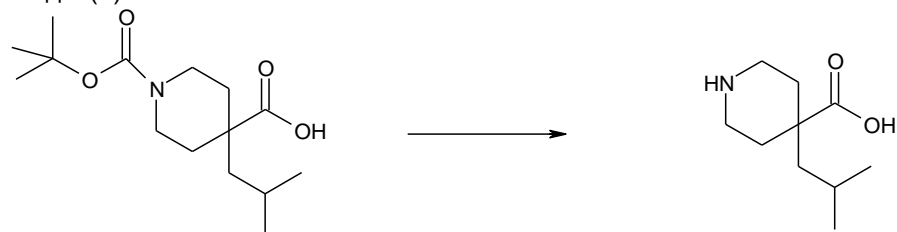
5% Pd/C (0,3 г, вологість 50%) додають до розчину складного 4-етилового ефіру складного 1-трет-бутилового ефіру 4-(2-метилаліл) піперидин-1,4-дикарбонової кислоти (1,0 г, 0,0032 моль) в етанолі (10 мл). Реакційну суміш перемішують за позитивного тиску газоподібного водню протягом 1 години за кімнатної температури. Реакційну суміш фільтрують через шар целюліти і промивають етанолом (15 мл). Об'єднаний фільтрат концентрують за зниженого тиску з отриманням складного 4-етилового ефіру складного 1-трет-бутилового ефіру 4-ізобутилпіперидин-1,4-дикарбонової кислоти.

Стадія (с)



Розчин гідроксиду калію (85%, згідно з аналізом, 2,69 г, 0,041 моль) і гідроксиду натрію (1,94 г, 0,048 моль) в демінералізованій воді (8 мл) додають до розчину складного 4-етилового ефіру складного 1-трет-бутилового ефіру 4-ізобутилпіперидин-1,4-дикарбонової кислоти (0,95 г, 0,003 моль) в етанолі (15 мл). Реакційну суміш нагрівають із зворотним холодильником протягом 48 годин. Її охолоджують до кімнатної температури, концентрують за зниженого тиску, а потім обробляють демінералізованою водою (10 мл). рН доводять до ~ 3-4 з використанням 2 н HCl (10 мл), і водний шар екстрагують етилацетатом (2×15 мл). Об'єднаний екстракт сушать над сульфатом натрію. Видалення розчинника дає сирий залишок, який очищають за допомогою колонкової хроматографії (230-400 меш, етилацетат : н-гексан, 1:3) з отриманням складного монотрет-бутилового ефіру 4-ізобутилпіперидин-1,4-дикарбонової кислоти.

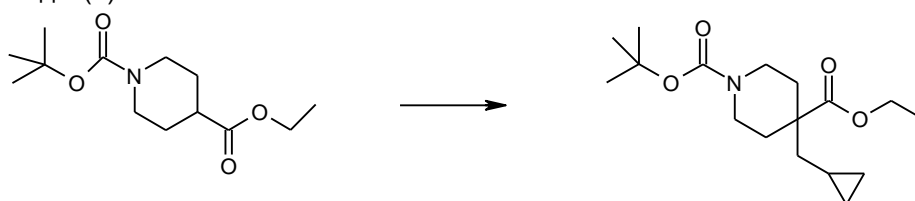
Стадія (d)



Розчин хлористоводневої кислоти (12 н, 1,2 мл) в 1,4-диоксані (2,4 мл) додають до складного монотрет-бутилового ефіру 4-ізобутилпіперидин-1,4-дикарбонової кислоти (0,7 г, 0,0025 моль) і перемішують за кімнатної температури протягом 1 години. Реакційну суміш концентрують за зниженого тиску, і залишок обробляють насиченим розчином бікарбонату натрію (0,5 мл) для доведення рН до ~ 7. Її знову концентрують за зниженого тиску з отриманням сирови 4-ізобутилпіперидин-4-карбонової кислоти.

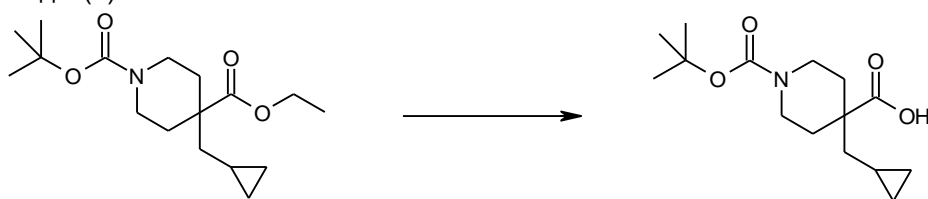
XXXI) 4-Циклопропілметил-піперидин-4-карбонова кислота

Стадія (a)



Цю сполуку отримують, наслідуючи таку ж процедуру, що і для складного 4-етилового ефіру складного 1-трет-бутилового ефіру 4-метилпіперидин-1,4-дикарбонової кислоти [стадія (a) для проміжної сполуки V].

Стадія (b)



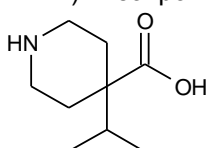
Порошок гідроксиду калію (85%, згідно з аналізом, 2,16 грам, 0,0327 моль) і простий 18-краун-6 ефір (350 міліграм) додають до розчину складного 4-етилового ефіру складного 1-трет-бутилового ефіру 4-циклопропілметилпіперидин-1,4-дикарбонової кислоти (1,2 грам, 0,0039 моль) в сухому толуолі (15 мл). Реакційну суміш нагрівають із зворотним холодильником протягом 30 хвилин. Потім її обробляють демінералізованою водою (15 мл) за кімнатної температури, і рН доводять до ~ 3- 4 з використанням 2 н HCl (20 мл). Водний шар екстрагують етилацетатом (2×15 мл), і об'єднаний екстракт сушать над сульфатом натрію. Видалення розчинника дає складний монотрет-бутиловий ефір 4-циклопропілметилпіперидин-1,4-дикарбонової кислоти.

Стадія (c)



Цю проміжну сполуку отримують, наслідуючи таку ж процедуру, що і для 4-ізобутилпіперидин-4-карбонової кислоти [стадія (d) для проміжної сполуки XXX].

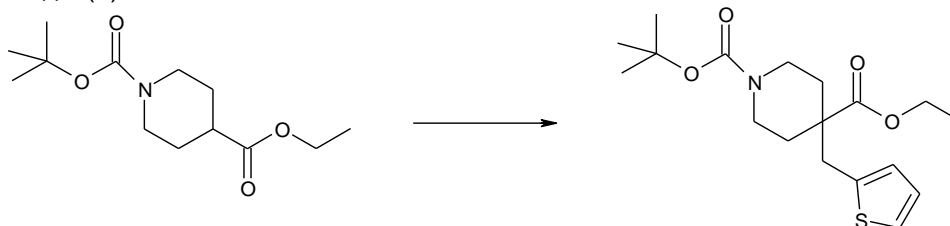
XXXII) 4-ізопропіл-піперидин-4-карбонова кислота



Цю проміжну сполуку отримують, наслідуючи таку ж процедуру, що і для 4-циклопропілметил-піперидин-4-карбонової кислоти (XXXI).

XXXIII) Складний етиловий ефір 4-тіофен-2-ілметилпіперидин-4-карбонової кислоти

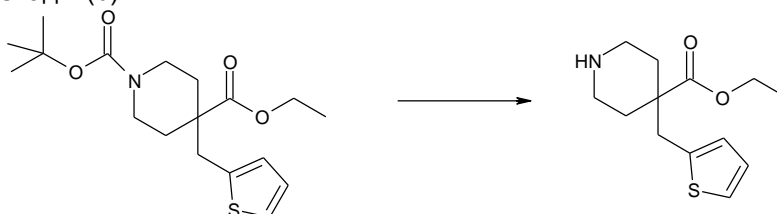
Стадія (а)



Метансульфонілхлорид (6,2 мл, 0,0797 моль) додають краплями до розчину тіофен-2-метанолу (7,0 г, 0,0613 моль) і триетиламіну (12,8 мл, 0,0920 моль) в дихлорметані (70 мл) при 0-5°C. Реакційній суміші дозволяють перемішуватися за кімнатної температури протягом 30 хв. Демінералізовану воду (25 мл) додають до реакційної суміші, і органічний шар відділяють. Водний шар екстрагують дихлорметаном (1 × 25 мл). Об'єднаний органічний шар сушать над безводним сульфатом натрію. Видалення розчинника за зниженого тиску дає складний тіофен-2-ілметилловий ефір метансульфонової кислоти.

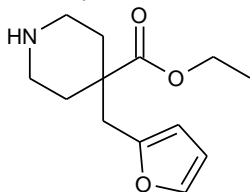
н-бутиллітій (15% розчин в н-гексані; 10 мл, 0,023 моль) додають до перемішаного розчину діізопропіламіну (3,5 мл, 0,025 моль) в тетрагідрофурани (25 мл) при -70°C в атмосфері азоту і перемішують протягом 30 хвилин. Розчин складного 4-етилового ефіру складного 1-трет-бутилового ефіру піперидин-1,4-дикарбонової кислоти (3 грам, 0,012 моль) в тетрагідрофурани (10 мл) вводять при -70° С. Додають гексаметилфосфарамід (4,8 мл), і реакційній суміші дозволяють перемішуватися до тих пір, поки температура не досягне -45°C. Реакційну суміш знову охолоджують до -70°C, додають складний тіофен-2-ілметилловий ефір метансульфонової кислоти (5,8 грам, 0,030 моль) в тетрагідрофурани (10 мл) і перемішують протягом 45 хвилин. До реакційної суміші повільно додають демінералізовану воду (15 мл) при 0°C і перемішують протягом 10 хвилин. Її екстрагують етилацетатом (2×15 мл). Об'єднаний органічний шар сушать над сульфатом натрію. Видалення розчинника за зниженого тиску дає сирий залишок, який очищають за допомогою колонкової хроматографії (230-400 меш, етилацетат : н-гексан, 15:85) з отриманням складного 4-етилового ефіру складного 1-трет-бутилового ефіру 4-тіофен-2-ілметилпіперидин-1,4-дикарбонової кислоти.

Стадія (b)



Цю проміжну сполуку отримують, наслідуючи таку ж процедуру, що і для складного етилового ефіру 4-метилпіперидин-4-карбонової кислоти [стадія (b) для проміжної сполуки V].

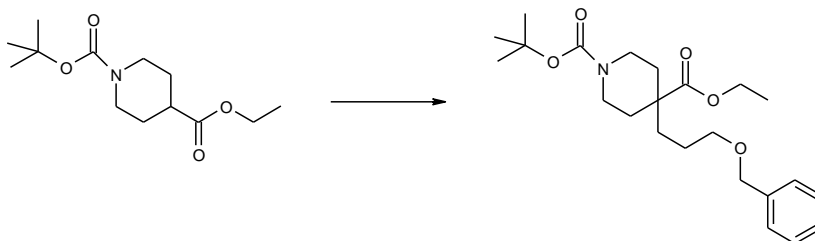
XXXIV) Складний етиловий ефір 4-фуран-2-ілметил-піперидин-4-карбонової кислоти



Цю проміжну сполуку отримують, наслідуючи таку ж процедуру, що і для складного етилового ефіру 4-тіофен-2-ілметилпіперидин-4-карбонової кислоти (XXXIII).

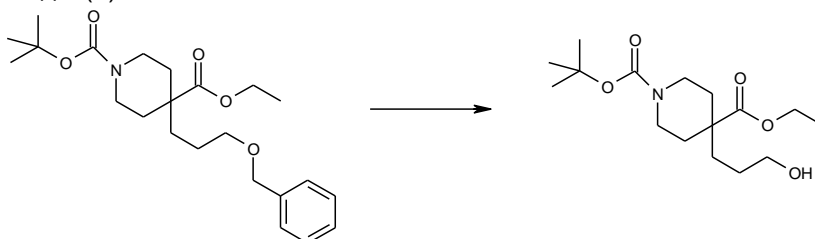
XXXV) Складний етиловий ефір 4-(3-піперидин-1-іл-пропіл)-піперидин-4-карбонової кислоти

Стадія (а)



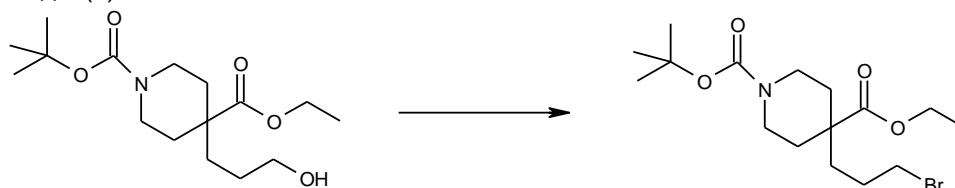
Цю сполуку отримують, наслідуючи таку ж процедуру, що і для складного 4-етилового ефіру складного 1-трет-бутилового ефіру 4-бензилоксиметилпіперидин-1,4-дикарбонової кислоти [стадія (a) для проміжної сполуки (XVIII)].

Стадія (b)



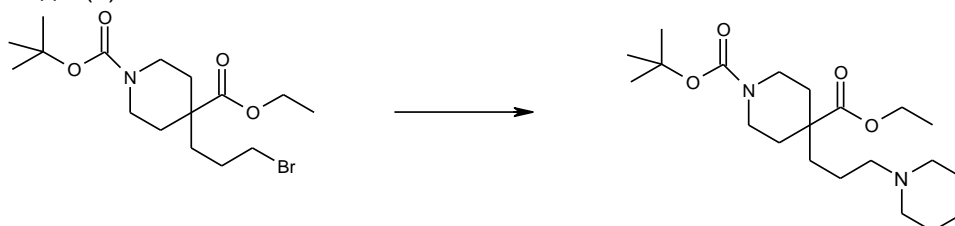
Цю сполуку отримують, наслідуючи таку ж процедуру, що і для складного 4-етилового ефіру складного 1-трет-бутилового ефіру 4-гідроксиметилпіперидин-1,4-дикарбонової кислоти [стадія (b) проміжного сполуки (XVIII)].

Стадія (c)



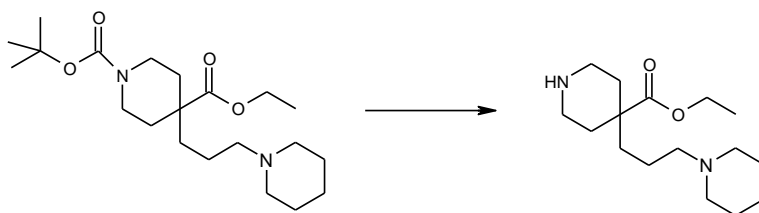
Чотирибромистий вуглець (1,6 грам, 0,0048 моль) додають до перемішаного розчину складного 4-етилового ефіру складного 1-трет-бутилового ефіру 4-(3-гідроксипропіл) піперидин-1,4-дикарбонової кислоти (1,27 грам, 0,0040 моль) і трифенілфосфіну (1,6 грам, 0,0060 моль) в дихлорметані (15 мл) за температури 0-5°C. Реакційній суміші дозволяють перемішуватися за кімнатної температури протягом 30 хвилин. Видалення розчинника дає сирий залишок, який очищують за допомогою колонкової хроматографії (силікагель 230-400 меш, етилацетат : н-гексан 3:7) з отриманням складного 4-етилового ефіру складного 1-трет-бутилового ефіру 4-(3-бромпропіл) піперидин-1,4-дикарбонової кислоти.

Стадія (d)



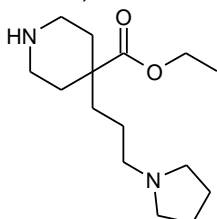
Піперидин (0,13 мл, 0,00132 моль) додають до розчину складного 4-етилового ефіру складного 1-трет-бутилового ефіру 4-(3-бромпропіл) піперидин-1,4-дикарбонової кислоти (0,1 грам, 0,00026 моль) в тетрагідрофурани (5 мл). Реакційну суміш нагрівають при 60-65°C протягом 3 годин. Потім її охолоджують до кімнатної температури, обробляють демінералізованою водою (12 мл) і екстрагують етилацетатом (2×20 мл). Об'єднаний екстракт сушать над сульфатом натрію і концентрують за зниженого тиску з отриманням сирого залишку, який очищують за допомогою колонкової хроматографії (силікагель 230-400 меш, метанол : дихлорметан, 1:9) з отриманням складного 4-етилового ефіру складного 1-трет-бутилового ефіру 4-(3-піперидин-1-іл пропіл)піперидин-1,4-дикарбонової кислоти.

Стадія (e)



Цю проміжну сполуку отримують, наслідуючи таку ж процедуру, що і для складного етилового ефіру 4-гідроксиметилпіперидин-4-карбонової кислоти [стадія (с) для проміжної сполуки (XVIII)].

XXXVI) Складний етиловий ефір 4-(3-піролідин-1-іл-пропіл)-піперидин-4-карбонової кислоти



Цю проміжну сполуку отримують, наслідуючи таку ж процедуру, що і для складного етилового ефіру 4-(3-піперидин-1-іл-пропіл)-піперидин-4-карбонової кислоти (XXXV).

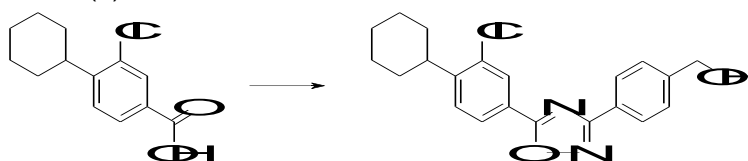
Отримання сполук запропонованих даним винаходом

Спосіб отримання деяких репрезентативних сполук запропонованих даним винаходом розглядається нижче в цьому документі. Такі описи призначаються тільки для ілюстративних цілей і не повинні розглядатися як такі, що обмежують даний винахід.

Приклад 1.

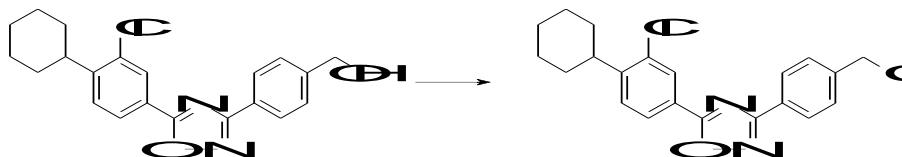
1-{4-[5-(3-хлор-4-циклогексилфеніл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]бензил}-4-метилпіперидин-4-карбонова кислота

Стадія (а)



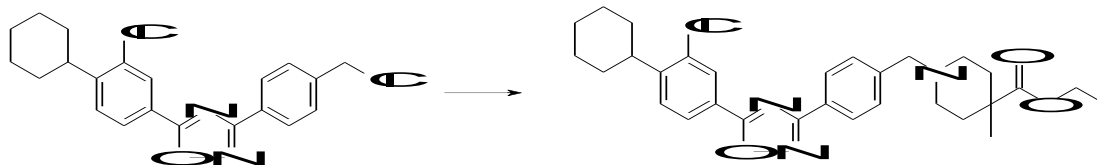
N,N'-Диициклогексилкарбодімід (0,615 г, 0,003 моль) додають до розчину 3-хлор-4-циклогексилбензойної кислоти (0,475 г, 0,002 моль), N-гідрокси-4-гідроксиметилбензамідину (0,45 г, 0,003 моль) і N-гідроксибензотриазолу моногідрату (0,457 г, 0,003 моль) в N,N-диметилформаміді (10 мл). Реакційну суміш перемішують при 130-135°C протягом 2 годин. Потім її охолоджують до 0-5°C, фільтрують і промивають дихлорметаном (2×20 мл). Фільтрат випаровують за зниженого тиску, і залишок обробляють демінералізованою водою (20 мл). Її екстрагують етилацетатом (3×15 мл), і об'єднаний екстракт сушать над сульфатом натрію. Видалення розчинника за зниженого тиску дає сирий залишок, який очищають за допомогою колонкової хроматографії (силікагель 230-400, етилацетат: толуол, 15:85) з отриманням {4-[5-(3-хлор-4-циклогексилфеніл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]феніл}метанолу.

Стадія (b)



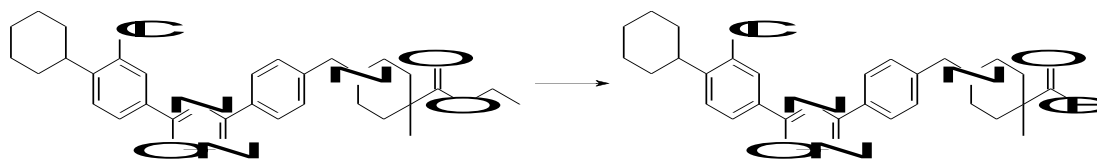
Тіонілхлорид (0,27 мл, 0,0037 моль) і N,N-диметилформамід (0,1 мл) додають до перемішаного розчину {4-[5-(3-хлор-4-циклогексилфеніл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]феніл}метанолу (0,45 г, 0,0012 моль) в дихлорметані (10 мл) при 0°C. Реакційну суміш нагрівають при 40-45°C і перемішують за цієї температури протягом 1 години. Потім її охолоджують до температури 0-5°C, обробляють демінералізованою водою (3 мл) і нейтралізують 4 н розчином гідроксиду натрію при 0-5°C з доведенням до pH 8-9. Нарешті, її екстрагують дихлорметаном (2×10 мл), і об'єднаний екстракт сушать над сульфатом натрію. Видалення розчинника за зниженого тиску дає 5-(3-хлор-4-циклогексилфеніл)-3-(4-хлорметилфеніл)-[1,2,4]-оксадіазол.

Стадія (с)



Карбонат калію (0,16 г, 0,0012 моль) і складний етиловий ефір 4-метилпіперидин-4-карбоної кислоти (0,21 г, 0,0012 моль) додають до розчину 5-(3-хлор-4-циклогексилфеніл)-3-(4-хлорметилфеніл)-[1,2,4]-оксадіазолу (0,3 г, 0,00077 моль) в N,N-диметилформаміді (15 мл). Реакційну суміш нагрівають при 65-70°C протягом 2 годин. Видалення розчинника дає сирий залишок, який очищають за допомогою колонкової хроматографії (силікагель 230-400 меш, етилацетат : толуол, 1:4) з отриманням складного етилового ефіру 4-метил-1-{4-[5-(3-хлор-4-циклогексилфеніл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]бензил}піперидин-4-карбоної кислоти.

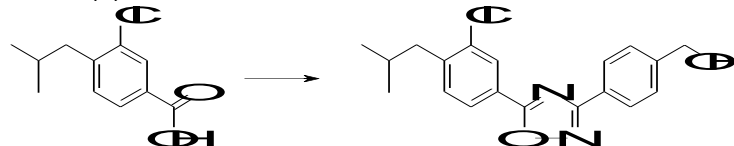
Стадія (d)



Розчин гідроксиду натрію (0,1 г, 0,0023 моль) і гідроксиду калію (85%, згідно з аналізом, 0,13 г, 0,0020 моль) в демінералізованій воді (2 мл) додають до розчину складного етилового ефіру 4-метил-1-{4-[5-(3-хлор-4-циклогексилфеніл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]бензил}піперидин-4-карбоної кислоти (0,3 г, 0,00057 моль) в тетрагідрофурані і етанолі (14 мл, 1:1). Реакційну суміш нагрівають із зворотним холодильником (80°C) протягом 2 годин. Потім її концентрують за зниженого тиску з отриманням сирого залишку, який розчиняють в демінералізованій воді (10 мл) і підкислюють до pH ~4-5 за допомогою 20% водного розчину оцтової кислоти. Отриманий твердий продукт фільтрують, сушать і промивають ацетоном (2×10 мл). Твердий продукт сушать у вакуумі з отриманням 1-{4-[5-(3-хлор-4-циклогексилфеніл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]бензил}4-метилпіперидин-4-карбоної кислоти.

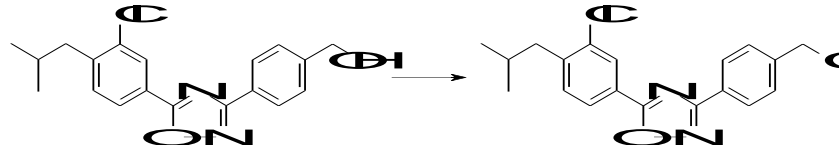
Приклад 2. Сіль трет-бутиламіну і 1-{4-[5-(3-хлор-4-ізобутилфеніл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]бензил}-4-метилпіперидин-4-карбоної кислоти

Стадія (a)



N,N'-дициклогексилкарбодіїмід (1,07 г, 0,0052 моль) додають до розчину 3-хлор-4-ізобутилбензойної кислоти (0,74 г, 0,0035 моль), N-гідрокси-4-гідроксиметилбензамідину (0,867 г, 0,0052 моль) і N-гідроксибензотриазолу моногідрату (0,798 г, 0,0052 моль) в N,N-диметилформаміді (15 мл). Реакційну суміш нагрівають при 120-125°C протягом 2 годин. Потім її охолоджують до 0-5°C, фільтрують і промивають дихлорметаном (2×20 мл). Фільтрат випаровують за зниженого тиску, і залишок обробляють демінералізованою водою (20 мл). Його екстрагують етилацетатом (2×30 мл), і об'єднаний екстракт сушать над сульфатом натрію. Видалення розчинника за зниженого тиску дає сирий залишок, який очищають за допомогою колонкової хроматографії (силікагель 230-400, етилацетат: толуол, 15:85) з отриманням 4-[5-(3-хлор-4-ізобутилфеніл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]фенілметанолу.

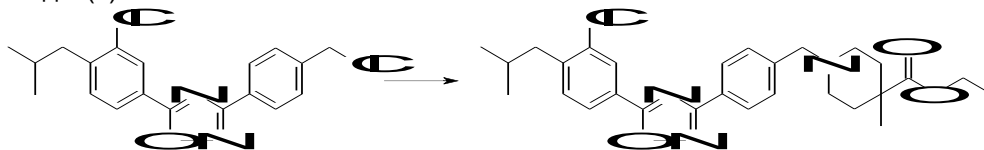
Стадія (b)



Тіонілхлорид (3,1 мл, 0,043 моль) і N,N-диметилформамід (0,2 мл) додають до перемішаного розчину 4-[5-(3-хлор-4-ізобутилфеніл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]фенілметанолу (4,9 г, 0,0143 моль) в дихлорметані (30 мл) при 0°C. Реакційну суміш нагрівають при 40-45°C і перемішують за цієї температури протягом 30 хвилин. Потім її охолоджують до температури 0-5°C, обробляють демінералізованою водою (3 мл) і нейтралізують за допомогою каустичного луку для доведення pH до 8-9. Нарешті її екстрагують дихлорметаном (2×20 мл), і об'єднаний

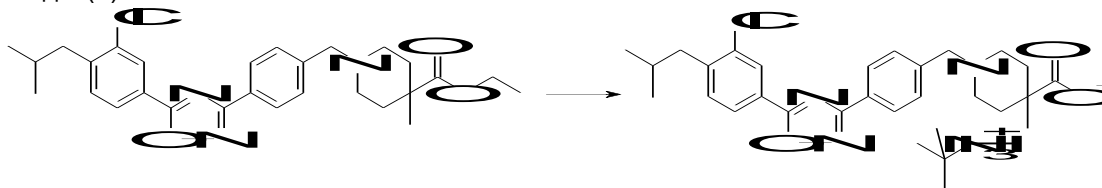
екстракт сушать над сульфатом натрію. Видалення розчинника за зниженого тиску дає 5-(3-хлор-4-ізобутилфеніл)-3-(4-хлорметилфеніл)-[1,2,4]-оксадіазол.

Стадія (с)



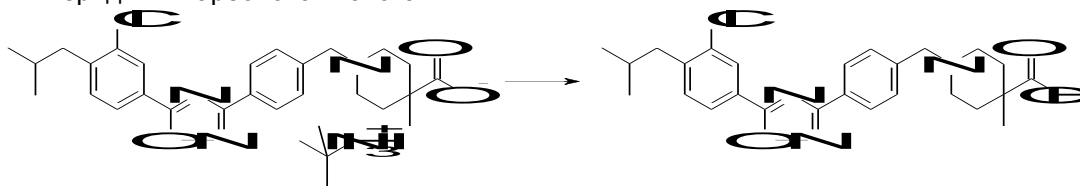
Карбонат калію (0,29 г, 0,0021 моль) і складний етиловий ефір 4-метилпіперидин-4-карбонової кислоти (0,36 г, 0,0021 моль) додають до розчину 5-(3-хлор-4-ізобутилфеніл)-3-(4-хлорметилфеніл)-[1,2,4]-оксадіазолу (0,5 г, 0,0014 моль) в N,N-диметилформаміді (10 мл). Реакційну суміш нагрівають при 65-70°C протягом 2 годин. Видалення розчинника дає сирий залишок, який очищують за допомогою колонкової хроматографії (силікагель 230-400 меш, толуол : етилацетат 4:1) з отриманням складного етилового ефіру 1-{4-[5-(3-хлор-4-ізобутилфеніл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-бензил}-4-метилпіперидин-4-карбонової кислоти.

Стадія (d)



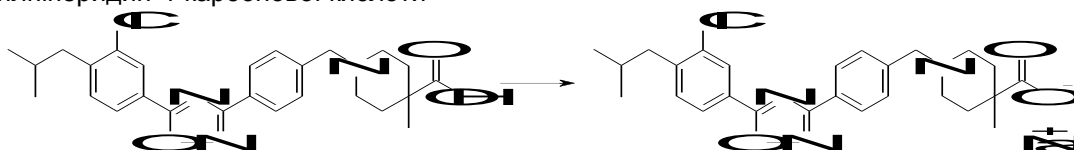
Розчин гідроксиду натрію (0,22 г, 0,0055 моль) і гідроксиду калію (85%, згідно з аналізом, 0,3 г, 0,0046 моль) в демінералізованій воді (1 мл) додають до розчину складного етилового ефіру 1-{4-[5-(3-хлор-4-ізобутилфеніл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]бензил}-4-метилпіперидин-4-карбонової кислоти (0,67 г, 0,0014 моль) в (14 мл) суміші тетрагідрофурану і етанолу (1:1). Реакційну суміш нагрівають за температури 80°C протягом 4 годин. Потім її концентрують за зниженого тиску з отриманням сирого залишку, який обробляють демінералізованою водою (20 мл) і підкислюють до pH ~4-5 за допомогою 20% водного розчину оцтової кислоти (10 мл). Отриманий твердий продукт фільтрують, сушать і промивають демінералізованою водою (1×20 мл) і ацетоном (2×5 мл), відповідно. Отриманий твердий продукт обробляють розчином метанолу, дихлорметану і трет-бутиламіну (2:7, 5:0, 5, 20 мл) і концентрують за зниженого тиску. Масу твердого продукту очищують за допомогою колонкової хроматографії (силікагель 230-400 меш, метанол : дихлорметан: трет-бутиламін, 1:8, 9:0, 1) з отриманням солі трет-бутиламіну і 1-{4-[5-(3-хлор-4-ізобутилфеніл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]бензил}-4-метилпіперидин-4-карбонової кислоти.

Приклад 3. 1-{4-[5-(3-хлор-4-ізобутилфеніл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]бензил}-4-метилпіперидин-4-карбонова кислота



Водний розчин 20% оцтової кислоти (1 мл) додають до суспензії солі трет-бутиламіну і 1-{4-[5-(3-хлор-4-ізобутилфеніл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]бензил}-4-метилпіперидин-4-карбонової кислоти (0,2 г, 0,00035 моль) в демінералізованій воді (10 мл) з доведенням pH розчину до 4-5. Розчин перемішують за кімнатної температури протягом 30 хвилин, фільтрують і промивають демінералізованою водою (2×5 мл) і ацетоном (1×5 мл). Нарешті її сушать з отриманням 1-{4-[5-(3-хлор-4-ізобутилфеніл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]бензил}-4-метилпіперидин-4-карбонової кислоти у вигляді вільної кислоти.

Приклад 4. Сіль натрію і 1-{4-[5-(3-хлор-4-ізобутилфеніл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]бензил}-4-метилпіперидин-4-карбонової кислоти

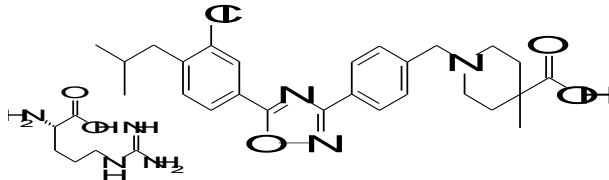


Водний розчин гідроксиду натрію (0,006 г, 0,00015 моль) додають до суспензії 1-{4-[5-(3-хлор-4-ізобутилфеніл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]бензил}-4-метилпіперидин-4-карбонової кислоти (0,065 г, 0,00014 моль) в тетрагідрофурані (5 мл). Розчин перемішують за кімнатної

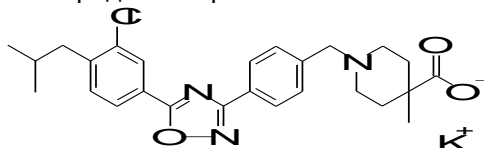
температури протягом 30 хвилин і концентрують за зниженого тиску з отриманням солі натрію і 1-{4-[5-(3-хлор-4-ізобутилфеніл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-бензил}-4-метилпіперидин-4-карбонової кислоти.

Приклади 5 і 6 можуть бути отримані у той же спосіб, який розглянуто для солі натрію (приклад 4).

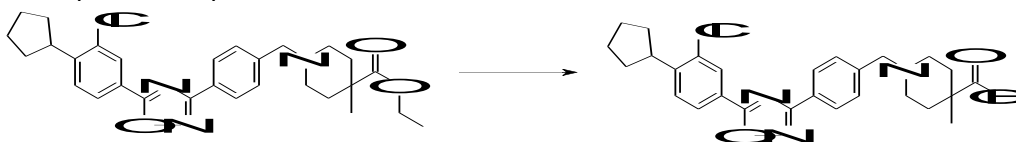
Приклад 5. Сіль аргініну і 1-{4-[5-(3-хлор-4-ізобутилфеніл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]бензил}-4-метилпіперидин-4-карбонової кислоти



Приклад 6. Сіль калію і 1-{4-[5-(3-хлор-4-ізобутилфеніл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]бензил}-4-метилпіперидин-4-карбонової кислоти

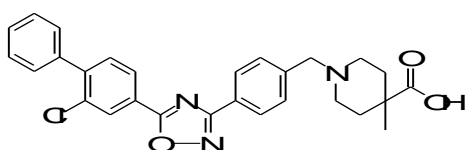


Приклад 7. 1-{4-[5-(3-хлор-4-циклопентилфеніл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]бензил}-4-метилпіперидин-4-карбонова кислота



Розчин гідроксиду натрію (0,13 г, 0,0033 моль) і гідроксиду калію (85%, згідно з аналізом, 0,22 г, 0,0033 моль) в демінералізованій воді (5 мл) додають до розчину складного етилового ефіру 1-{4-[5-(3-хлор-4-циклопентилфеніл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-бензил}-4-метилпіперидин-4-карбонової кислоти (0,43 г, 0,0008 моль) в суміші тетрагідрофурану і етанолу (1:1), 10 мл. Реакційну суміш нагрівають за температури 80°C протягом 3 годин. Потім її концентрують за зниженого тиску з отриманням сирого залишку, який обробляють демінералізованою водою (20 мл) і підкислюють до pH ~4-5 за допомогою 20% водного розчину оцтової кислоти (10 мл). Отриманий твердий продукт фільтрують, сушать і промивають демінералізованою водою (1×20 мл) і ацетоном (2×5 мл), відповідно. Нарешті її сушать за зниженого тиску з отриманням 1-{4-[5-(3-хлор-4-циклопентилфеніл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-бензил}-4-метилпіперидин-4-карбонової кислоти.

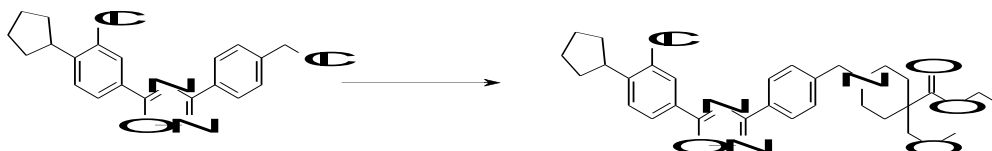
Приклад 8. 1-{4-[5-(2-хлорбіфеніл-4-іл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]бензил}-4-метилпіперидин-4-карбонова кислота



Приклад 8 може бути отриманий у той же спосіб, який розглянуто вище для прикладу 7.

Приклад 9. Сіль трет-бутиламіну і 1-{4-[5-(3-хлор-4-циклопентилфеніл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]бензил}-4-метоксиметилпіперидин-4-карбонової кислоти

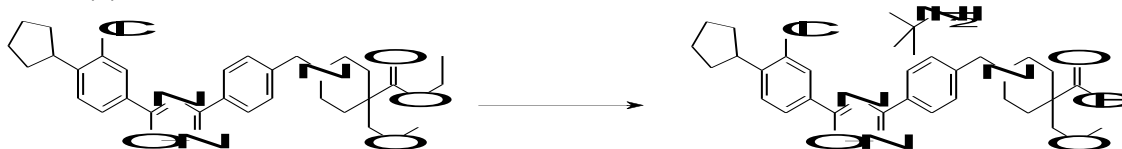
Стадія (а)



Карбонат калію (0,28 г, 0,002 моль) і складний етиловий ефір 4-метоксиметилпіперидин-4-карбонової кислоти (0,4 г, 0,002 моль) додають до розчину 5-(3-хлор-4-циклопентил-феніл)-3-(4-хлорметил-феніл)-[1,2,4]оксадіазолу (0,5 г, 0,0013 моль) в N,N-диметилформаміді (15 мл). Реакційну суміш нагрівають при 65-70°C протягом 2 годин. Видалення розчинника дає сирий залишок, який очищують за допомогою колонкової хроматографії (сілікагель 230-400 меш, толуол : етилацетат 4:1) з отриманням складного етилового ефіру 1-{4-[5-(3-хлор-4-

циклопентилфеніл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]бензил}-4-метоксиметилпіперидин-4-карбонової кислоти.

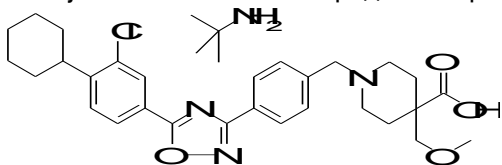
Стадія (b)



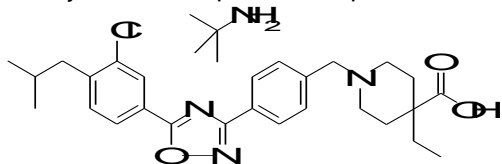
Порошок гідроксиду калію (85%, згідно з аналізом, 0,32 г, 0,0049 моль) і простий 18-краун-6 ефір (0,01 г) додають до розчину складного етилового ефіру 1-{4-[5-(3-хлор-4-циклопентилфеніл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]бензил}-4-метоксиметилпіперидин-4-карбонової кислоти (0,3 г, 0,00056 моль) в сухому толуолі (15 мл). Реакційну суміш нагрівають із зворотним холодильником протягом 3 годин. Потім її концентрують за зниженого тиску, і залишок підкислюють до pH ~4-5 за допомогою 20% водного розчину оцтової кислоти (10 мл). Преципітований твердий продукт фільтрують, висушують і промивають демінералізованою водою (2×10 мл) і ацетоном (2×5 мл). Масу твердого продукту розчиняють в розчині метанол: дихлорметан: трет-бутиламін (1:8, 9:0, 1; 5 мл) і концентрують за зниженого тиску з отриманням сирого залишку, який очищають за допомогою колонкової хроматографії (силікагель 230-400 меш, метанол : дихлорметан: трет-бутиламін, 1:8, 9:0, 1) з отриманням 1-{4-[5-(3-хлор-4-циклопентилфеніл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]бензил}-4-метоксиметилпіперидин-4-карбонової кислоти.

Приклади 10 - 28 можуть бути отримані способом, подібним до того, що був розглянутий для прикладу 9.

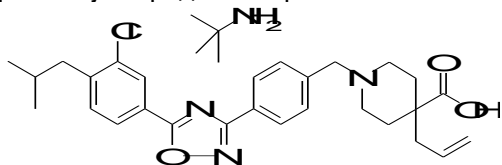
Приклад 10. Сіль трет-бутиламіну і 1-{4-[5-(3-хлор-4-циклогексилфеніл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]бензил}-4-метоксиметилпіперидин-4-карбонової кислоти



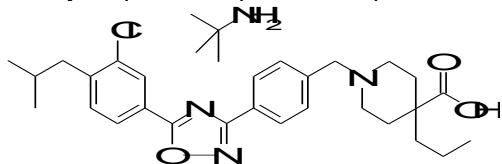
Приклад 11. Сіль трет-бутиламіну і 1-{4-[5-(3-хлор-4-ізобутилфеніл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]бензил}-4-етилпіперидин-4-карбонової кислоти



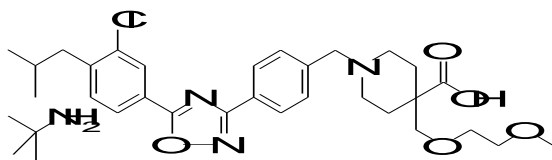
Приклад 12. Сіль трет-бутиламіну і 4-аліл-1-{4-[5-(3-хлор-4-ізобутилфеніл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]бензил}піперидин-4-карбонової кислоти



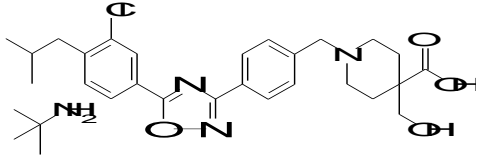
Приклад 13. Сіль трет-бутиламіну і 1-{4-[5-(3-хлор-4-ізобутилфеніл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]бензил}-4-пропілпіперидин-4-карбонової кислоти



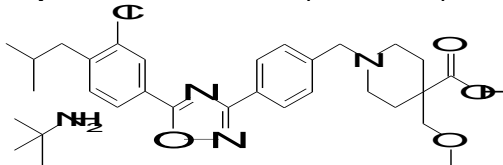
Приклад 14. Сіль трет-бутиламіну і 1-{4-[5-(3-хлор-4-ізобутилфеніл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]бензил}-4-(2-метоксиетоксиметил) піперидин-4-карбонової кислоти



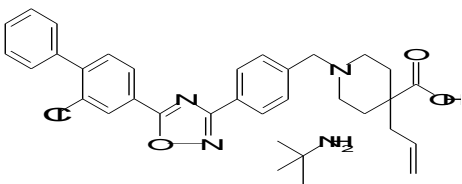
Приклад 15. Сіль трет-бутиламіну і 1-{4-[5-(3-хлор-4-ізобутилфеніл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]бензил}-4-гідроксиметилпіперидин-4-карбонової кислоти



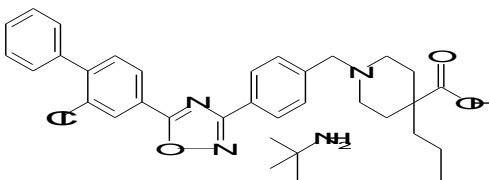
Приклад 16. Сіль трет-бутиламіну і 1-{4-[5-(3-хлор-4-ізобутилфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-бензил}-4-метоксиметилпіперидин-4-карбонової кислоти



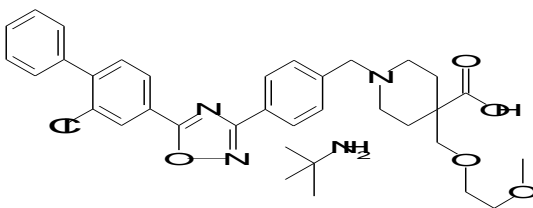
Приклад 17. Сіль трет-бутиламіну і 4-аліл-1-{4-[5-(2-хлорбіфеніл-4-іл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-бензил}піперидин-4-карбонової кислоти



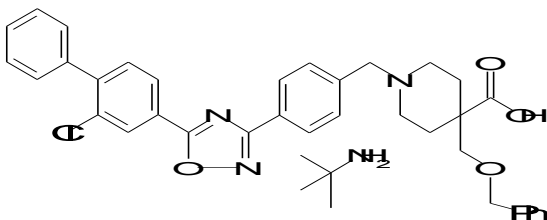
Приклад 18. Сіль трет-бутиламіну і 1-{4-[5-(2-хлорбіфеніл-4-іл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-бензил}-4-пропілпіперидин-4-карбонової кислоти



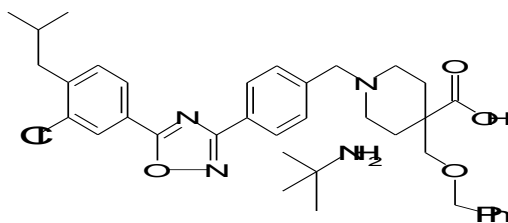
Приклад 19. Сіль трет-бутиламіну і 1-{4-[5-(2-хлорбіфеніл-4-іл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-бензил}-4-(2-метоксиетоксиметил) піперидин-4-карбонової кислоти



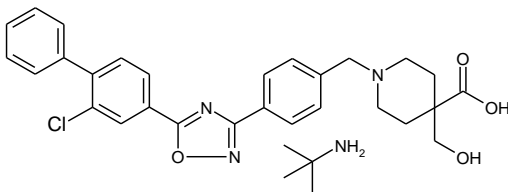
Приклад 20. Сіль трет-бутиламіну і 4-бензилоксиметил-1-{4-[5-(2-хлорбіфеніл-4-іл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-бензил}піперидин-4-карбонової кислоти



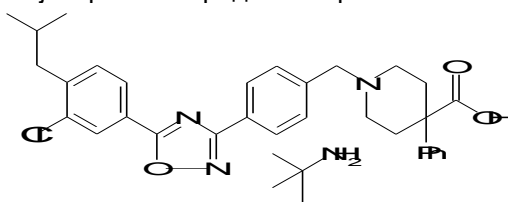
Приклад 21. Сіль трет-бутиламіну і 4-бензилоксиметил-1-{4-[5-(3-хлор-4-ізобутилфеніл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-бензил}піперидин-4-карбонової кислоти



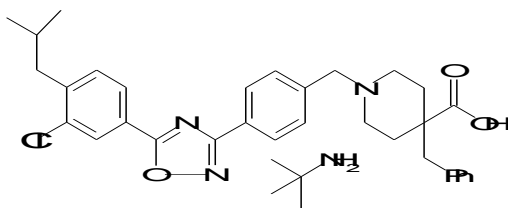
Приклад 22. Сіль трет-бутиламіну і 1-{4-[5-(2-хлорбіфеніл-4-іл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-бензил}-4-гідроксиметилпіперидин-4-карбонової кислоти



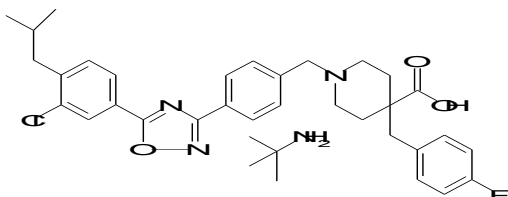
Приклад 23. Сіль трет-бутиламіну і 1-{4-[5-(3-хлор-4-ізобутилфеніл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-бензил}-4-фенілпіперидин-4-карбонової кислоти



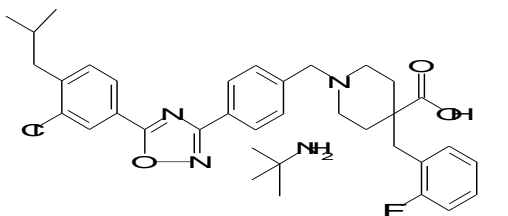
Приклад 24. Сіль трет-бутиламіну і 4-бензил-1-{4-[5-(3-хлор-4-ізобутилфеніл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]бензил}-піперидин-4-карбонової кислоти



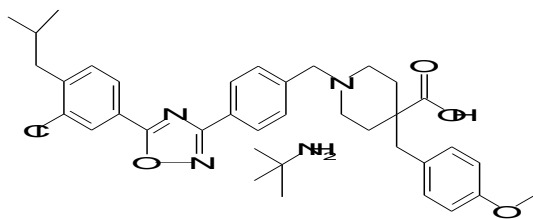
Приклад 25. Сіль трет-бутиламіну і 1-{4-[5-(3-хлор-4-ізобутил-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-бензил}-4-(4-фтор-бензил)-піперидин-4-карбонової кислоти



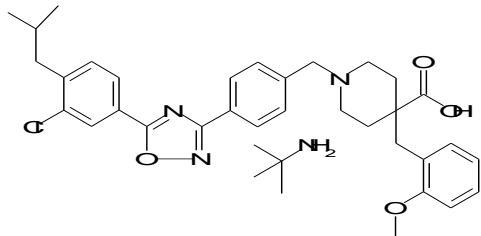
Приклад 26. Сіль трет-бутиламіну і 1-{4-[5-(3-хлор-4-ізобутил-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-бензил}-4-(2-фтор-бензил)-піперидин-4-карбонової кислоти



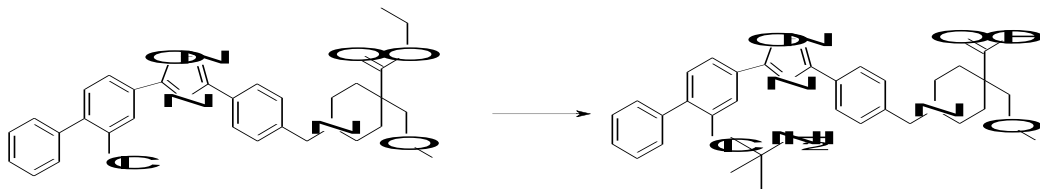
Приклад 27. Сіль трет-бутиламіну і 1-{4-[5-(3-хлор-4-ізобутил-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-бензил}-4-(4-метокси-бензил)-піперидин-4-карбонової кислоти



Приклад 28. Сіль трет-бутиламіну і 1-{4-[5-(3-хлор-4-ізобутил-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-бензил}-4-(2-метокси-бензил)-піперидин-4-карбонової кислоти



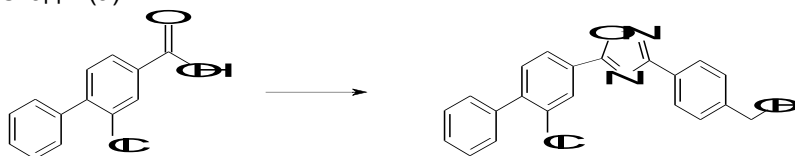
Приклад 29. Сіль трет-бутиламіну і 1-{4-[5-(2-хлорбіфеніл-4-іл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]бензил}-4-метоксиметилпіперидин-4-карбонової кислоти



Порошок гідроксиду калію (85%, згідно з аналізом, 0,394 г, 0,0060 моль) і N-метил-N,N-диоктилоктан-1-амоній хлорид (0,02 г) додають до розчину складного етилового ефіру 1-{4-[5-(2-хлорбіфеніл-4-іл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]бензил}-4-метоксиметилпіперидин-4-карбонової кислоти (0,38 г, 0,00069 моль) в N,N'-диметилформаміді (5 мл). Реакційну суміш перемішують за температури 80°C протягом 2 годин. Потім її охолоджують до кімнатної температури і підкислюють за допомогою 20% водного розчину оцтової кислоти до pH ~5-6. Преципітований твердий продукт фільтрують, сушать і промивають (2×5 мл) ацетоном. Масу твердого продукту очищають за допомогою колонкової хроматографії (силікагель 230-400 меш, метанол : дихлорметан: трет-бутиламін, 1:8, 9:0, 1) з отриманням 1-{4-[5-(2-хлорбіфеніл-4-іл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]бензил}-4-метоксиметил-піперидин-4-карбонової кислоти.

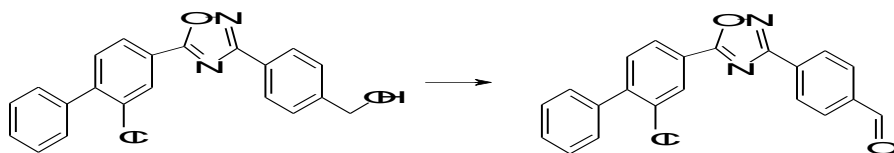
Приклад 30. Сіль трет-бутиламіну і 1-{4-[5-(2-хлорбіфеніл-4-іл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]бензил}-4-етилпіперидин-4-карбонової кислоти

Стадія (а)



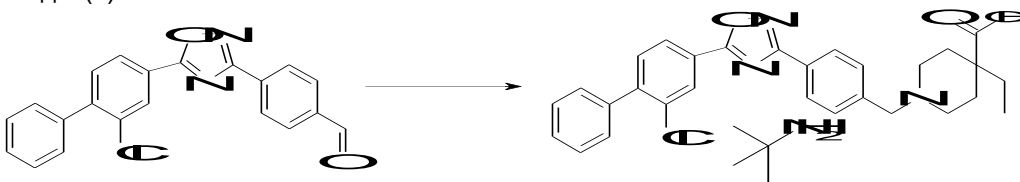
N,N'-дициклогексилкарбодіімід (4 г, 0,019 моль) додають до розчину 2-хлорбіфеніл-4-карбонової кислоти (3 г, 0,013 моль), N-гідрокси-4-гідроксиметилбензамідина (2,9 г, 0,017 моль) і N-гідроксибензотриазолу моногідрату (2,9 г, 0,019 моль) в N,N'-диметилформаміді (40 мл). Реакційну суміш нагрівають при 120-125°C протягом 3 годин. Потім її охолоджують до 0-5°C, фільтрують і промивають дихлорметаном (2×15 мл). Фільтрат випаровують за зниженого тиску, і залишок обробляють демінералізованою водою (20 мл). Його екстрагують етилацетатом (2×20 мл), і об'єднаний екстракт сушать над сульфатом натрію. Видалення розчинника за зниженого тиску дає сирий залишок, який очищають за допомогою колонкової хроматографії (силікагель 230-400, етилацетат: толуол, 1:9) з отриманням {4-[5-(2-хлорбіфеніл-4-іл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-феніл}метанолу.

Стадія (b)



Піридинійхлорхромат (3,6 г, 0,017 моль) додають до розчину {4-[5-(2-хлорбіфеніл-4-іл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-феніл}метанолу (4,0 г, 0,011 моль) в дихлорметані (40 мл). Реакційну суміш перемішують за кімнатної температури протягом 30 хвилин, фільтрують і промивають дихлорметаном (40 мл). Фільтрат концентрують за зниженого тиску з отриманням сирого продукту, який очищають за допомогою колонкової хроматографії (230;400 меш: 9,5:0, 5 толуол: етилацетат) з отриманням 4-[5-(2-хлорбіфеніл-4-іл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-бензальдегіду.

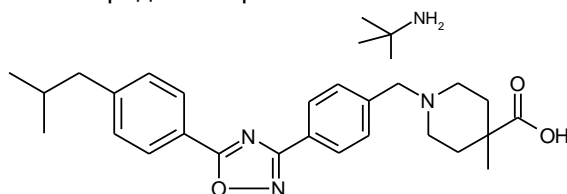
Стадія (с)



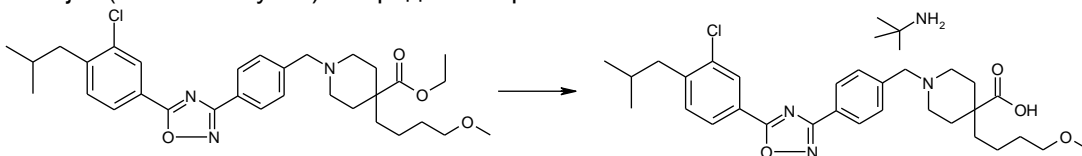
Розчин 4-етилпіперидин-4-карбонової кислоти (0,45 г, 0,00283 моль) в демінералізованій воді (3 мл) додають до розчину 4-[5-(2-хлор-4-ізобутилфеніл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]бензальдегіду (0,685 грам, 0,0019 моль) в метанолі і дихлорметані (1:3, 20 мл). До реакційної суміші додають оцтову кислоту (1,1 мл). Реакційну суміш перемішують за кімнатної температури протягом 30 хвилин. Розчин ціаноборгідрида натрію (0,238 грам, 0,0038 моль) в метанолі (2 мл) додають до реакційної суміші і перемішують протягом 1,5 години за кімнатної температури. Розчинник видаляють з реакційної суміші за зниженого тиску з отриманням сирого твердого продукту, який обробляють демінералізованою водою (10 мл) і фільтрують. Масу твердого продукту розчиняють в розчині метанол: дихлорметан: трет-бутиламін (1:8,9:0,1; 15 мл) і концентрують за зниженого тиску з отриманням сирого залишку, який очищають за допомогою колонкової хроматографії (силікагель 230-400 меш, метанол : дихлорметан: трет-бутиламін, 1:8, 9:0, 1) з отриманням 1-{4-[5-(2-хлорбіфеніл-4-іл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-бензил}-4-етилпіперидин-4-карбонової кислоти.

Приклад 31 може бути отриманий у той же спосіб, який було розглянуто вище для прикладу 2.

Приклад 31. Сіль трет-бутиламіну і 1-{4-[5-(4-ізобутил-феніл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-бензил}-4-метил-піперидин-4-карбонової кислоти



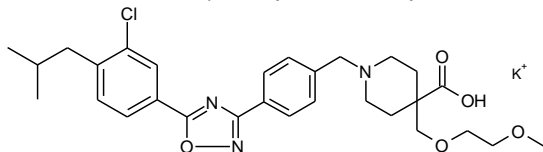
Приклад 32. сіль трет-бутиламіну і 1-{4-[5-(3-хлор-4-ізобутилфеніл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]бензил}-4-(4-метоксибутил) піперидин-4-карбонової кислоти



Водний розчин (0,5 мл) гідроксиду калію (0,39 г, 0,0059 моль, 85%, згідно з аналізом) додають до розчину складного етилового ефіру 1-{4-[5-(3-хлор-4-ізобутилфеніл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]бензил}-4-(4-метоксибутил) піперидин-4-карбонової кислоти (0,48 г, 0,0008 моль) в суміші тетрагідрофурану (5 мл) і етанолу (5 мл). Реакційну суміш нагрівають при 75-80°C протягом 20 годин, охолоджують до кімнатної температури, а потім концентрують за зниженого тиску. Залишок обробляють демінералізованою водою (10 мл) і підкислюють до pH ~5-5,5 з використанням 20% водного розчину оцтової кислоти (15 мл). Преципітований твердий продукт фільтрують, промивають демінералізованою водою (10 мл) і ацетоном (10 мл). Малу масу твердого продукту розчиняють в розчині метанол: дихлорметан: трет-бутиламін (1:8, 9:0, 1; 5 мл) і концентрують за зниженого тиску з отриманням сирого залишку, який очищають за допомогою колонкової хроматографії (силікагель 230-400 меш, метанол : дихлорметан: трет-бутиламін, 1:8, 9:0,

1) з отриманням 1-{4-[5-(3-хлор-4-ізобутилфеніл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]бензил}-4-(4-метоксибутил) піперидин-4-карбонової кислоти.

Приклад 33. Сіль калію і 1-{4-[5-(3-хлор-4-ізобутилфеніл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]бензил}-4-(2-метоксиетоксиметил)-піперидин-4-карбонової кислоти



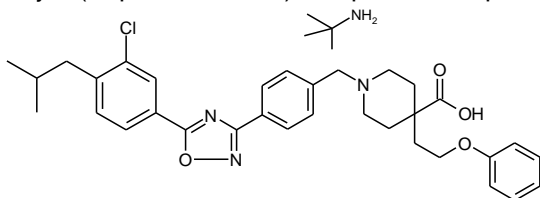
Складний етиловий ефір 1-{4-[5-(3-хлор-4-ізобутил-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-бензил}-4-(2-метокси-етоксиметил)-піперидин-4-карбонової кислоти (6 г, 0,01052 моль) додають до суміші розчинників, що містить ТГФ (120 мл, 20 об'ємів) і спирт ректифікат (120 мл, 20 об'ємів). Перемішують з отриманням прозорого розчину за кімнатної температури. Гідроксид калію (4,17 г, 0,06315 моль) завантажують у вказану вище реакційну колбу за кімнатної температури. Реакційну суміш нагрівають за температури 70-80°C протягом 10-12 годин. Потім її концентрують за зниженого тиску з отриманням сирого залишку, який відганяють разом з ацетоном (12 мл, 2 об'єми) і суспендують у водному розчині ацетону [5% води, 90 мл, 15 об'ємів]. Суспензію продукту перемішують при 30-40°C протягом 30 хв. Охолоджують до 0-5°C і перемішують протягом 1-2 годин. Отриманий твердий продукт фільтрують, сушать і промивають водним розчином ацетону [5% води, 48 мл, 8 об'ємів]. Продукт сушать відсмоктуванням в атмосфері азоту протягом 30-60 хв. і додатково сушать у вакуумі при 45°C з отриманням 7 г [М/С : 12%] солі калію і 1-{4-[5-(3-хлор-4-ізобутил-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-бензил}-4-(2-метокси-етоксиметил)-піперидин-4-карбонової кислоти.

Вказаний вище продукт вилуговують за допомогою етилацетату і сушать у вакуумі з отриманням 6,8 г солі калію і 1-{4-[5-(3-хлор-4-ізобутил-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-бензил}-4-(2-метоксиетоксиметил)-піперидин-4-карбонової кислоти.

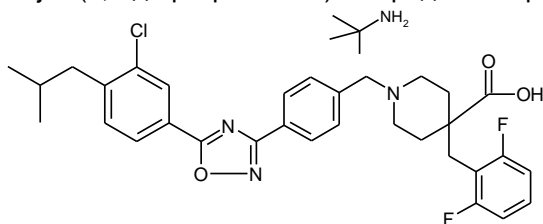
Сіль калію [6,15 грам] кристалізують з метанолу з отриманням 4,5 г чистої солі калію і 1-{4-[5-(3-хлор-4-ізобутил-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-бензил}-4-(2-метокси-етоксиметил)-піперидин-4-карбонової кислоти.

Приклади 34-35 можуть бути отримані способом, подібним до того, який було розглянуто для прикладу 9.

Приклад 34. Сіль трет-бутиламіну і 1-{4-[5-(3-хлор-4-ізобутил-феніл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-бензил}-4-(2-фенокси-етил)-піперидин-4-карбонової кислоти

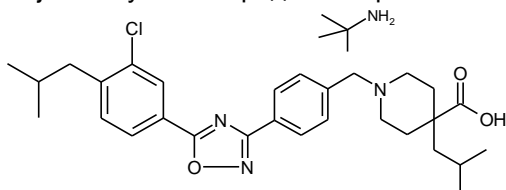


Приклад 35. Сіль трет-бутиламіну і 1-{4-[5-(3-хлор-4-ізобутил-феніл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-бензил}-4-(2,6-дифтор-бензил)-піперидин-4-карбонової кислоти

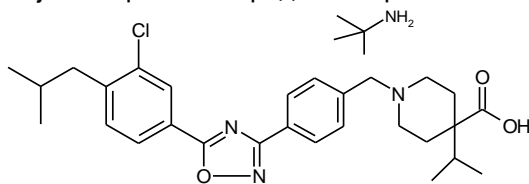


Приклади 36-38 можуть бути отримані способом, подібним до того, який було розглянуто для прикладу 30.

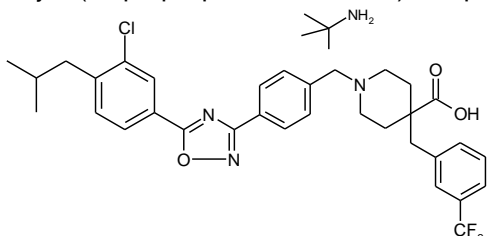
Приклад 36. Сіль трет-бутиламіну і 1-{4-[5-(3-хлор-4-ізобутил-феніл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-бензил}-4-ізобутил-піперидин-4-карбонової кислоти



Приклад 37. Сіль трет-бутиламіну і 1-{4-[5-(3-хлор-4-ізобутил-феніл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-бензил}-4-ізопропіл-піперидин-4-карбонової кислоти

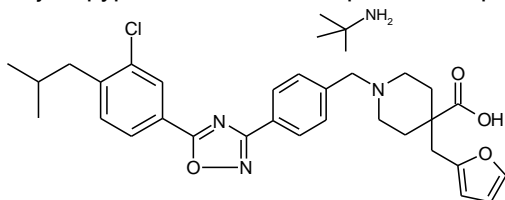


Приклад 38. Сіль трет-бутиламіну і 1-{4-[5-(3-хлор-4-ізобутил-феніл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-бензил}-4-(3-трифтор метил-бензил)-піперидин-4-карбонової кислоти

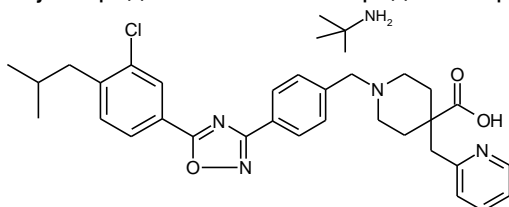


Приклади 39 - 41 можуть бути отримані способом, подібним до того, який було розглянуто для прикладу 9.

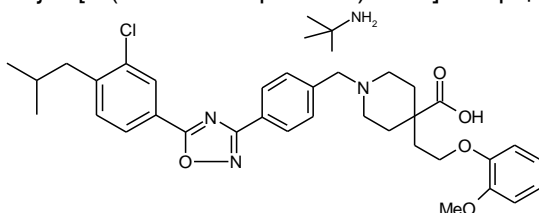
Приклад 39. Сіль трет-бутиламіну і 1-{4-[5-(3-хлор-4-ізобутил-феніл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-бензил}-4-фуран-2-ілметил-піперидин-4-карбонової кислоти



Приклад 40. Сіль трет-бутиламіну і 1-{4-[5-(3-хлор-4-ізобутил-феніл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-бензил}-4-піридин-2-ілметил-піперидин-4-карбонової кислоти

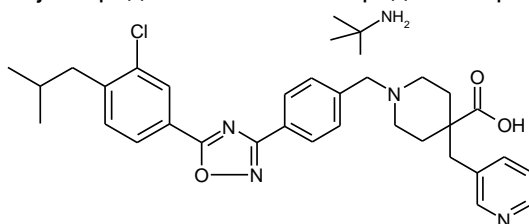


Приклад 41. Сіль трет-бутиламіну і 1-{4-[5-(3-хлор-4-ізобутил-феніл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-бензил}-4-[2-(2-метокси-фенокси)-етил]-піперидин-4-карбонової кислоти



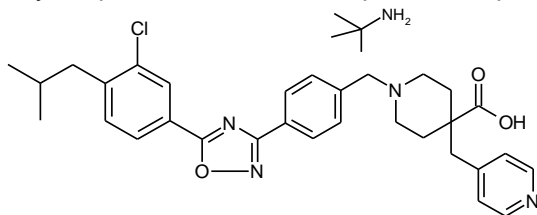
Приклади 42-43 можуть бути отримані способом, подібним до того, який було розглянуто для прикладу 9.

Приклад 42. Сіль трет-бутиламіну і 1-{4-[5-(3-хлор-4-ізобутил-феніл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-бензил}-4-піридин-3-ілметил-піперидин-4-карбонової кислоти



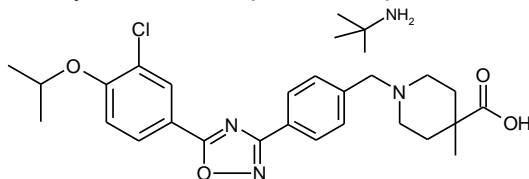
Приклад 43. Сіль трет-бутиламіну і 1-{4-[5-(3-хлор-4-ізобутил-феніл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-

бензил}-4-піридин-4-ілметил-піперидин-4-карбонової кислоти

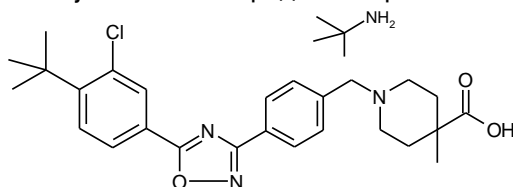


Приклади 44-47 можуть бути отримані способом, подібним до того, який було розглянуто для прикладу 2.

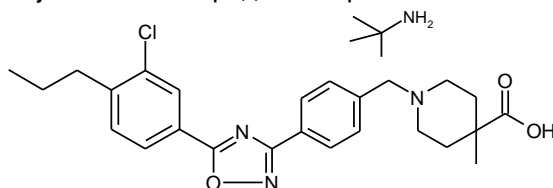
Приклад 44. Сіль трет-бутиламіну і 1-{4-[5-(3-хлор-4-ізопропокси-феніл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-бензил}-4-метил-піперидин-4-карбонової кислоти



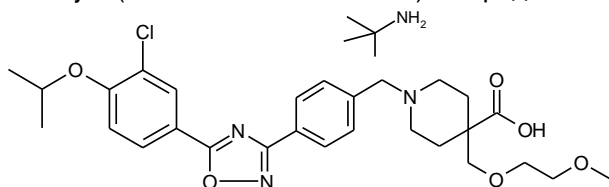
Приклад 45. Сіль трет-бутиламіну і 1-{4-[5-(4-трет-бутил-3-хлор-феніл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-бензил}-4-метил-піперидин-4-карбонової кислоти



Приклад 46. Сіль трет-бутиламіну і 1-{4-[5-(3-хлор-4-пропіл-феніл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-бензил}-4-метил-піперидин-4-карбонової кислоти

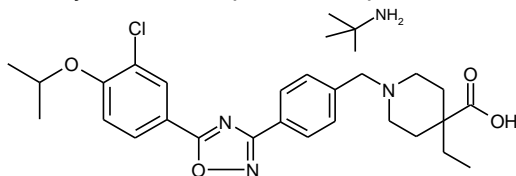


Приклад 47. Сіль трет-бутиламіну і 1-{4-[5-(3-хлор-4-ізопропокси-феніл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-бензил}-4-(2-метокси-етоксиметил)-піперидин-4-карбонової кислоти

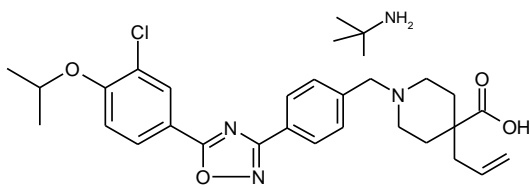


Приклади 48-58 можуть бути отримані способом, подібним до того, який було розглянуто для прикладу 9.

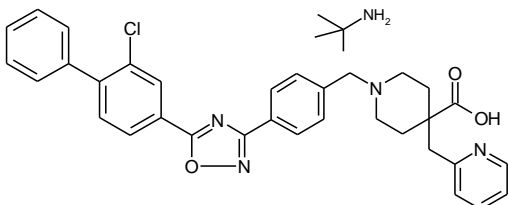
Приклад 48. Сіль трет-бутиламіну і 1-{4-[5-(3-хлор-4-ізопропокси-феніл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-бензил}-4-етил-піперидин-4-карбонової кислоти



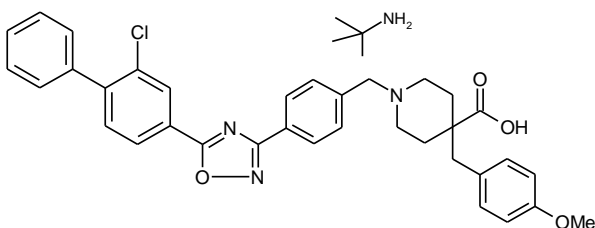
Приклад 49. Сіль трет-бутиламіну і 4-аліл-1-{4-[5-(3-хлор-4-ізопропокси-феніл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-бензил}-піперидин-4-карбонової кислоти



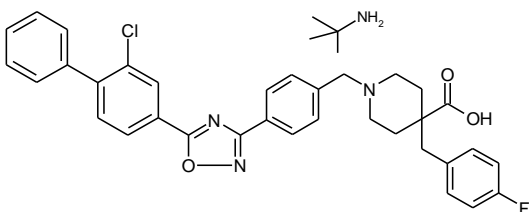
Приклад 50. Сіль трет-бутиламіну і 1-{4-[5-(2-хлор-біфеніл-4-іл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-бензил}-4-піридин-2-ілметил-піперидин-4-карбонової кислоти



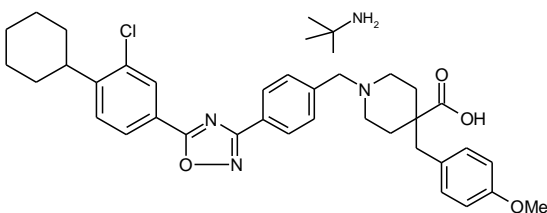
Приклад 51. Сіль трет-бутиламіну і 1-{4-[5-(2-хлор-біфеніл-4-іл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-бензил}-4-(4-метокси-бензил)-піперидин-4-карбонової кислоти



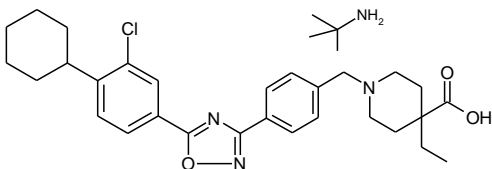
Приклад 52. Сіль трет-бутиламіну і 1-{4-[5-(2-хлор-біфеніл-4-іл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-бензил}-4-(4-фтор-бензил)-піперидин-4-карбонової кислоти



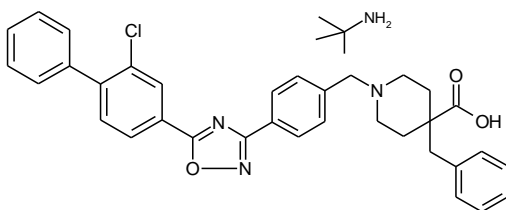
Приклад 53. Сіль трет-бутиламіну і 1-{4-[5-(3-хлор-4-циклогексилфеніл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-бензил}-4-(4-метокси-бензил)-піперидин-4-карбонової кислоти



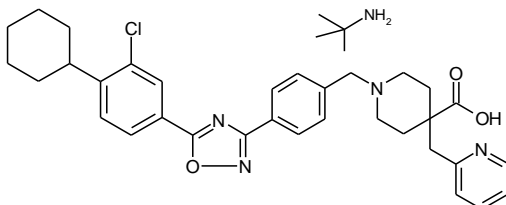
Приклад 54. Сіль трет-бутиламіну і 1-{4-[5-(3-хлор-4-циклогексилфеніл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-бензил}-4-етил-піперидин-4-карбонової кислоти



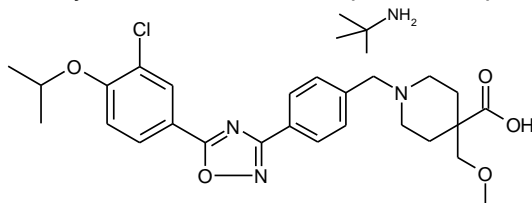
Приклад 55. Сіль трет-бутиламіну і 4-бензил-1-{4-[5-(2-хлор-біфеніл-4-іл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-бензил}-піперидин-4-карбонової кислоти



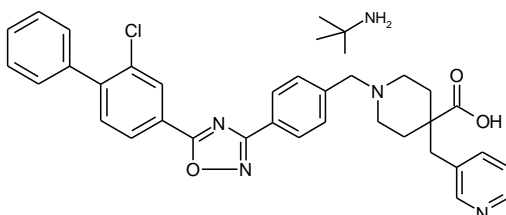
Приклад 56. Сіль трет-бутиламіну і 1-{4-[5-(3-хлор-4-циклогексил-феніл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-бензил}-4-піридин-2-ілметил-піперидин-4-карбонової кислоти



Приклад 57. Сіль трет-бутиламіну і 1-{4-[5-(3-хлор-4-ізопропокси-феніл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-бензил}-4-метоксиметил-піперидин-4-карбонової кислоти

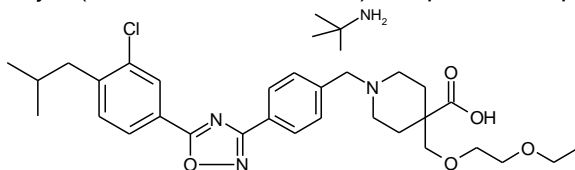


Приклад 58. Сіль трет-бутиламіну і 1-{4-[5-(2-хлор-біфеніл-4-іл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-бензил}-4-піридин-3-ілметил-піперидин-4-карбонової кислоти



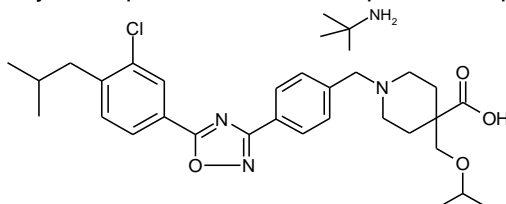
Приклад 59 може бути отриманий способом, подібним до того, який було розглянуто для прикладу 2.

Приклад 59. Сіль трет-бутиламіну і 1-{4-[5-(3-хлор-4-ізобутил-феніл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-бензил}-4-(2-етокси-етоксиметил)-піперидин-4-карбонової кислоти



Приклади 60 можуть бути отримані способом, подібним до того, який було розглянуто для прикладу 9.

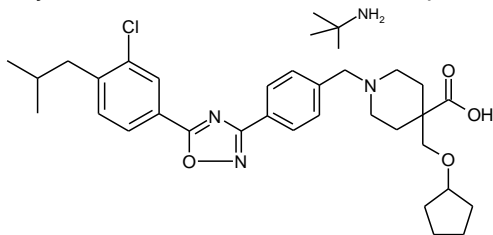
Приклад 60. Сіль трет-бутиламіну і 1-{4-[5-(3-хлор-4-ізобутил-феніл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-бензил}-4-ізопропокси метил-піперидин-4-карбонової кислоти



Приклади 61 можуть бути отримані способом, подібним до того, який було розглянуто для прикладу 32.

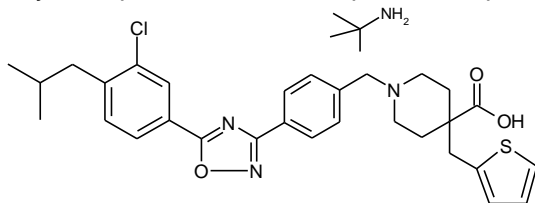
Приклад 61. Сіль трет-бутиламіну і 1-{4-[5-(3-хлор-4-ізобутил-феніл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-

бензил}-4-циклопентилоксиметил-піперидин-4-карбонової кислоти



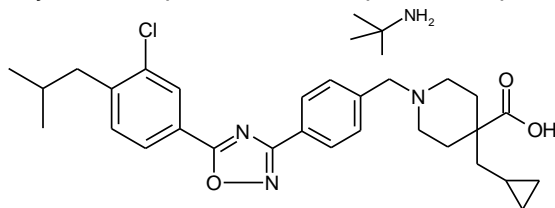
Приклади 62 можуть бути отримані способом, подібним до того, який було розглянуто для прикладу 9.

Приклад 62. Сіль трет-бутиламіну і 1-{4-[5-(3-хлор-4-ізобутил-феніл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-бензил}-4-тіофен-2-ілметил-піперидин-4-карбонової кислоти



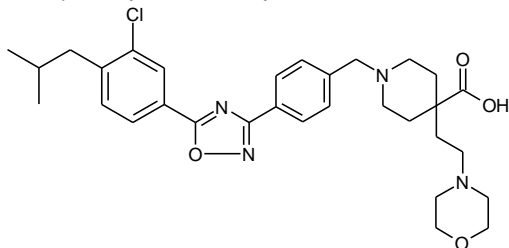
Приклади 63 можуть бути отримані способом, подібним до того, який було розглянуто для прикладу 30.

Приклад 63. Сіль трет-бутиламіну і 1-{4-[5-(3-хлор-4-ізобутил-феніл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-бензил}-4-циклопропілметил-піперидин-4-карбонової кислоти

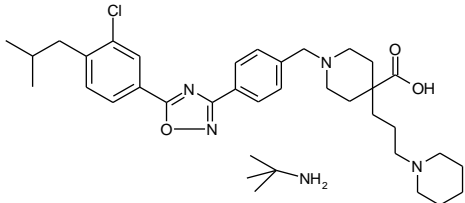


Приклади 64-66 можуть бути отримані способом, подібним до того, який було розглянуто для прикладу 9.

Приклад 64. 1-{4-[5-(3-хлор-4-ізобутил-феніл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-бензил}-4-(2-морфолін-4-іл-етил)-піперидин-4-карбонова кислота

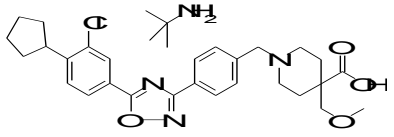
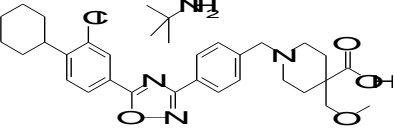
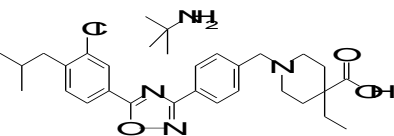
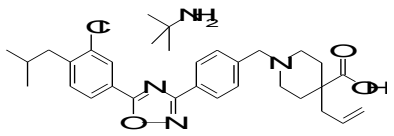


Приклад 65. Сіль трет-бутиламіну і 1-{4-[5-(3-хлор-4-ізобутил-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-бензил}-4-(3-піперидин-1-іл-пропіл)-піперидин-4-карбонової кислоти

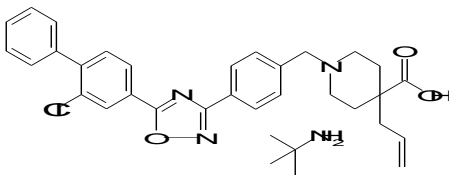
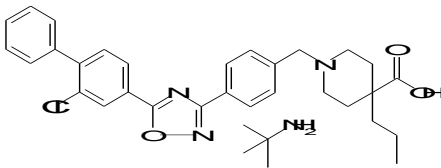
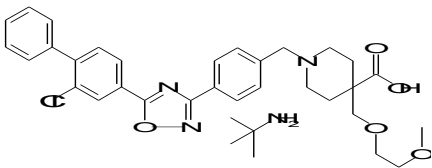
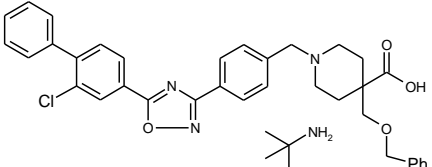
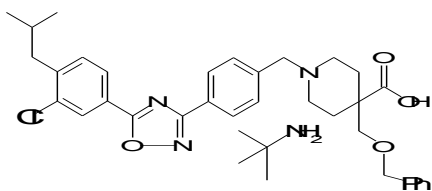


Приклад 66. Сіль трет-бутиламіну і 1-{4-[5-(3-хлор-4-ізобутил-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-бензил}-4-(3-піролідин-1-іл-пропіл)-піперидин-4-карбонової кислоти

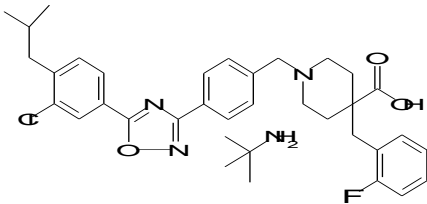
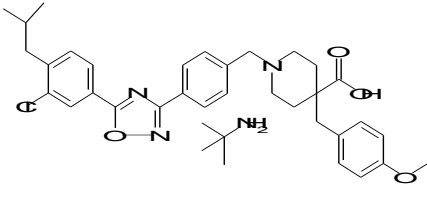
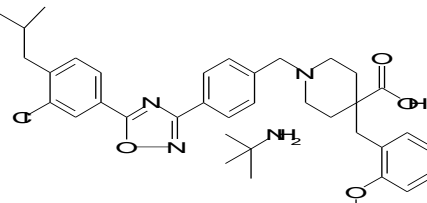
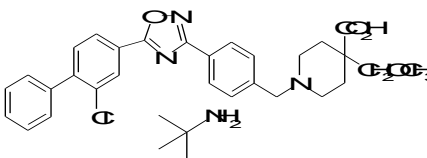
42

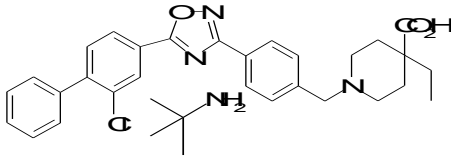
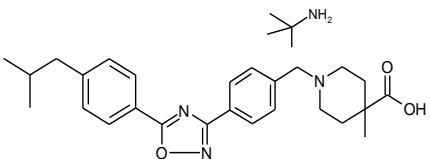
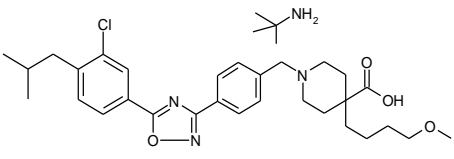
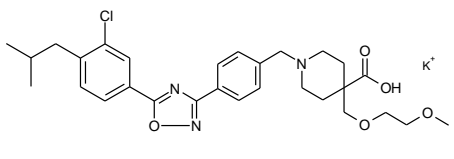
№ Ін.	Структура	MS (ES+)	Дані ЯМР
9		510,21	у вигляді солі трет-бутиламіну PMR: (CDCl ₃ +D ₂ O; 500,13 МГц; δ м.д.) 1,28 (с, 9H); 1,55-1,65 (розшир. м, 4H); 1,71-1,80 (розшир. м, 2H); 1,80-1,89 (розшир. м, 2H); 2,10-2,18 (розшир. м, 4H); 2,38-2,46 (розшир. т, 2H); 2,71-2,77 (розшир. д, 2H); 3,29 (с, 3H); 3,41 (с, 2H); 3,46-3,56 (м, 1H); 3,63 (с, 2H); 7,44-7,51 (м, 3H); 8,01 (д, J=8,30 Гц, 1H); 8,08 (д, J=8,05 Гц, 2H); 8,18 (д, J=0,90 Гц, 1H) Три обмінювані протони
10		524,21	у вигляді солі трет-бутиламіну PMR: (CDCl ₃ +CD ₃ OD; 500,13 МГц; δ м.д.) 1,29-1,31 (с зливаються в хв., 10H); 1,37-1,54 (м, 4H); 1,54-1,63 (м, 2H); 1,78-1,85 (розшир. д, 1H); 1,91 (т, J=13,20 Гц, 4H); 2,13 (д, J=13,45 Гц, 2H); 2,37 (т, J=10,20 Гц, 2H); 2,74-2,82 (розшир. д, 2H); 3,06-3,14 (м, 1H); 3,30 (с, 3H); 3,40 (с, 2H); 3,64 (с, 2H); 7,46-7,52 (м, 3H); 8,05 (дд, J1=8,20 Гц, J2=1,50 Гц, 1H); 8,10 (д, J=8,15 Гц, 2H); 8,19 (д, J=1,35 Гц, 1H) Три обмінювані протони
11		481,94	у вигляді солі трет-бутиламіну PMR: (CDCl ₃ +CD ₃ OD; 500,13 МГц; δ м.д.) 0,85 (т, J=7,45 Гц, 3H); 0,97 (д, J=6,60 Гц, 6H); 1,26 (с, 9H); 1,42-1,57 (м, 4H); 2,01-2,08 (м, 1H); 2,12 (д, J=13,40 Гц, 2H); 2,27 (т, J=11,00 Гц, 2H); 2,71 (д, J=7,20 Гц, 2H); 2,75-2,82 (розшир. д, 2H); 3,60 (с, 2H); 7,38 (д, J=8,00 Гц, 1H); 7,48 (д, J=8,05 Гц, 2H); 8,02 (дд, J1=7,90 Гц, J2=1,40 Гц, 1H); 8,10 (д, J=8,05 Гц, 2H); 8,20 (д, J=1,10 Гц, 1H) Три обмінювані протони
12		493,94	у вигляді солі трет-бутиламіну PMR: (CDCl ₃ +CD ₃ OD; 500,13 МГц; δ м.д.) 0,97 (д, J=6,55 Гц, 6H); 1,26 (с, 9H); 1,48-1,56 (розшир. т, 2H); 2,00-2,13 (м, 3H); 2,24-2,34 (м, 4H); 2,70 (д, J=7,20 Гц, 2H); 2,72-2,79 (розшир. д, 2H); 3,60 (с, 2H); 4,98-5,06 (м, 2H); 5,73-5,83 (м, 1H); 7,38 (д, J=7,95 Гц, 1H); 7,48 (д, J=8,10 Гц, 2H); 8,01 (дд, J1=7,90 Гц, J2=1,15 Гц, 1H); 8,10 (д, J=8,10 Гц, 2H); 8,20 (д, J=1,25 Гц, 1H) Три обмінювані протони

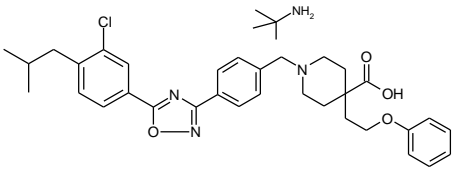
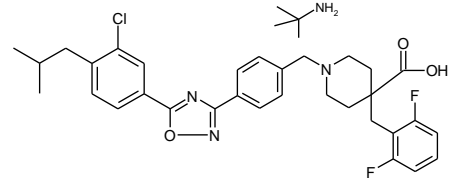
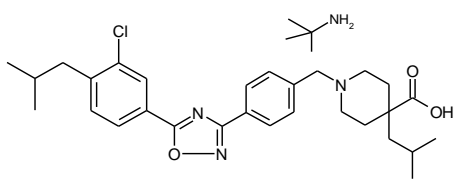
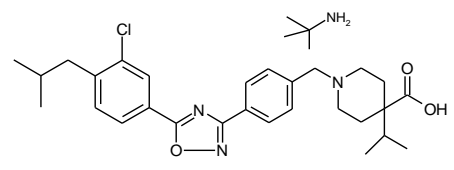
№ Ін.	Структура	MS (ES+)	Дані ЯМР
13		495,95	у вигляді солі трет-бутиламіну PMR: (CDCl ₃ +CD ₃ OD; 500,13 МГц; δ м.д.) 0,79 (т, J=7,10 Гц, 3H); 0,89 (д, J=6,55 Гц, 6H); 1,15 (с, 9H); 1,16-1,24 (розшир. м, 2H); 1,33-1,45 (розшир. м, 4H); 1,92-2,00 (м, 1H); 2,00-2,07 (розшир. д, 2H); 2,12 (розшир. т, 2H); 2,63 (д, J=7,20 Гц, 2H); 2,64-2,71 (розшир. д, 2H); 3,50 (с, 2H); 7,30 (д, J=7,95 Гц, 1H); 7,39 (д, J=7,95 Гц, 2H); 7,94 (д, J=7,95 Гц, 1H); 8,02 (д, J=8,00 Гц, 2H); 8,12 (с, 1H) Три обмінювані протони
14		542,04	у вигляді солі трет-бутиламіну PMR: (CDCl ₃ ; 400,13 МГц; δ м.д.) 0,96 (д, J=6,61 Гц, 6H); 1,26 (с, 9H); 1,53-1,63 (розшир. т, 2H); 1,98-2,08 (м, 1H); 2,13-2,22 (розшир. д, 2H); 2,35-2,44 (розшир. т, 2H); 2,69 (д, J=7,19 Гц, 2H); 2,73-2,80 (розшир. д, 2H); 3,36 (с, 3H); 3,49 (с, 2H); 3,42-3,60 (розшир. д, 4H); 3,62 (с, 2H); 7,35 (7,97 Гц, 1H); 7,48 (д, J=8,04 Гц, 2H); 8,00 (дд, J1=7,99 Гц, J2=1,17 Гц, 1H); 8,09 (д, J=8,08 Гц, 2H); 8,20 (д, J=1,03 Гц, 1H) Три обмінювані протони
15		483,96	у вигляді солі трет-бутиламіну PMR: (CDCl ₃ +CD ₃ OD+TFA; 500,13 МГц; м.д.) 0,97 (д, J=6,60 Гц, 6H); 1,39 (с, 9H); 1,84-1,95 (розшир. т, 2H); 2,00-2,11 (м, 1H); 2,31 (д, J=14,60 Гц, 2H); 2,71 (д, J=7,20 Гц, 2H); 3,02 (д, J=12,60 Гц, 2H); 3,54 (д, J=11,80 Гц, 2H); 3,66 (с, 2H); 4,27 (с, 2H); 7,39 (д, J=7,95 Гц, 1H); 7,58 (д, J=8,10 Гц, 2H); 8,01 (дд, J1=7,95 Гц, J2=1,55 Гц, 1H); 8,19-8,25 (м, 3H) Чотири обмінювані протони
16		498,19	у вигляді солі трет-бутиламіну PMR: (CDCl ₃ +CD ₃ OD; 500,13 МГц; δ м.д.) 0,97 (д, J=6,62 Гц, 6H); 1,29 (с, 9H); 1,53-1,63 (розшир. м, 2H); 1,98-2,09 (м, 1H); 2,09-2,17 (розшир. д, 2H); 2,37 (т, J=10,67 Гц, 2H); 2,70 (д, J=7,21 Гц, 2H); 2,74-2,82 (розшир. д, 2H); 3,30 (с, 3H); 3,39 (с, 2H); 3,63 (с, 2H); 7,38 (д, J=7,99 Гц, 1H); 7,49 (д, J=8,10 Гц, 2H); 8,01 (дд, J1=7,91 Гц, J2=1,36 Гц, 1H); 8,10 (д, J=8,10 Гц, 2H); 8,20 (д, J=1,28 Гц, 1H) Три обмінювані протони

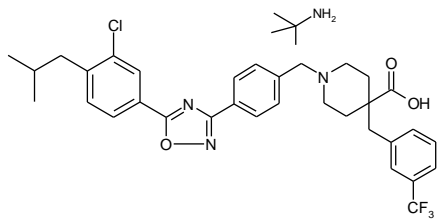
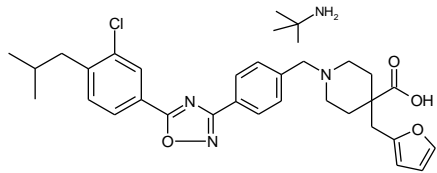
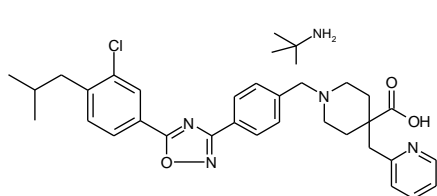
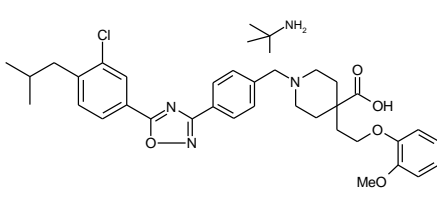
№ Ін.	Структура	MS (ES+)	Дані ЯМР
17		513,93	у вигляді солі трет-бутиламіну PMR: (CDCl ₃ +CD ₃ OD; 500,13 МГц; δ м.д.) 1,28 (с, 9H); 1,50-1,58 (розшир. т, 2H); 2,11 (д, J=13,40 Гц, 2H); 2,26 (д, J=7,25 Гц, 2H); 2,28-2,36 (розшир. т, 2H); 2,76-2,83 (розшир. д, 2H); 3,63 (с, 2H); 4,99-5,07 (м, 2H); 5,73-5,82 (м, 1H); 7,43-7,52 (м, 7H); 7,55 (д, J=8,05 Гц, 1H); 8,12 (д, J=8,15 Гц, 2H); 8,16 (дд, J1=8,00 Гц, J2=1,60 Гц, 1H); 8,34 (д, J=1,50 Гц, 1H) Три обмінювані протони
18		515,95	у вигляді солі трет-бутиламіну PMR: (CDCl ₃ +CD ₃ OD; 500,13 МГц; δ м.д.) 0,88 (т, J=7,15 Гц, 3H); 1,25 (с, 9H); 1,27-1,34 (м, 2H); 1,43-1,55 (м, 4H); 2,13 (д, J=13,40 Гц, 2H); 2,26 (т, J=10,90 Гц, 2H); 2,74-2,82 (розшир. д, 2H); 3,60 (с, 2H); 7,43-7,52 (м, 7H); 7,55 (д, J=7,95 Гц, 1H); 8,12 (д, J=8,00 Гц, 2H); 8,16 (дд, J1=8,00 Гц, J2=1,45 Гц, 1H); 8,34 (д, J=1,25 Гц, 1H) Три обмінювані протони
19		561,99	у вигляді солі трет-бутиламіну PMR: (CDCl ₃ ; 400,13 МГц; δ м.д.) 1,31 (с, 9H); 1,52-1,62 (розшир. т, 2H); 2,13-2,22 (розшир. д, 2H); 2,34-2,45 (розшир. т, 2H); 2,73-2,82 (розшир. д, 2H); 3,37 (с, 3H); 3,48 (с, 2H); 3,52-3,59 (розшир. з 4H); 3,62 (с, 2H); 7,41-7,56 (м, 8H); 8,09-8,17 (м, 3H); 8,34 (с, 1H) Три обмінювані протони
20		594,00	у вигляді солі трет-бутиламіну PMR: (CDCl ₃ ; 500,13 МГц; δ м.д.) 1,21 (с, 9H); 1,60-1,68 (розшир. т, 2H); 2,17 (д, J=13,45 Гц, 2H); 2,37-2,47 (розшир. т, 2H); 2,71-2,78 (розшир. д, 2H); 3,49 (с, 2H); 3,62 (с, 2H); 4,48 (с, 2H); 7,28-7,32 (м, 5H); 7,43-7,50 (м, 7H); 7,52 (д, J=8,00 Гц, 1H); 8,09 (д, J=8,20 Гц, 2H); 8,13 (дд, J1=8,00 Гц, J2=1,70 Гц, 1H); 8,32 (д, J=1,50 Гц, 1H) Три обмінювані протони
21		574,03	у вигляді солі трет-бутиламіну PMR: (CDCl ₃ +CD ₃ OD+D ₂ O; 500,13 МГц; м.д.) 0,96 (д, J=6,60 Гц, 6H); 1,21 (с, 9H); 1,57-1,66 (розшир. т, 2H); 1,98-2,07 (м, 1H); 2,15 (д, J=13,15 Гц, 2H); 2,38-2,48 (розшир. т, 2H); 2,66-2,75 (d merged в т, 4H); 3,49 (с, 2H); 3,61 (с, 2H); 4,47 (с, 2H); 7,23-7,31 (м, 5H); 7,35 (д, J=8,10 Гц, 1H); 7,46 (д, J=8,10 Гц, 2H); 7,99 (дд, J1=7,95 Гц, J2=1,15 Гц, 1H); 8,07 (д, J=8,15 Гц, 2H); 8,19 (д, J=1,45 Гц, 1H) Три обмінювані протони

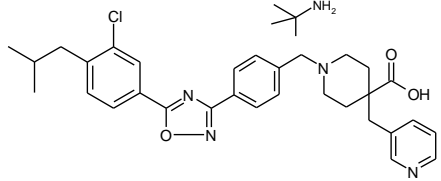
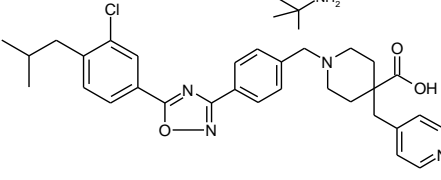
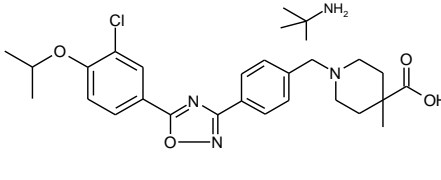
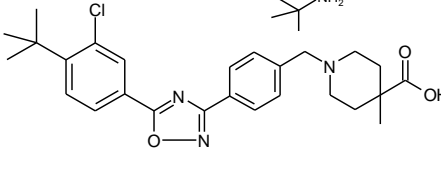
№ Ін.	Структура	MS (ES+)	Дані ЯМР
22		503,91	у вигляді солі трет-бутиламіну PMR: $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD} + \text{TFA}$; 500,13 МГц; δ м.д.) 1,38 (с, 9H); 1,87-1,97 (розшир. т, 2H); 2,30 (д, $J=14,55$ Гц, 2H); 2,99 (т, $J=12,50$ Гц, 2H); 3,53 (д, $J=12,05$ Гц, 2H); 3,65 (с, 2H); 4,26 (с, 2H); 7,43-7,50 (м, 5H); 7,56 (д, $J=8,00$ Гц, 1H); 7,60 (д, $J=8,10$ Гц, 2H); 8,16 (дд, $J_1=8,00$ Гц, $J_2=1,35$ Гц, 1H); 8,25 (д, $J=8,15$ Гц, 2H); 8,35 (д, $J=1,50$ Гц, 1H) Чотири обмінювані протони
23		530,19	у вигляді солі трет-бутиламіну PMR: $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD} + \text{TFA}$; 500,13 МГц; δ м.д.) 0,98 (д, $J=6,65$ Гц, 6H); 1,37 (с, 9H); 2,01-2,11 (м, 1H); 2,18-2,27 (розшир. дт, 2H); 2,72 (д, $J=7,20$ Гц, 2H); 2,81 (д, $J=13,90$ Гц, 2H); 3,05 (т, $J=12,90$ Гц, 2H); 3,65-3,72 (розшир. д, 2H); 4,32 (с, 2H); 7,33-7,39 (м, 5H); 7,40 (д, $J=8,05$ Гц, 1H); 7,60 (д, $J=8,20$ Гц, 2H); 8,03 (дд, $J_1=7,90$ Гц, $J_2=1,60$ Гц, 1H); 8,20-8,27 (м, 3H) Три обмінювані протони
24		544,22	у вигляді солі трет-бутиламіну PMR: $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD} + \text{TFA}$; 500,13 МГц; δ м.д.) 0,86 (д, $J=6,50$ Гц, 6H); 1,31 (с, 9H); 1,82-1,98 (м, 3H); 2,21-2,27 (розшир. д, 2H); 2,61 (д, $J=7,15$ Гц, 2H); 2,71-2,84 (с зливаються в хв., 4H); 3,50-3,57 (розшир. д, 2H); 4,17 (с, 2H); 6,92-6,98 (розшир. д, 2H); 7,13-7,17 (розшир. з 3H); 7,29 (д, $J=7,95$ Гц, 1H); 7,42 (д, $J=7,85$ Гц, 2H); 7,90 (д, $J=7,80$ Гц, 1H); 8,10 (д, $J=3,55$ Гц, 3H) Три обмінювані протони
25		562,17	у вигляді солі трет-бутиламіну PMR: $(\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD} + \text{TFA})$; 500,13 МГц; δ м.д.) 0,98 (д, $J=6,65$ Гц, 6H); 1,40 (с, 9H); 1,83-1,93 (розшир. дт, 2H); 2,02-2,10 (м, 1H); 2,30-2,35 (розшир. д, 2H); 2,74 (д, $J=7,25$ Гц, 2H); 2,88 (с, 2H); 2,96 (т, $J=13,05$ Гц, 2H); 3,52-3,58 (розшир. д, 2H); 4,28 (с, 2H); 6,96 (т, $J=8,65$ Гц, 2H); 7,04-7,09 (м, 2H); 7,42 (д, $J=7,95$ Гц, 1H); 7,57 (д, $J=8,20$ Гц, 2H); 8,03 (дд, $J_1=7,85$ Гц, $J_2=1,75$ Гц, 1H); 8,20-8,24 (м, 3H) Три обмінювані протони

№ Ін.	Структура	MS (ES+)	Дані ЯМР
26		562,19	у вигляді солі трет-бутиламіну PMR: (CDCl ₃ +CD ₃ OD; 500,13 МГц; δ м.д.) 0,97 (д, J=6,60 Гц, 6H); 1,26 (с, 9H); 1,53-1,61 (розшир. т, 2H); 2,01-2,13 (м, 3H); 2,22-2,28 (розшир. т, 2H); 2,71 (д, J=7,25 Гц, 2H); 2,77-2,84 (розшир. д, 2H); 2,88 (с, 2H); 3,57 (с, 2H); 6,95-7,04 (м, 2H); 7,13-7,22 (м, 2H); 7,38 (д, J=7,95 Гц, 1H); 7,46 (д, J=8,15 Гц, 2H); 8,02 (дд, J1=7,90 Гц, J2=1,40 Гц, 1H); 8,08 (д, J=8,15 Гц, 2H); 8,20 (д, J=1,40 Гц, 1H) Три обмінювані протони
27		574,23	у вигляді солі трет-бутиламіну PMR: (CDCl ₃ +CD ₃ OD+TFA; 500,13 МГц; δ м.д.) 0,98 (д, J=6,45 Гц, 6H); 1,37 (с, 9H); 1,82-1,91 (м, 2H); 2,03-2,10 (м, 1H); 2,27-2,34 (розшир. д, 2H); 2,73 (д, J=7,10 Гц, 2H); 2,84 (с, 2H); 2,88-2,97 (розшир. т, 2H); 3,47-3,53 (розшир. д, 2H); 3,78 (с, 3H); 4,25 (с, 2H); 6,81 (д, J=8,35 Гц, 2H); 7,02 (д, J=8,25 Гц, 2H); 7,40-7,44 (розшир. д, 1H); 7,57 (д, J=8,05 Гц, 2H); 8,03 (д, J=7,90 Гц, 1H); 8,20-8,25 (розшир. д, 3H) Три обмінювані протони
28		574,23	у вигляді солі трет-бутиламіну PMR: (CDCl ₃ +CD ₃ OD; 500,13 МГц; δ м.д.) 0,97 (д, J=6,55 Гц, 6H); 1,26 (с, 9H); 1,53-1,61 (розшир. т, 2H); 2,01-2,10 (м, 3H); 2,20-2,26 (розшир. т, 2H); 2,70 (д, J=7,20 Гц, 2H); 2,78-2,82 (розшир. д, 2H); 2,90 (с, 2H); 3,56 (с, 2H); 3,76 (с, 3H); 6,80-6,85 (м, 2H); 7,10-7,18 (м, 2H); 7,37 (д, J=8,00 Гц, 1H); 7,45 (д, J=8,05 Гц, 2H); 8,01 (д, J=7,95 Гц, 1H); 8,08 (д, J=8,00 Гц, 2H); 8,20 (с, 1H) Три обмінювані протони
29		518,17	у вигляді солі трет-бутиламіну PMR: (CDCl ₃ +CD ₃ OD; 400,13 МГц; δ м.д.) 1,30 (с, 9H); 1,53-1,64 (розшир. м, 2H); 2,10-2,18 (розшир. д, 2H); 2,33-2,42 (розшир. т, 2H); 2,74-2,82 (розшир. д, 2H); 3,31 (с, 3H); 3,37-3,43 (розшир. з 2H); 3,64 (с, 2H); 7,42-7,53 (м, 7H); 7,53 (д, J=10,31 Гц, 1H); 8,11-8,18 (м, 3H); 8,34 (д, J=1,17 Гц, 1H) Три обмінювані протони

№ Ін.	Структура	MS (ES+)	Дані ЯМР
30		502,19	у вигляді солі трет-бутиламіну PMR: (CDCl ₃ +CD ₃ OD+TFA; 400,13 МГц; δ м.д.) 0,88 (т, J=7,34 Гц, 3H); 1,40 (с, 9H); 1,60-1,70 (м, 2H); 1,73-1,85 (розшир. т, 2H); 2,37 (д, J=14,65 Гц, 2H); 2,93 (т, J=12,51 Гц, 2H); 3,57 (д, J=12,32 Гц, 2H); 4,29 (с, 2H); 7,43-7,54 (розшир. м, 4H); 7,56-7,62 (м, 3H); 8,23-8,28 (розшир. д, 2H); 8,34-8,37 (розшир. з 1H) Два протона зливаються між 8,1-8,2, три обмінювані протони
31		434,18	у вигляді солі трет-бутиламіну PMR: (CDCl ₃ +CD ₃ OD; 500,13 МГц; δ м.д.) 0,93 (д, J=6,50 Гц, 6H); 1,16 (с, 3H); 1,28 (с, 9H); 1,46-1,55 (розшир. м, 2H); 1,89-1,99 (м, 1H); 2,09-2,15 (розшир. д, 2H); 2,31-2,39 (розшир. т, 2H); 2,58 (д, J=7,25 Гц, 2H); 2,70-2,78 (розшир. д, 2H); 3,64 (с, 2H); 7,34 (д, J=7,15 Гц, 2H); 7,48 (д, J=8,15 Гц, 2H); 8,09-8,14 (м, 4H) Три обмінювані протони
32		540,23	у вигляді солі трет-бутиламіну PMR: (CDCl ₃ +CD ₃ OD; 500,13 МГц; δ м.д.) 0,97 (д, J=6,56 Гц, 6H); 1,26 (с, 9H); 1,29-1,36 (розшир. м, 2H); 1,41-1,58 (м, 6H); 2,00-2,09 (м, 1H); 2,11-2,18 (розшир. д, 2H); 2,21-2,29 (розшир. т, 2H); 2,71 (д, J=7,19 Гц, 2H); 2,74-2,81 (розшир. д, 2H); 3,31 (с, 3H); 3,36-3,40 (розшир. м, 2H); 3,59 (с, 2H); 7,39 (д, J=8,02 Гц, 1H); 7,47 (д, J=8,04 Гц, 2H); 8,02 (д, J=6,90 Гц, 1H); 8,10 (д, J=8,04 Гц, 2H); 8,21 (с, 1H) Три обмінювані протони
33		542,04	У вигляді солі калію : PMR: (CDCl ₃ +CD ₃ OD; 500,13 МГц; δ м.д.) 0,96 (д, J=6,60 Гц, 6H); 1,39-1,46 (розшир. т, 2H); 2,00-2,09 (м, 1H); 2,10-2,16 (розшир. д, 2H); 2,22-2,30 (розшир. т, 2H); 2,65-2,72 (д зливаються в м, 4H); 3,35 (с, 3H); 3,43 (с, 2H); 3,50-3,56 (м, 6H); 7,37 (д, J=7,95 Гц, 1H); 7,46 (д, J=8,05 Гц, 2H); 8,01 (дд, J1=7,90 Гц, J2=1,45 Гц, 1H); 8,09 (д, J=8,10 Гц, 2H); 8,20 (д, J=1,40 Гц, 1H)

№ Ін.	Структура	MS (ES+)	Дані ЯМР
34		574,21	у вигляді солі трет-бутиламіну PMR: (CDCl ₃ +CD ₃ OD+TFA; 400,13 МГц; δ м.д.) 0,96 (д, J=6,53 Гц, 6H); 1,41 (с, 9H); 1,86-1,98 (розшир. т, 2H); 1,98-2,10 (м, 1H); 2,13-2,20 (розшир. т, 2H); 2,50-2,58 (розшир. д, 2H); 2,71 (д, J=7,16 Гц, 2H); 3,06 (т, J=13,04 Гц, 2H); 3,60-3,67 (розшир. д, 2H); 4,02-4,09 (розшир. т, 2H); 4,33 (с, 2H); 6,78 (д, J=8,13 Гц, 2H); 6,95 (т, J=7,27 Гц, 1H); 7,21-7,27 (розшир. т, 2H); 7,41 (д, J=8,01 Гц, 1H); 7,56 (д, J=7,84 Гц, 2H); 8,00 (д, J=7,87 Гц, 1H); 8,16-8,22 (м, 3H) Три обмінювані протони
35		580,18	у вигляді солі трет-бутиламіну PMR: (CDCl ₃ +CD ₃ OD; 500,13 МГц; δ м.д.) 0,97 (д, J=6,55 Гц, 6H); 1,28 (с, 9H); 1,49-1,57 (розшир. т, 2H); 2,00-2,07 (м, 1H); 2,12-2,22 (м, 4H); 2,70 (д, J=7,15 Гц, 2H); 2,80-2,85 (розшир. д, 2H); 2,90 (с, 2H); 3,55 (с, 2H); 6,83 (т, J=7,40 Гц, 2H); 7,11-7,19 (м, 1H); 7,38 (д, J=8,00 Гц, 1H); 7,44 (д, J=8,00 Гц, 2H); 8,01 (дд, J1=7,90 Гц, J2=1,40 Гц, 1H); 8,07 (д, J=8,00 Гц, 2H); 8,20 (с, 1H) Три обмінювані протони
36		510,28	у вигляді солі трет-бутиламіну PMR: (CDCl ₃ +CD ₃ OD; 500,13 МГц; δ м.д.) 0,89 (д, J=6,65 Гц, 6H); 0,97 (д, J=6,60 Гц, 6H); 1,30 (с, 9H); 1,46 (д, J=5,85 Гц, 2H); 1,48-1,56 (м, 2H); 1,68-1,77 (м, 1H); 2,00-2,09 (м, 1H); 2,12-2,09 (розшир. д, 2H); 2,27-2,35 (розшир. т, 2H); 2,71 (д, J=7,20 Гц, 2H); 2,75-2,81 (розшир. д, 2H); 3,61 (с, 2H); 7,39 (д, J=8,00 Гц, 1H); 7,49 (д, J=8,15 Гц, 2H); 8,02 (дд, J1=7,95 Гц, J2=1,60 Гц, 1H); 8,11 (д, J=8,10 Гц, 2H); 8,21 (д, J=1,45 Гц, 1H) Три обмінювані протони
37		496,28	у вигляді солі трет-бутиламіну PMR: (CDCl ₃ +CD ₃ OD+TFA; 500,13 МГц; δ м.д.) 0,94 (д, J=6,80 Гц, 6H); 0,97 (д, J=6,60 Гц, 6H); 1,43 (с, 9H); 1,83-1,92 (м, 1H); 1,95-2,10 (м, 3H); 2,33 (д, J=14,25 Гц, 2H); 2,72 (д, J=7,20 Гц, 2H); 2,83-2,94 (розшир. т, 2H); 3,57-3,64 (розшир. д, 2H); 4,29 (с, 2H); 7,40 (д, J=8,00 Гц, 1H); 7,62-7,66 (розшир. д, 2H); 8,01 (дд, J1=7,95 Гц, J2=1,55 Гц, 1H); 8,20-8,24 (розшир. м, 3H) Три обмінювані протони

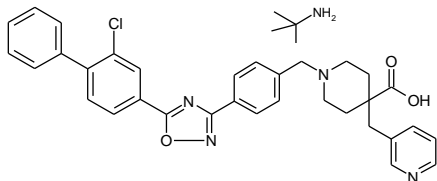
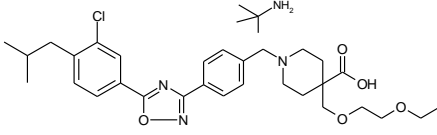
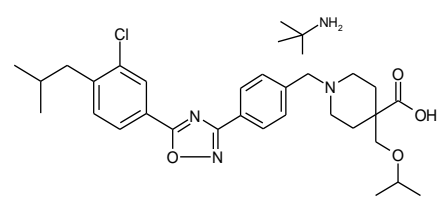
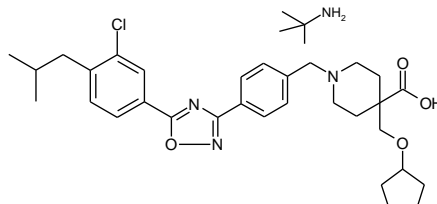
№ Ін.	Структура	MS (ES+)	Дані ЯМР
38		612,20	у вигляді солі трет-бутиламіну PMR: (CDCl ₃ +CD ₃ OD+TFA; 500,13 МГц; δ м.д.) 0,98 (д, J=6,60 Гц, 6H); 1,42 (с, 9H); 1,96-2,10 (м, 3H); 2,31 (д, J=14,50 Гц, 2H); 2,71 (д, J=7,20 Гц, 2H); 2,85 (т, J=12,25 Гц, 2H); 2,98 (с, 2H); 3,59-3,65 (розшир. д, 2H); 4,26 (с, 2H); 7,26-7,33 (м, 1H); 7,35-7,37 (розшир. з 1H); 7,38-7,44 (м, 2H); 7,51-7,56 (розшир. д, 3H); 8,02 (дд, J1=7,90 Гц, J2=1,25 Гц, 1H); 8,20-8,25 (розшир. д, 3H) Три обмінювані протони
39		534,14	у вигляді солі трет-бутиламіну PMR: (CDCl ₃ +CD ₃ OD; 500,13 МГц; δ м.д.) 0,97 (д, J=6,60 Гц, 6H); 1,26 (с, 9H); 1,54-1,62 (розшир. т, 2H); 2,00-2,08 (м, 1H); 2,08-2,14 (розшир. д, 2H); 2,27-2,36 (розшир. т, 2H); 2,71 (д, J=7,25 Гц, 2H); 2,73-2,79 (розшир. д, 2H); 2,87 (с, 2H); 3,38 (с, 2H); 6,04 (д, J=3,05 Гц, 1H); 6,23-6,27 (м, 1H); 7,27 (д, J=0,95 Гц, 1H); 7,38 (д, J=7,95 Гц, 1H); 7,47 (д, J=8,10 Гц, 2H); 8,02 (дд, J1=7,95 Гц, J2=1,55 Гц, 1H); 8,09 (д, J=8,15 Гц, 2H), 8,21 (д, J=1,30 Гц, 1H) Три обмінювані протони
40		545,13	у вигляді солі трет-бутиламіну PMR: (CDCl ₃ +CD ₃ OD; 500,13 МГц; δ м.д.) 0,97 (д, J=6,50 Гц, 6H); 1,27 (с, 9H); 1,54-1,62 (розшир. т, 2H); 2,00-2,08 (м, 1H); 2,08-2,14 (розшир. д, 2H); 2,29-2,38 (розшир. т, 2H); 2,70 (д, J=7,25 Гц, 2H); 2,75-2,83 (розшир. д, 2H); 3,00 (с, 2H); 3,61 (с, 2H); 7,14-7,19 (м, 1H); 7,23 (д, J=7,80 Гц, 1H); 7,38 (д, J=7,95 Гц, 1H); 7,46 (д, J=8,10 Гц, 2H); 7,62 (дт, J1=7,75 Hz, J2=1,45 Гц, 1H); 8,01 (дд, J1=7,85 Гц, J2=1,30 Гц, 1H); 8,09 (д, J=8,15 Гц, 2H), 8,20-8,22 (розшир. з 1H); 8,39-8,42 (розшир. д, 1H) Три обмінювані протони
41		604,12	у вигляді солі трет-бутиламіну PMR: (CDCl ₃ +CD ₃ OD; 500,13 МГц; δ м.д.) 0,97 (д, J=6,60 Гц, 6H); 1,28 (с, 9H); 1,56-1,66 (розшир. м, 2H); 2,00-2,10 (м, 3H); 2,16-2,23 (розшир. д, 2H); 2,29-2,37 (розшир. т, 2H); 2,71 (д, J=7,25 Гц, 2H); 2,74-2,82 (розшир. д, 2H); 3,61 (с, 2H); 3,83 (с, 3H); 4,08 (т, J=7,65 Гц, 2H); 6,84-6,92 (м, 4H); 7,38 (д, J=7,95 Гц, 1H); 7,48 (д, J=8,05 Гц, 2H); 8,01 (дд, J1=7,90 Гц, J2=1,10 Гц, 1H); 8,10 (д, J=8,05 Гц, 2H); 8,20 (д, J=1,00 Гц, 1H) Три обмінювані протони

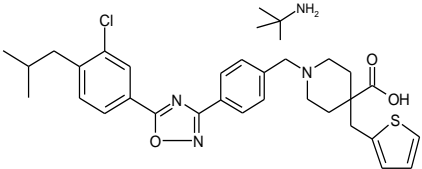
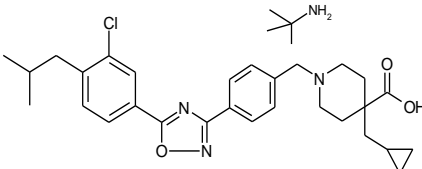
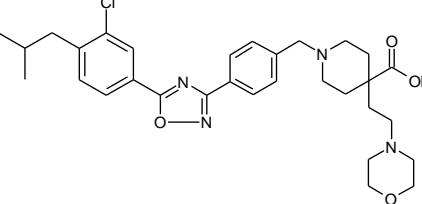
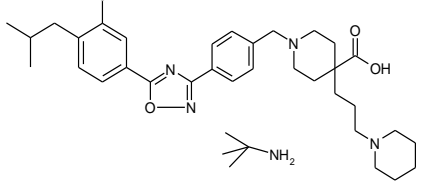
№ Ін.	Структура	MS (ES+)	Дані ЯМР
42		545,16	у вигляді солі трет-бутиламіну PMR: (піридин-d ₅ ; 500,13 МГц; δ м.д.) 0,90 (д, J=6,60 Гц, 6H); 1,23 (с, 9H); 1,72-1,81 (м, 2H); 1,92-2,02 (м, 1H); 2,39-2,51 (розшир. м, 4H); 2,62 (д, J=7,25 Гц, 2H); 2,81-2,89 (розшир. м, 2H); 3,05 (с, 2H); 3,53 (с, 2H); 7,17-7,21 (м, 1H); 7,36 (д, J=7,95 Гц, 1H); 7,64 (д, J=8,05 Гц, 2H); 7,67-7,70 (розшир. д, 1H); 8,08 (дд, J ₁ =7,95 Гц, J ₂ =1,65 Гц, 1H); 8,32 (д, J=1,60 Гц, 1H); 8,40 (д, J=8,05 Гц, 2H); 8,61-8,64 (розшир. м, 1H); 8,82-8,85 (розшир. д, 1H) Три обмінювані протони
43		545,14	у вигляді солі трет-бутиламіну PMR: (піридин-d ₅ ; 500,13 МГц; δ м.д.) 0,90 (д, J=6,65 Гц, 6H); 1,21 (с, 9H); 1,72-1,81 (м, 2H); 1,92-2,02 (м, 1H); 2,39-2,47 (розшир. д, 2H); 2,49 (т, J=11,10 Гц, 2H); 2,62 (д, J=7,25 Гц, 2H); 2,82-2,89 (розшир. м, 2H); 3,04 (с, 2H); 3,54 (с, 2H); 7,32 (д, J=5,80 Гц, 2H); 7,37 (д, J=8,00 Гц, 1H); 7,65 (д, J=8,05 Гц, 2H); 8,08 (дд, J ₁ =7,85 Гц, J ₂ =1,50 Гц, 1H); 8,32 (д, J=1,45 Гц, 1H); 8,40 (д, J=8,00 Гц, 2H); 8,67 (д, J=5,70 Гц, 2H); Три обмінювані протони
44		470,11	у вигляді солі трет-бутиламіну PMR: (CDCl ₃ +CD ₃ OD; 500,13 МГц; δ м.д.) 1,18 (с, 3H); 1,26 (с, 9H); 1,45 (д, J=6,05 Гц, 6H); 1,47-1,53 (розшир. м, 2H); 2,09-2,16 (розшир. д, 2H); 2,27-2,36 (розшир. т, 2H); 2,68-2,76 (розшир. д, 2H); 3,60 (с, 2H); 4,74 (quintet, J=6,10 Гц, 1H); 7,09 (д, J=8,80 Гц, 1H); 7,47 (д, J=8,10 Гц, 2H); 8,06-8,12 (м, 3H); 8,23 (д, J=2,00 Гц, 1H); Три обмінювані протони
45		468,11	у вигляді солі трет-бутиламіну PMR: (CDCl ₃ +CD ₃ OD; 500,13 МГц; δ м.д.) 1,16 (с, 3H); 1,28 (с, 9H); 1,46-1,54 (м, 2H); 1,54 (с, 9H); 2,08-2,16 (розшир. д, 2H); 2,30-2,38 (розшир. т, 2H); 2,70-2,77 (розшир. з 2H); 3,63 (с, 2H); 7,49 (д, J=8,15 Гц, 2H); 7,63 (д, J=8,35 Гц, 1H); 8,02 (дд, J ₁ =8,30 Гц, J ₂ =1,75 Гц, 1H); 8,11 (д, J=8,05 Гц, 2H); 8,19 (д, J=1,80 Гц, 1H) Три обмінювані протони

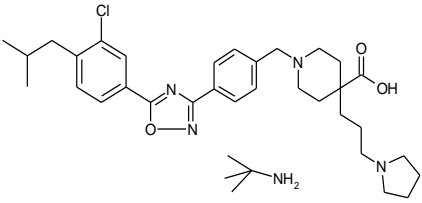
№ Ін.	Структура	MS (ES+)	Дані ЯМР
46		454,12	у вигляді солі трет-бутиламіну PMR: (CDCl ₃ +CD ₃ OD; 200,13 МГц; δ м.д.) 1,02 (т, J=7,26 Гц, 3H); 1,17 (с, 3H); 1,27 (с, 9H); 1,40-1,58 (розшир. м, 2H); 1,61-1,81 (м, 2H); 2,03-2,19 (розшир. д, 2H); 2,23-2,40 (розшир. т, 2H); 2,62-2,87 (розшир. м, 4H); 3,61 (с, 2H); 7,42 (д, J=8,08 Гц, 1H); 7,48 (д, J=8,26 Гц, 2H); 8,02 (д, J1=7,94 Гц J2=1,72 Гц, 1H); 8,10 (д, J=8,20 Гц, 2H); 8,20 (д, J=1,68 Гц, 1H) Три обмінювані протони
47		544,15	у вигляді солі трет-бутиламіну PMR: (CDCl ₃ +CD ₃ OD+D ₂ O; 200,13 МГц; δ м.д.) 1,29 (с, 9H); 1,45 (д, J=6,02 Гц, 6H); 1,50-1,63 (розшир. д, 2H); 2,06-2,21 (розшир. д, 2H); 2,28-2,44 (розшир. т, 2H); 2,63-2,79 (розшир. д, 2H); 3,35 (с, 3H); 3,44-3,62 (два синглети зливаються в триплет, 8H); 4,73 (септет, J=6,08 Гц, 1H); 7,08 (д, J=8,84 Гц, 1H); 7,48 (д, J=8,16 Гц, 2H); 8,02-8,13 (м, 3H); 8,22 (д, J=2,10 Гц, 1H); Три обмінювані протони
48		484,16	у вигляді солі трет-бутиламіну PMR: (CDCl ₃ +CD ₃ OD; 200,13 МГц; δ м.д.) 0,85 (т, J=7,32 Гц, 3H); 1,26 (с, 9H); 1,43 (д, J=6,02 Гц, 6H); 1,49-1,61 (м, 4H); 2,03-2,20 (розшир. д, 2H); 2,20-2,36 (розшир. т, 2H); 2,70-2,86 (розшир. д, 2H); 3,60 (с, 2H); 4,74 (пентет, J=5,92 Гц, 1H); 7,09 (д, J=8,74 Гц, 1H); 7,47 (д, J=8,16 Гц, 2H); 8,03-8,13 (м, 3H); 8,23 (д, J=2,10 Гц, 1H) Три обмінювані протони
49		496,12	у вигляді солі трет-бутиламіну PMR: (CDCl ₃ +CD ₃ OD; 200,13 МГц; δ м.д.) 1,26 (с, 9H); 1,45 (д, J=6,04 Гц, 6H); 1,49-1,62 (розшир. д, 2H); 2,03-2,18 (розшир. д, 2H); 2,23-2,39 (розшир. м, 4H); 2,71-2,83 (розшир. м, 2H); 3,62 (с, 2H); 4,72 (пентет, J=6,10 Гц, 1H); 4,95-5,01 (розшир. з 1H); 5,01-5,10 (розшир. д, 1H); 5,66-5,90 (м, 1H); 7,06 (д, J=8,90 Гц, 1H); 7,48 (д, J=8,24 Гц, 2H); 8,01-8,13 (м, 3H); 8,22 (д, J=2,14 Гц, 1H); Три обмінювані протони

№ Ін.	Структура	MS (ES+)	Дані ЯМР
50		565,12	у вигляді солі трет-бутиламіну PMR: (CDCl ₃ +CD ₃ OD; 200,13 МГц; δ м.д.) 1,28 (с, 9H); 1,50-1,69 (розшир. м, 2H); 2,01-2,18 (розшир. д, 2H); 2,23-2,42 (розшир. т, 2H); 2,73-2,87 (розшир. д, 2H); 3,00 (с, 2H); 3,61 (с, 2H); 7,12-7,27 (м, 2H); 7,42-7,53 (розшир. м, 7H); 7,55 (д, J=8,04 Гц, 1H); 7,63 (дт, J1=7,68 Гц, J2=1,82 Гц, 1H); 8,07-8,19 (м, 3H); 8,34 (д, J=1,64 Гц, 1H); 8,38-8,44 (розшир. д, 1H) Три обмінювані протони
51		594,12	у вигляді солі трет-бутиламіну PMR: (CDCl ₃ +CD ₃ OD+TFA; 500,13 МГц; δ м.д.) 1,42 (с, 9H); 1,84-1,94 (розшир. т, 2H); 2,33-2,40 (розшир. д, 2H); 2,87 (с, 2H); 2,94-3,02 (розшир. т, 2H); 3,57-3,63 (розшир. д, 2H); 3,80 (с, 3H); 4,30 (с, 3H); 6,83 (д, J=8,50 Гц, 2H); 7,01 (д, J=8,50 Гц, 2H); 7,44-7,50 (м, 1H); 7,50-7,54 (м, 3H); 7,56 (д, J=8,10 Гц, 2H); 7,60 (д, J=8,00 Гц, 1H); 8,17 (дд, J1=8,05 Гц, J2=1,40 Гц, 1H); 8,23 (д, J=8,15 Гц, 2H); 8,35 (д, J=1,40 Гц, 1H) Три обмінювані протони
52		582,08	у вигляді солі трет-бутиламіну PMR: (CDCl ₃ +CD ₃ OD; 400,13 МГц; δ м.д.) 1,18 (с, 9H); 1,42-1,52 (розшир. т, 2H); 1,98 (д, J=13,14 Гц, 2H); 2,18-2,28 (розшир. т, 2H); 2,68-2,78 (с зливаються в хв., 4H); 3,52 (с, 2H); 6,83 (т, J=8,61 Гц, 2H); 7,00-7,07 (м, 2H); 7,34-7,45 (м, 7H); 7,47 (д, J=8,01 Гц, 1H); 8,03 (д, J=7,99 Гц, 2H); 8,07 (д, J=8,58 Гц, 1H); 8,26 (с, 1H) Три обмінювані протони
53		600,12	у вигляді солі трет-бутиламіну PMR: (CDCl ₃ +CD ₃ OD +TFA; 400,13 МГц; δ м.д.) 1,25-1,55 (с зливаються в хв., 15H); 1,78-1,97 (м, 6H); 2,27 (д, J=14,32 Гц, 2H); 2,81-2,91 (с зливаються в хв., 4H); 3,07-3,16 (розшир. т, 1H); 3,49-3,56 (розшир. д, 2H); 3,77 (с, 3H); 4,23 (с, 2H); 6,79 (д, J=8,37 Гц, 2H); 7,48 (д, J=8,17 Гц, 1H); 7,54 (д, J=8,03 Гц, 2H); 8,05 (д, J=8,03 Гц, 1H); 8,19-8,25 (із зливаються в д, 3H) Два протони зливаються між 6,94-7,03. Три обмінювані протони

№ Ін.	Структура	MS (ES+)	Дані ЯМР
54		508,07	у вигляді солі трет-бутиламіну PMR: (Піридин-d5; 400,13 МГц; δ м.д.) 1,01 (т, J=7,38 Гц, 3H); 1,17 (с, 9H); 1,27-1,43 (розшир. м, 5H); 1,60-1,71 (розшир. м, 3H) 1,71-1,80 (розшир. м, 5H); 1,80-1,86 (розшир. д, 2H); 2,42-2,52 (розшир. т, 2H); 2,78-2,87 (розшир. д, 2H); 3,03-3,12 (розшир. т, 1H); 3,53 (с, 2H); 7,47 (д, J=8,13 Гц, 1H); 7,65 (д, J=7,92 Гц, 2H); 8,14 (д, J=8,10 Гц, 1H); 8,32 (с, 1H); 8,39 (д, J=8,00 Гц, 2H) Три обмінювані протони
55		564,12	у вигляді солі трет-бутиламіну PMR: (CDCl3+CD3OD; 500,13 МГц; δ м.д.) 1,26 (с, 9H); 1,53-1,61 (розшир. т, 2H); 2,05-2,12 (розшир. д, 2H); 2,22-2,29 (розшир. т, 2H); 2,76-2,83 (розшир. д, 2H); 2,84 (с, 2H); 3,58 (с, 2H); 7,13-7,20 (м, 3H); 7,20-7,25 (м, 2H); 7,43-7,53 (м, 7H); 7,56 (д, J=8,00 Гц, 1H); 8,11 (д, J=8,05 Гц, 2H); 8,16 (дд, J1=7,95 Гц, J2=1,45 Гц, 1H); 8,34 (д, J=1,30 Гц, 1H) Три обмінювані протони
56		571,15	у вигляді солі трет-бутиламіну PMR: (піридин-d5; 400,13 МГц; δ м.д.) 1,18 (с, 9H); 1,27-1,40 (розшир. м, 5H); 1,63-1,71 (розшир. д, 1H); 1,71-1,87 (розшир. м, 4H); 1,91-2,12 (розшир. т, 2H); 2,48-2,58 (розшир. т, 4H); 2,82-2,92 (розшир. д, 2H); 3,03-3,12 (розшир. т, 1H); 3,39 (с, 2H); 3,53 (с, 2H); 7,04-7,10 (м, 1H); 7,35 (д, J=7,71 Гц, 1H); 7,47 (д, J=8,17 Гц, 1H); 7,52 (т, J=7,63 Гц, 1H); 7,62 (д, J=7,95 Гц, 2H); 8,15 (д, J=7,19 Гц, 1H); 8,32 (д, J=1,12 Гц, 1H); 8,37 (д, J=8,00 Гц, 2H); 8,65 (д, J=3,80 Гц, 1H) Три обмінювані протони
57		500,12	у вигляді солі трет-бутиламіну PMR: (CDCl3+CD3OD; 400,13 МГц; δ м.д.) 1,26 (с, 9H); 1,45 (д, J=6,00 Гц, 6H); 1,53-1,61 (м, 2H); 2,10-2,17 (розшир. д, 2H); 2,35 (т, J=10,90 Гц, 2H); 2,72-2,81 (розшир. д, 2H); 3,31 (с, 3H); 3,40 (с, 2H); 3,62 (с, 2H); 4,75 (септет, J=6,10 Гц, 1H); 7,10 (д, J=8,85 Гц, 1H); 7,48 (д, J=8,20 Гц, 2H); 8,06- 8,12 (м, 3H); 8,23 (д, J=1,95 Гц, 1H) Три обмінювані протони

№ Ін.	Структура	MS (ES+)	Дані ЯМР
58		565,11	у вигляді солі трет-бутиламіну PMR: (піридин-d5; 500,13 МГц; δ м.д.) 1,15 (с, 9H); 1,77 (т, J=10,85 Гц, 2H); 2,40-2,47 (розшир. м, 4H); 2,84-2,87 (розшир. д, 2H); 3,04 (с, 2H); 3,53 (с, 2H); 7,18-7,20 (розшир. м, 1H); 7,45-7,60 (розшир. м, 6H); 7,64-7,68 (розшир. м, 3H); 8,20 (дд, J1=7,95 Гц, J2= 1,7 Гц, 1H); 8,41-8,45 (розшир. м, 3H); 8,63 (дд, J1=4,75 Гц, J2= 1,55 Гц, 1H); 8,83 (д, J=1,75 Гц, 1H) Три обмінювані протони
59		556,18	у вигляді солі трет-бутиламіну PMR: (CDCl3+CD3OD; 500,13 МГц; δ м.д.) 0,97 (д, J=6,60 Гц, 6H); 1,19 (т, J=7,05 Гц, 3H); 1,29 (с, 9H); 1,53-1,62 (розшир. т, 2H); 2,00-2,10 (м, 1H); 2,10-2,16 (розшир. д, 2H); 2,36 (т, J=10,85 Гц, 2H); 2,71 (д, J=7,25 Гц, 2H); 2,73-2,80 (розшир. д, 2H); 3,48 (с, 2H); 3,53 (q, J=7,05 Гц, 2H); 3,55-3,58 (розшир. з 4H); 3,62 (с, 2H); 7,39 (д, J=8,00 Гц, 1H); 7,49 (д, J=8,05 Гц, 2H); 8,02 (д, J=7,95 Гц, 1H); 8,10 (д, J=8,10 Гц, 2H); 8,21 (д, J=1,10 Гц, 1H) Три обмінювані протони
60		526,18	у вигляді солі трет-бутиламіну PMR: (CDCl3+CD3OD; 400,13 МГц; δ м.д.) 0,97 (д, J=6,64 Гц, 6H); 1,10 (д, J=6,08 Гц, 6H); 1,27 (с, 9H); 1,56-1,66 (розшир. м, 2H); 1,99-2,08 (м, 1H); 2,07-2,14 (розшир. д, 2H); 2,30-2,39 (розшир. т, 2H); 2,71 (д, J=7,20 Гц, 2H); 2,73-2,80 (розшир. д, 2H); 3,38 (пентет, J=1,64 Гц, 1H); 3,44 (с, 2H); 3,61 (с, 2H); 7,38 (д, J=8,00 Гц, 1H); 7,48 (д, J=8,24 Гц, 2H); 8,02 (дд, J1=7,92 Гц, J2=1,72 Гц, 1H); 8,10 (д, J=8,24 Гц, 2H); 8,21 (д, J=1,68 Гц, 1H) Три обмінювані протони
61		552,17	у вигляді солі трет-бутиламіну PMR: (CDCl3+CD3OD; 500,13 МГц; δ м.д.) 0,97 (д, J=6,60 Гц, 6H); 1,27 (с, 9H); 1,44-1,50 (розшир. м, 2H); 1,57-1,69 (розшир. м, 8H); 1,99-2,07 (м, 1H); 2,07-2,13 (розшир. д, 2H); 2,32-2,39 (розшир. т, 2H); 2,70 (д, J=7,20 Гц, 2H); 2,72-2,79 (розшир. м, 2H); 3,40 (с, 2H); 3,62 (с, 2H); 3,81-3,86 (розшир. м, 1H); 7,37 (д, J=8,00 Гц, 1H); 7,48 (д, J=8,20 Гц, 2H); 8,01 (дд, J1=7,95 Гц, J2=1,65 Гц, 1H); 8,10 (д, J=8,15 Гц, 2H); 8,21 (д, J=1,55 Гц, 1H) Три обмінювані протони

№ Ін.	Структура	MS (ES+)	Дані ЯМР
62		550,11	у вигляді солі трет-бутиламіну PMR: (CDCl ₃ +CD ₃ OD; 500,13 МГц; δ м.д.) 0,97 (д, J=6,60 Гц, 6H); 1,28 (с, 9H); 1,56-1,64 (розшир. м, 2H); 2,05 (септет, J=6,75 Гц, 1H); 2,09-2,16 (розшир. д, 2H); 2,33-2,42 (розшир. т, 2H); 2,71 (д, J=7,25 Гц, 2H); 2,75-2,82 (розшир. д, 2H); 3,14 (с, 2H); 3,62 (с, 2H); 6,81 (д, J=3,35 Гц, 1H); 6,89 (т, J=3,65 Гц, 1H); 7,10 (д, J=5,25 Гц, 1H); 7,39 (д, J=8,00 Гц, 1H); 7,48 (д, J=8,10 Гц, 2H); 8,02 (дд, J1=7,95 Гц, J2=1,45 Гц, 1H); 8,10 (д, J=8,05 Гц, 2H); 8,20 (д, J=1,30 Гц, 1H) Три обмінювані протони
63		508,18	у вигляді солі трет-бутиламіну PMR: (CDCl ₃ +CD ₃ OD; 500,13 МГц; δ м.д.) 0,01-0,06 (розшир. м, 2H); 0,38-0,44 (розшир. м, 2H); 0,64-0,73 (розшир. м, 1H); 0,97 (д, J=6,65 Гц, 6H); 1,28 (с, 9H); 1,44 (д, J=6,70 Гц, 2H); 1,53-1,62 (розшир. т, 2H); 2,05 (септет, J= 6,85 Гц, 1H); 2,17-2,24 (розшир. д, 2H); 2,27-2,37 (розшир. т, 2H); 2,71 (д, J=7,20 Гц, 2H); 2,78-2,85 (розшир. д, 2H); 3,63 (с, 2H); 7,40 (д, J=6,50 Гц, 1H); 7,49 (д, J=8,15 Гц, 2H); 8,02 (дд, J1=7,90 Гц, J2=1,65 Гц, 1H); 8,10 (д, J=8,10 Гц, 2H); 8,20 (д, J=1,60 Гц, 1H) Три обмінювані протони
64		567,16	як вільна форма PMR: (CDCl ₃ +CD ₃ OD+D ₂ O; 500,13 МГц; δ м.д.) 0,97 (д, J=6,65 Гц, 6H); 1,45-1,53 (розшир. дт, 2H); 1,77 (т, J=7,35 Гц, 2H); 2,04 (септет, J=6,75 Гц, 1H); 2,10-2,16 (розшир. д, 2H); 2,27 (т, J=10,70 Гц, 2H); 2,61 (т, J=7,30 Гц, 2H); 2,66-2,75 (розшир. d merged з m, 8H); 3,57 (с, 2H); 3,74-3,80 (розшир. т, 4H); 7,36 (д, J=8,00 Гц, 1H); 7,46 (д, J=8,05 Гц, 2H); 8,01 (дд, J1=7,94 Гц, J2=1,55 Гц, 1H); 8,10 (д, J=8,15 Гц, 2H); 8,21 (д, J=1,55 Гц, 1H) Один обмінюваний протон
65		579,18	у вигляді солі трет-бутиламіну PMR: (CDCl ₃ ; 400,13 МГц; δ м.д.) 0,96 (д, J=6,64 Гц, 6H); 1,21 (с, 9H); 1,32-1,43 (розшир. м, 4H); 1,60-1,76 (розшир. м, 8H); 2,04 (септет, J=6,84 Гц, 1H); 2,14-2,24 (розшир. м, 8H); 2,61-2,68 (розшир. м, 2H); 2,70 (д, J=7,20 Гц, 2H); 2,72-2,79 (розшир. м, 2H); 3,58 (с, 2H); 7,36 (д, J=8,00 Гц, 1H); 7,44 (д, J=8,24 Гц, 2H); 8,01 (дд, J1=7,96 Гц, J2=1,76 Гц, 1H); 8,08 (д, J=8,28 Гц, 2H); 8,20 (д, J=1,72 Гц, 1H) Три обмінювані протони

№ Ін.	Структура	MS (ES+)	Дані ЯМР
66		565,23	у вигляді солі трет-бутиламіну PMR: (CDCl ₃ ; 400,13 МГц; δ м.д.) 0,96 (д, J=6,64 Гц, 6H); 1,20 (с, 9H); 1,30-1,41 (розшир. м, 4H); 1,59-1,70 (розшир. м, 2H); 1,83-1,91 (розшир. з 6H); 1,98-2,09 (м, 1H); 2,09-2,20 (розшир. м, 6H); 2,70 (д, J=7,20 Гц, 2H); 2,71-2,83 (м, 4H); 3,57 (с, 2H); 7,36 (д, J=8,00 Гц, 1H); 7,43 (д, J=8,20 Гц, 2H); 8,01 (дд, J ₁ =7,92 Гц, J ₂ =1,68 Гц, 1H); 8,07 (д, J=8,20 Гц, 2H); 8,21 (д, J=1,64 Гц, 1H) Три обмінювані протони

Біологічна активність

Деякі з репрезентативних сполук запропонованих даним винаходом досліджують щодо їх ефективності *in vitro* і *in vivo*, як розглянуто нижче.

а) Аналіз зв'язування ³⁵S-GTPγS

Зв'язування GTP-γ-³⁵S здійснюють з використанням 5 мкг білку клітинних мембран, суспендованих в 50 мМ трис-НCl, pH 7,5, що містить 10 мМ MgCl₂, 100 мМ NaCl і 10 мМ GDP. Радіоактивний ліганд є 0,025 нМ [³⁵S] GTP-γ-S, і неспецифічне зв'язування визначають у присутності 10 мМ нерадіоактивного GTP-γ-S. Агоністи S1P рецепторів можуть розрізнятися при аналізі зв'язування [³⁵S]GTP-γ-S. Агоністи S1P і рецепторів підвищують специфічне зв'язування, тоді як зворотні агоністи зменшують його. Максимальне стимулювання, яке оцінюється за допомогою S1P, розглядають як еталон для визначення повного або часткового агонізму і для обчислення власної активності (i.e.) сполук.

Типові результати, показані в таблиці 1a, показують, що сполуки запропоновані даним винаходом здатні активувати S1P1 рецептори з сильнодією, подібною до аналогічного параметру самого S1P (тобто за повної власної активності і у наномолярних концентраціях) без значної дії на S1P2 і S1P3 рецептори.

Таблиця 1b приводить зведення половинних максимальних ефективних концентрацій (EC₅₀) для прикладів даної заявки.

Крім того, автори осаджують аналіз зв'язування на клітинах HEK293-EDG-1 на цих мембранах з використанням [3H]дигідроS1P. За допомогою аналізу Скатчарда автори ідентифікують один сайт зв'язування для [3H]дигідроS1P. Як S1P, так і дигідроS1P (біологічний метаболіт S1P) конкурують з [3H]дигідроS1P на трансфікованих клітинах HEK293 при IC₅₀ близькій до 5нМ і за максимальної місткості зв'язування B_{max} 13 пмоль/міліграм білку.

б) Оцінка лімфопенії

Лімфопенію оцінюють *in vivo*. Експерименти здійснюють на непідгодовуваних/підгодовуваних хатніх мишах і/або на щурах Sprague Dawley, щурах Wistar, собаках Бігль, мавпах *Cynomolgus*. Сполуки вводять перорально в суспензії в 0,5-1% карбоксиметилцелюлози у воді (мас./об'єм). Відбирають кров у анестезованих/неанестезованих тварин (4% ізофлуран), і зразки збирають в вакуумні пробірки, що містять EDTA, від 1 години 30 хвилин до 72 годин після введення для визначення лімфопенії.

Після 10 хвилин перемішування, клітини рахують з використанням рахункової камери ABC Vet (Scil vet animal Care) для гризунів і собак або гематологічного аналізатора ADVIA 120 для мавп. Фармакодинамічну дію вимірюють за допомогою зменшення кількості циркулюючих лімфоцитів при лікуванні досліджуваною речовиною в порівнянні з гематологічними параметрами контрольних тварин або в порівнянні з цими ж тваринами перед дозуванням.

с) Оцінка активності на виживаність при блокаді hERG

Клітини HEK293 стабільно трансфікуються геном hERG рецептора людини. Аналізи зв'язування здійснюють з використанням 5 мкг клітинних мембран, які експресують канал hERG, повторно суспендованих в 10 мМ Нерес pH 7,4, 135 мМ NaCl, 60 мМ калію DL -аспарагінової кислоти, 1 мМ EGTA, 0,8 мМ MgCl₂, 10 мМ (D+) глюкози, 0,01% BSA, з кінцевим об'ємом 200 мкл. Для зв'язування [³H] Dofetilide, об'єм інкубації складає 200 мкл і інкубацію здійснюють 60 хвилин за кімнатної температури і з безперервним перемішуванням. Неспецифічне зв'язування оцінюють у присутності 1 мМ астемізолу. Реакцію зупиняють за допомогою фільтрування через 1,2 мкм фільтри Dugapore BV, заздалегідь просочені в 3% поліетиленіміні, 10 хвилин за

кімнатної температури. Фільтри промивають 2 рази 250 мкл 25 мМ буфера Трис-НСІ рН 7,4 на льоду. Радіоактивність, зв'язану на фільтрі, вимірюють в рідинному лічильнику сцинтиляцій за допомогою 50 мкл сцинтиляційної рідини. [³H] Dofetilide використовують при концентраціях в діапазоні 5 нМ.

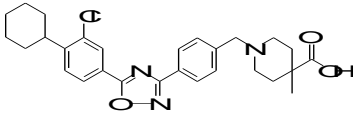
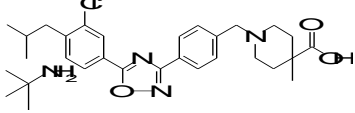
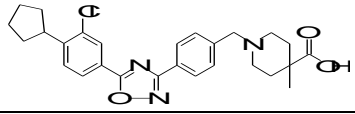
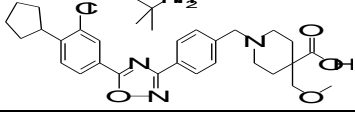
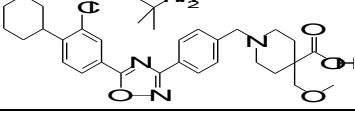
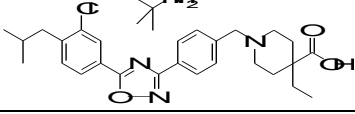
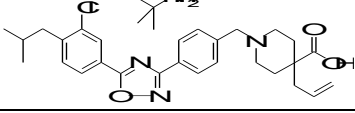
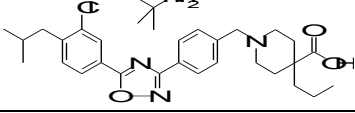
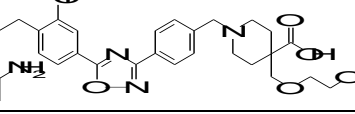
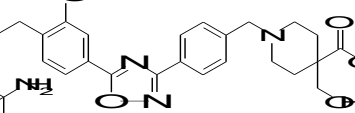
Зв'язування hERG, досліджуване за допомогою використання [³H] Dofetilide, дає B_{max} = 3,09 пмоль/міліграма білку і K_d = 4,24 нМ.

Зв'язування на клітинних мембранах HEK293 дикого типу не детектується.

Таблиці 1 (таблиця 1a і 1b) і 2 показують результати досліджень *in vitro* і *in vivo* деяких репрезентативних сполук запропонованих даним винаходом.

Таблиця 1: оцінка *in vitro*

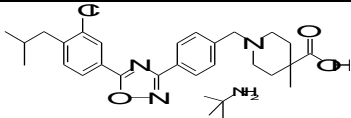
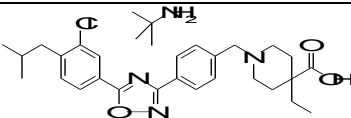
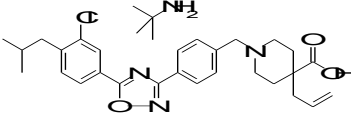
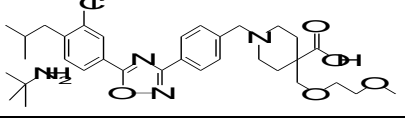
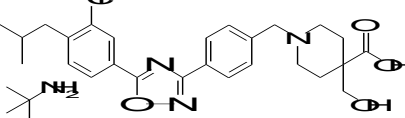
Таблиця 1a:

№ Ін.	Структура	EC ₅₀ (нМ)			hERG (Dofetilide) K _i (мкМ)
		EDG1	EDG3	EDG5	
1		<1	>1000	>1000	>10
2		<1	-	-	>10
7		<1	581	>1000	>10
9		<1	>1000	>1000	>10
10		<1	610	-	>10
11		<1	198	>1000	>10
12		<1	>1000	>1000	>10
13		<1	>1000	>1000	>10
14		<1	>1000	>1000	>10
15		<1	>1000	>1000	>10

Таблиця 1b:

Пр	EDG1 EC ₅₀	Пр	EDG1 EC ₅₀	Пр	EDG1 EC ₅₀	Пр	EDG1 EC ₅₀	Пр	EDG1 EC ₅₀
1	<1	2	<1	4	<1	5	<1	6	<1
7	<1	8	<1	9	<1	10	<1	11	<1
12	<1	13	<1	14	<1	15	<1	16	<1
17	<1	18	<1	19	<1	20	<1	21	<1
22	<1	23	<10	24	<10	25	<1	26	<1
27	<1	28	<1	29	<1	30	<1	31	<10
32	<1	33	<1	34	<1	35	<1	36	<10
37	<1	38	<10	39	<10	40	<1	41	<1
42	<1	43	<1	44	<10	45	<10	46	<1
47	<1	48	<10	49	<1	50	<1	51	<1
52	<1	53	<1	54	<1	55	<1	56	<1
57	<10	58	<1	59	<1	60	<1	61	<1
62	<1	63	<1	64	<10	65	<10	66	<10

Таблиця 2: оцінка in vivo

№ Ін.	Структура	Лімфопенія у щурів % лімфопенії за цієї дози через 24 години	Види
2		76% (0,3 міліграм/кг)	SD F
11		75% (0,3 міліграм/кг)	W F
12		66% (0,3 міліграм/кг)	W F
14		72% (0,3 міліграм/кг)	W M
15		69% (0,3mpk)	SD F

W: Wistar SD : Sprague - Dawley M : самці F : самиці

Результати, приведені вище, показують, що сполуки запропоновані даним винаходом є агоністами S1P і мають високу спорідненість до EDG1 рецепторів людини ($EC_{50} \leq$ приблизно 2 нМ). Більш прийнятні сполуки запропоновані даним винаходом мають EC_{50} менше ніж 1 нМ. Сполуки запропоновані даним винаходом мають приблизно 500-разову селективність у відношенні до рецепторів EDG1 в порівнянні з EDG3 рецепторами. Крім того, сполуки запропоновані даним винаходом мають приблизно 400-разову селективність у відношенні до EDG1 рецепторів в порівнянні з каналом hERG і, отже, як очікується, повинні демонструвати кращий профіль побічних дій.

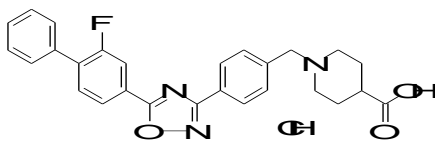
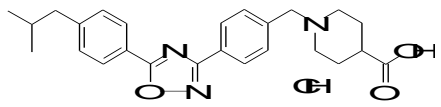
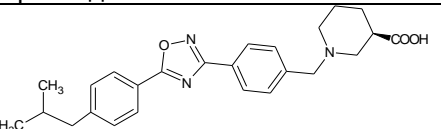
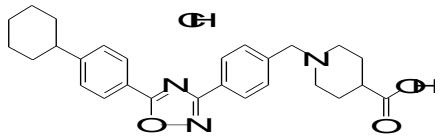
Кращі сполуки запропоновані даним винаходом, як виявлено, демонструють лімфопенічну активність in vivo, коли вводяться перорально тваринним моделям. Більш бажано, сполуки запропоновані даним винаходом демонструють лімфопенічну активність більше 50% через 8

годин і не зв'язують канал hERG навіть при концентрації, що досягає 5 мкМ.

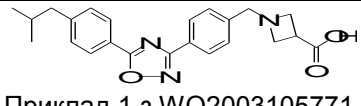
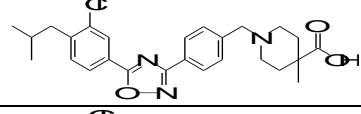
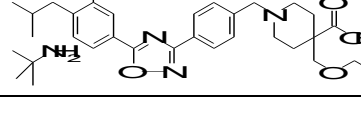
Найкраще, коли сполуки запропоновані даним винаходом, які мають EC_{50} менше ніж 1 нМ, мають >1000 - разову селективність у відношенні EDG1 рецептора в порівнянні з EDG3, демонструють лімфопенічну активність in vivo більше 50% через 24 години і не зв'язуються з hERG навіть у концентрації, яка досягає 10 мкМ.

Порівняльні приклади:

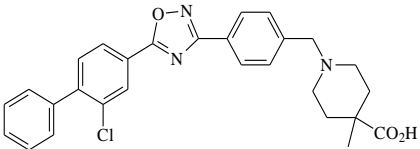
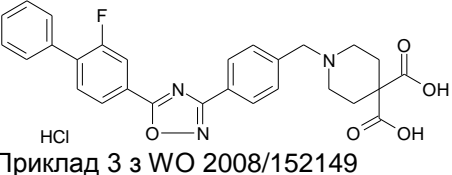
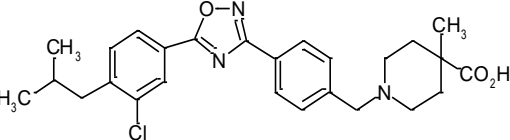
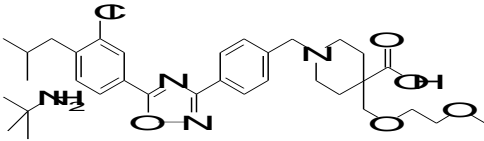
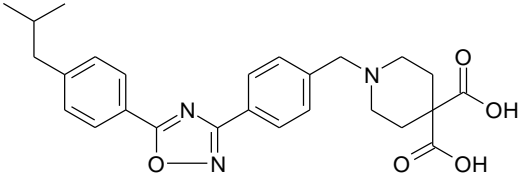
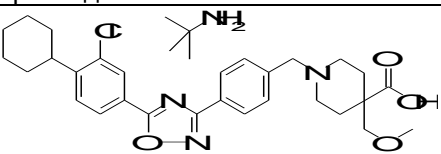
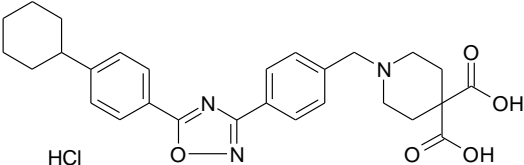
Таблиця нижче показує, що монозаміщені карбоксилатні похідні з WO2008/152149 мають погану активність in vitro як агоністи для EDG1 рецептора людини і є неефективними при індукції лімфопенії в моделі щурів.

	Порівнювані сполуки	EDG1 EC_{50} (нМ)	Лімфопенія у щурів % лімфопенії при 1 міліграм/кг/пероральна доза	
			8 годин	24 година
1	 Приклад XXVIII з WO2008/152149	11,7-19,8	18%	-54%
2	 Приклад XXXI з WO2008/152149	57,2	-25%	-101%
3	 Приклад XII з WO2008/152149	56,6	-24%	-58%
4	 Приклад XXXVI з WO2008/152149	13,9	2%	-57%

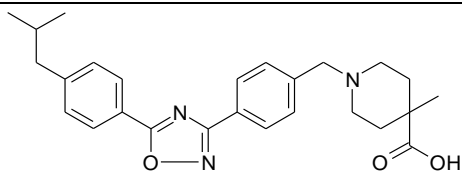
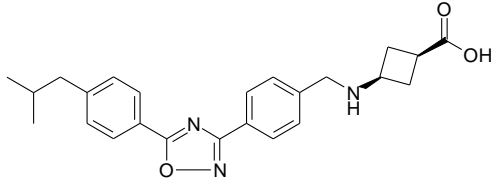
Крім того, кращі сполуки запропоновані даним винаходом демонструють також високу біологічну доступність. Порівняння із сполукою з WO2003105771 показане в наведеній далі таблиці:

	Структура	Фармакокінетичні параметри для хатніх мишей після перорального введення (1 міліграм/кг перорально) (n=4)	
		C_{max} (нг/мл)	AUC(0-48 год.) (нг/мл·годину)
Порівнювані сполуки 5	 Приклад 1 з WO2003105771	495	4530
Приклад 3		798	13111
Приклад 14		843	9241

Зі значень ED₅₀ in vivo, нижче, видно, що репрезентативні дизаміщені монокарбоксилатні похідні запропоновані даним винаходом демонструють кращу лімфопенічну активність in vivo в порівнянні з тими дикарбоксилатними аналогами, описаними в WO 2008/152149, які їм відповідають:

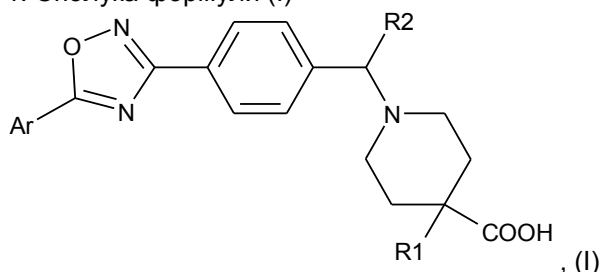
		ED ₅₀ (EDG1) (на мишах)
Приклад 8		0,1 міліграм/кг
Порівняльний приклад 6	 HCl Приклад 3 з WO 2008/152149	0,4 міліграм/кг
Приклад 3		0,2 міліграм/кг
Приклад 14		0,2 міліграм/кг
Порівняльний приклад 7	 Приклад 1 з WO 2008/152149	1,8 міліграм/кг
Приклад 10		міліграм/кг
Порівняльний приклад 8	 HCl Приклад 37 з WO 2008/152149	10 міліграм/кг

Сполуки запропоновані даним винаходом показують кращий профіль активності in vivo в порівнянні з аналогами з WO 2007/132307, які їм відповідають, як показано нижче:

		ED ₅₀ (EDG1)
Сполука запропонована даним винаходом		40% при 1 міліграмі/кг
Порівняльний приклад 9	 Приклад 7 з WO 2007/132307	Неактивний при 1 міліграмі/кг

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

5 1. Сполука формули (I)



де:

Ag є арильною групою, необов'язково заміщеною однією або декількома ідентичними або різними групами, вибраними з-поміж галогену, алкілу, циклоалкілу, -О-алкілу, арилу, де алкіл, циклоалкіл, -О-алкіл, арил можуть бути додатково заміщені галогеном, OH, -О-алкілом, CN, NH₂, NH-алкілом, N(алкіл)₂ або алкілом;

R1 є -X-(Y)_n,

де

X вибирають з-поміж -алкілу-, -алкенілу-, -алкінілу-, -арилу-, -алкіларилу-, кожен з Y, ідентичний з іншими або відмінний від них, вибирають з-поміж H, OH, галогену, -О-алкілу, -О-алкіларилу, -О-алкіл-О-алкілу, -О-арилу, гетероарилу, -О-арил(О-алкілу), -О-циклоалкілу, -циклоалкілу, гетероциклілу;

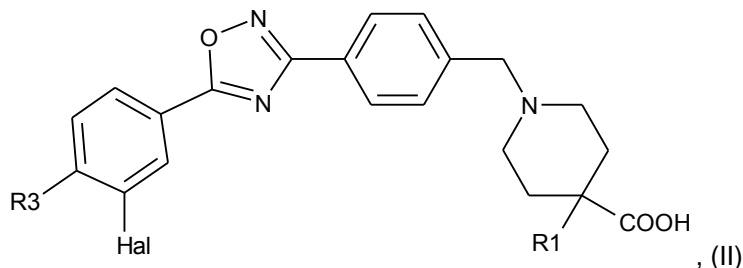
n дорівнює 1-3;

R2 вибирають з-поміж H, алкілу;

або один з її ізомерів, солей або складних ефірів.

2. Сполука за п. 1, де Ag є дизаміщеною фенільною групою.

3. Сполука за п. 1 або 2, яка має формулу (II):



де:

R1 є таким, як визначено в п. 1;

R3 вибирають з-поміж галогену, арилу, циклоалкілу, алкілу і -О-алкілу;

Hal є атомом галогену.

4. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де R1 вибирають з-поміж:

метилу, етилу, н-пропілу, ізопропілу, н-бутилу, ізобутилу, вторинного бутилу, третинного бутилу, н-пентилу, ізопентилу, н-гексилу, ізогексилу, гідроксиметилу, гідроксіетилу, гідроксипропілу, метоксиметилу, етоксиметилу, метоксіетилу, вінілу, алілу, метоксіетоксиметилу,

- етоксіетоксиметилу, етоксіетоксіетилу, фенілу, бензилу, бензилоксиметилу, бензилоксіетилу, -CH₂-[Ph(o-F)], -CH₂-[Ph(m-F)], -CH₂-[Ph(p-F)], -CH₂-[Ph(o-OMe)], -CH₂-[Ph(m-OMe)] чи -CH₂-[Ph(p-OMe)], метоксибутилу, метоксіетоксиметилу, метоксіетоксіетилу, -CH₂-[Ph(o,o-F₂)], -CH₂-[Ph(m-CF₃)], -CH₂-фурилу, -CH₂-піридилу, (2-метоксифеноксі)-етилу, 4-метоксибензилу, ізопропоксиметилу, циклопентилоксиметилу, тіофен-2-ілметилу, циклопропілметилу, 2-морфолін-4-ілетилу, 3-піперидин-1-ілпропілу, 3-піролідин-1-ілпропілу.
5. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де R2 є H.
6. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де R3 вибирають з-поміж фенілу, циклогексилу, циклопентилу, ізобутилу, ізопропокси.
7. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де її вибирають з-поміж:
- 1-{4-[5-(3-хлор-4-циклогексилфеніл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]бензил}-4-метилпіперидин-4-карбонової кислоти,
- 1-{4-[5-(3-хлор-4-ізобутилфеніл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]бензил}-4-метилпіперидин-4-карбонової кислоти,
- 1-{4-[5-(3-хлор-4-циклопентилфеніл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]бензил}-4-метилпіперидин-4-карбонової кислоти,
- 1-{4-[5-(2-хлорбіфеніл-4-іл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]бензил}-4-метилпіперидин-4-карбонової кислоти,
- 1-{4-[5-(3-хлор-4-циклопентилфеніл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]бензил}-4-метоксиметилпіперидин-4-карбонової кислоти,
- 1-{4-[5-(3-хлор-4-циклогексилфеніл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]бензил}-4-метоксиметилпіперидин-4-карбонової кислоти,
- 1-{4-[5-(3-хлор-4-ізобутилфеніл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]бензил}-4-етилпіперидин-4-карбонової кислоти,
- 4-аліл-1-{4-[5-(3-хлор-4-ізобутилфеніл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]бензил}піперидин-4-карбонової кислоти,
- 1-{4-[5-(3-хлор-4-ізобутилфеніл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]бензил}-4-пропілпіперидин-4-карбонової кислоти,
- 1-{4-[5-(3-хлор-4-ізобутилфеніл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]бензил}-4-(2-метоксіетоксиметил)піперидин-4-карбонової кислоти,
- 1-{4-[5-(3-хлор-4-ізобутилфеніл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]бензил}-4-гідроксиметилпіперидин-4-карбонової кислоти,
- 1-{4-[5-(3-хлор-4-ізобутилфеніл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-бензил}-4-метоксиметилпіперидин-4-карбонової кислоти,
- 4-аліл-1-{4-[5-(2-хлорбіфеніл-4-іл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-бензил}піперидин-4-карбонової кислоти,
- 1-{4-[5-(3-хлор-4-ізобутилфеніл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-бензил}-4-пропілпіперидин-4-карбонової кислоти,
- 1-{4-[5-(2-хлорбіфеніл-4-іл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-бензил}-4-(2-метоксіетоксиметил)піперидин-4-карбонової кислоти,
- 4-бензилоксиметил-1-{4-[5-(2-хлорбіфеніл-4-іл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-бензил}піперидин-4-карбонової кислоти,
- 4-бензилоксиметил-1-{4-[5-(3-хлор-4-ізобутилфеніл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-бензил}піперидин-4-карбонової кислоти,
- 1-{4-[5-(2-хлорбіфеніл-4-іл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-бензил}-4-гідроксиметилпіперидин-4-карбонової кислоти,
- 1-{4-[5-(3-хлор-4-ізобутилфеніл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-бензил}-4-фенілпіперидин-4-карбонової кислоти,
- 4-бензил-1-{4-[5-(3-хлор-4-ізобутилфеніл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]бензил}-піперидин-4-карбонової кислоти,
- 1-{4-[5-(3-хлор-4-ізобутилфеніл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-бензил}-4-(4-фторбензил)-піперидин-4-карбонової кислоти,
- 1-{4-[5-(3-хлор-4-ізобутилфеніл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-бензил}-4-(2-фторбензил)-піперидин-4-карбонової кислоти,
- 1-{4-[5-(3-хлор-4-ізобутилфеніл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-бензил}-4-(4-метоксибензил)-піперидин-4-карбонової кислоти,
- 1-{4-[5-(3-хлор-4-ізобутилфеніл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-бензил}-4-(2-метоксибензил)-піперидин-4-карбонової кислоти,
- 1-{4-[5-(2-хлорбіфеніл-4-іл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]бензил}-4-метоксиметилпіперидин-4-карбонової кислоти,

- [illegible]

- 1-{4-[5-(3-хлор-4-ізобутилфеніл)]-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-бензил}-4-ізопропоксиметилпіперидин-4-карбонової кислоти,
 1-{4-[5-(3-хлор-4-ізобутилфеніл)]-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-бензил}-4-циклопентилоксиметилпіперидин-4-карбонової кислоти,
 5 1-{4-[5-(3-хлор-4-ізобутилфеніл)]-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-бензил}-4-тіофен-2-ілметилпіперидин-4-карбонової кислоти,
 1-{4-[5-(3-хлор-4-ізобутилфеніл)]-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-бензил}-4-циклопропілметилпіперидин-4-карбонової кислоти,
 10 1-{4-[5-(3-хлор-4-ізобутилфеніл)]-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-бензил}-4-(2-морфолін-4-ілетил)-піперидин-4-карбонової кислоти,
 1-{4-[5-(3-хлор-4-ізобутилфеніл)]-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-бензил}-4-(3-піперидин-1-ілпропіл)-піперидин-4-карбонової кислоти,
 1-{4-[5-(3-хлор-4-ізобутилфеніл)]-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-бензил}-4-(3-піролідин-1-ілпропіл)-ліперидин-4-карбонової кислоти
 15 та їх фармацевтично прийнятних солей або складних ефірів.
 8. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, яку вибирають з-поміж:
 1-{4-[5-(3-хлор-4-циклогексилфеніл)]-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-бензил}-4-метилпіперидин-4-карбонової кислоти,
 20 солі трет-бутиламіну і 1-{4-[5-(3-хлор-4-ізобутилфеніл)]-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-бензил}-4-метилпіперидин-4-карбонової кислоти,
 1-{4-[5-(3-хлор-4-ізобутилфеніл)]-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-бензил}-4-метилпіперидин-4-карбонової кислоти,
 солі натрію і 1-{4-[5-(3-хлор-4-ізобутилфеніл)]-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-бензил}-4-метилпіперидин-4-карбонової кислоти,
 25 солі аргініну і 1-{4-[5-(3-хлор-4-ізобутилфеніл)]-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-бензил}-4-метилпіперидин-4-карбонової кислоти,
 солі калію і 1-{4-[5-(3-хлор-4-ізобутилфеніл)]-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-бензил}-4-метилпіперидин-4-карбонової кислоти,
 1-{4-[5-(3-хлор-4-циклопентилфеніл)]-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-бензил}-4-метилпіперидин-4-карбонової кислоти,
 30 1-{4-[5-(2-хлорбіфеніл-4-іл)]-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-бензил}-4-метилпіперидин-4-карбонової кислоти,
 солі трет-бутиламіну і 1-{4-[5-(3-хлор-4-циклопентилфеніл)]-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-бензил}-4-метоксиметилпіперидин-4-карбонової кислоти,
 35 солі трет-бутиламіну і 1-{4-[5-(3-хлор-4-циклогексилфеніл)]-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-бензил}-4-метоксиметилпіперидин-4-карбонової кислоти,
 солі трет-бутиламіну і 1-{4-[5-(3-хлор-4-ізобутилфеніл)]-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-бензил}-4-етилпіперидин-4-карбонової кислоти,
 солі трет-бутиламіну і 4-аліл-1-{4-[5-(3-хлор-4-ізобутилфеніл)]-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-бензил}піперидин-4-карбонової кислоти,
 40 солі трет-бутиламіну і 1-{4-[5-(3-хлор-4-ізобутилфеніл)]-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-бензил}-4-пропілпіперидин-4-карбонової кислоти,
 солі трет-бутиламіну і 1-{4-[5-(3-хлор-4-ізобутилфеніл)]-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-бензил}-4-(2-метоксіетоксиметил)піперидин-4-карбонової кислоти,
 45 солі трет-бутиламіну і 1-{4-[5-(3-хлор-4-ізобутилфеніл)]-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-бензил}-4-гідроксиметилпіперидин-4-карбонової кислоти,
 солі трет-бутиламіну і 1-{4-[5-(3-хлор-4-ізобутилфеніл)]-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-бензил}-4-метоксиметилпіперидин-4-карбонової кислоти,
 солі трет-бутиламіну і 4-аліл-1-{4-[5-(2-хлорбіфеніл-4-іл)]-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-бензил}піперидин-4-карбонової кислоти,
 50 солі трет-бутиламіну і 1-{4-[5-(2-хлорбіфеніл-4-іл)]-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-бензил}-4-пропілпіперидин-4-карбонової кислоти,
 солі трет-бутиламіну і 1-{4-[5-(2-хлорбіфеніл-4-іл)]-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-бензил}-4-(2-метоксіетоксиметил)піперидин-4-карбонової кислоти,
 55 солі трет-бутиламіну і 4-бензилоксиметил-1-{4-[5-(2-хлорбіфеніл-4-іл)]-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-бензил}піперидин-4-карбонової кислоти,
 солі трет-бутиламіну і 4-бензилоксиметил-1-{4-[5-(3-хлор-4-ізобутилфеніл)]-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-бензил}піперидин-4-карбонової кислоти,
 солі трет-бутиламіну і 1-{4-[5-(2-хлорбіфеніл-4-іл)]-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-бензил}-4-гідроксиметилпіперидин-4-карбонової кислоти,
 60

- [illegible]

солі трет-бутиламіну і 1-{4-[5-(3-хлор-4-циклогексилфеніл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-бензил}-4-(4-метоксибензил)-піперидин-4-карбонової кислоти,
солі трет-бутиламіну і 1-{4-[5-(3-хлор-4-циклогексилфеніл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-бензил}-4-етилпіперидин-4-карбонової кислоти,

5 солі трет-бутиламіну і 4-бензил-1-{4-[5-(2-хлорбіфеніл-4-іл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-бензил}-піперидин-4-карбонової кислоти,

солі трет-бутиламіну і 1-{4-[5-(3-хлор-4-циклогексилфеніл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-бензил}-4-піридин-2-ілметилпіперидин-4-карбонової кислоти,

10 солі трет-бутиламіну і 1-{4-[5-(3-хлор-4-ізопропоксибеніл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-бензил}-4-метоксиметилпіперидин-4-карбонової кислоти,

солі трет-бутиламіну і 1-{4-[5-(2-хлорбіфеніл-4-іл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-бензил}-4-піридин-3-ілметилпіперидин-4-карбонової кислоти,

солі трет-бутиламіну і 1-{4-[5-(3-хлор-4-ізобутилфеніл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-бензил}-4-(2-етоксіетоксиметил)-піперидин-4-карбонової кислоти,

15 солі трет-бутиламіну і 1-{4-[5-(3-хлор-4-ізобутилфеніл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-бензил}-4-ізопропоксиметилпіперидин-4-карбонової кислоти,

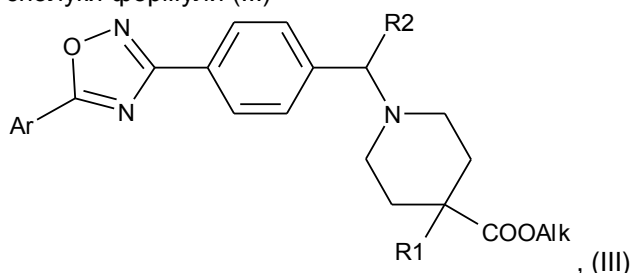
солі трет-бутиламіну і 1-{4-[5-(3-хлор-4-ізобутилфеніл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-бензил}-4-циклопентилоксиметилпіперидин-4-карбонової кислоти,

20 солі трет-бутиламіну і 1-{4-[5-(3-хлор-4-ізобутилфеніл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-бензил}-4-тіофен-2-ілметилпіперидин-4-карбонової кислоти,

солі трет-бутиламіну і 1-{4-[5-(3-хлор-4-ізобутилфеніл)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-бензил}-4-циклопропілметилпіперидин-4-карбонової кислоти

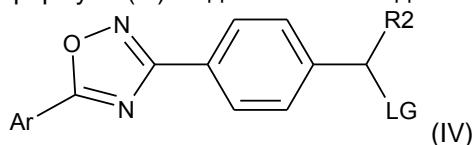
або одного з їх ізомерів.

25 9. Спосіб отримання сполуки за будь-яким з попередніх пунктів, в якому здійснюють омилення сполуки формули (III)

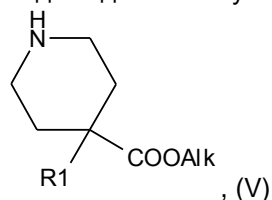


де Ar, R2, R1 є такими, як визначено у будь-якому з попередніх пунктів, і Alk є C₁-C₆-алкільною групою, необов'язково, з подальшим утворенням бажаної солі приєднання.

30 10. Спосіб за п. 9, який **відрізняється** тим, що додатково здійснюють стадію отримання сполуки формули (III) за допомогою поєднання сполуки формули (IV)

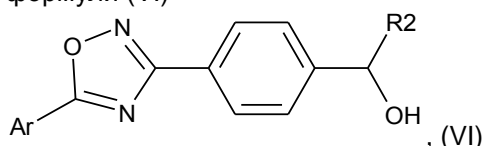


з відповідною сполукою формули (V)



35 де Ar, R2, R1 є такими, як визначено у будь-якому з пп. 1-8, Alk є таким, як визначено в п. 9, і LG є групою, яка відходить.

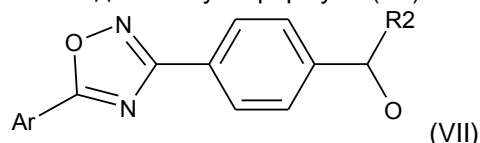
11. Спосіб за п. 10, який **відрізняється** тим, що додатково здійснюють стадію отримання сполуки формули (IV), де LG є галогенідом або мезилатом, за допомогою перетворення сполуки формули (VI)



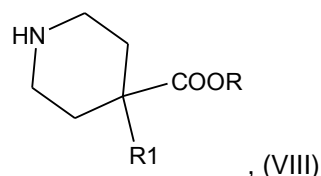
40 де Ar і R2 є такими, як визначено у будь-якому з пп. 1-8,

на бажаний галогенід або мезилат.

12. Спосіб отримання сполуки за будь-яким з пп. 1-8, який **відрізняється** тим, що здійснюють взаємодію сполуки формули (VII)

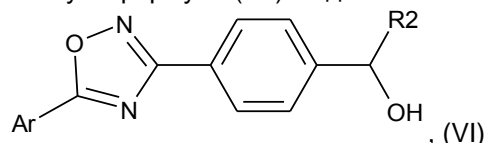


5 із сполукою формули (VIII)



де Ar, R2, R1 є такими, як визначено у будь-якому з пп. 1-8, і R може бути алкілом, необов'язково, з подальшим утворенням бажаної солі приєднання.

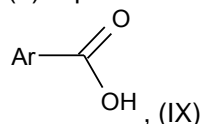
10 13. Спосіб за п. 12, який **відрізняється** тим, що додатково здійснюють стадію отримання сполуки формули (VII) за допомогою окислення сполуки формули (VI)



де Ar і R2 є такими, як визначено у будь-якому з пп. 1-8.

14. Спосіб за п. 11 або 13, який **відрізняється** тим, що додатково здійснюють:

(а) отримання сполуки формули (VI), де R2 є H, за допомогою взаємодії сполуки формули (IX)



15

де Ar є таким, як визначено у будь-якому з пп. 1-8,

з N-гідрокси-4-гідроксиметилбензамідином, необов'язково, у присутності одного або декількох активуючих агентів і/або агентів сполучення,

з необов'язковим подальшим

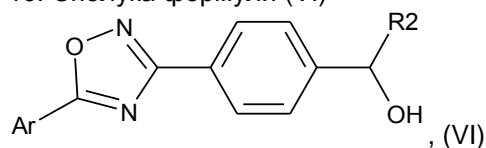
20

(b) окиснення отриманої сполуки формули (VI) (де R2 є H) з подальшою її взаємодією з алкілмагнійгалогенідом.

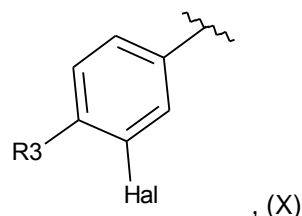
15. Спосіб за будь-яким з пп. 9-14, який **відрізняється** тим, що додатково здійснюють стадію виділення отриманої сполуки.

16. Сполука формули (VI)

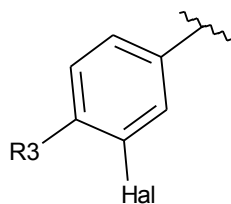
25



де R2 вибирають з-поміж H, алкілу, і Ar є групою формули



де Hal є Cl і R3 вибирають з-поміж галогену, арилу, циклоалкілу, алкілу; за винятком сполук, де R2 = H і Ar є групою формули



(X), в якій Hal є F і R3 є фенілом.

17. Сполука за будь-яким з пп. 1-8, яку застосовують для лікування і/або запобігання відторгненню трансплантата, відторгненню пересаджених тканин, імунним розладам, аутоімунним захворюванням, аутоімунному увеїту, ішемії, запальним і хронічним запальним
- 5 станам, які включають ревматоїдний артрит, астму, поліноз, псоріаз, хворобу Альцгеймера, міокардит, atopічний дерматит, лімфоцитарний лейкоз, лімфоми, сепсис, множинний склероз, червоний вовчак, запальні захворювання травного тракту, цукровий діабет, гломерулонефрит, атеросклероз, мультиорганну недостатність, пневмонію, ішемічне реперфузійне ушкодження, хронічне обструктивне легене захворювання, інфекцію, пов'язану із запаленням, вірусне
- 10 запалення, гепатит, хронічний бронхіт, гранулематозне захворювання, а також розлад, пов'язаний з послабленням цілісності судин, рак або інший розлад.
18. Комбінація, яка містить сполуку за будь-яким з пп. 1-8 з імуносупресантом, включаючи адренокортикальні стероїди, циклоспорин, азатіоприн, метотрексат, інгібітори кальційнейрину, антитіла, блокуючі рецептор IL-2, T-лімфоцити та інші антитіла, які пригнічують імунні клітини,
- 15 анти-TNF, мікофенолат, інгібітори mTOR.

Комп'ютерна верстка О. Гергіль

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601