



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **97817** (13) **C2**
(51) МПК

C07D 401/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 211/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: а 2009 05105	(72) Винахідник(и): Фанг Джін (US), Танг Джун (US), Карпентер Ендрю Дж. (US), Пекам Грегорі (US), Конлії Крістофер Р. (US), Ду Кейн С. (US), Катамредді Субба Редді (US), Чаудер Брайан Ендрю (US)
(22) Дата подання заявки: 05.12.2007	(73) Власник(и): ГЛАКСОСМІТКЛЯЙН ЛЛК, One Franklin Plaza, P.O. Box 7929, Philadelphia, PA 19101, United States of America (US)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 26.03.2012	(74) Представник: Крилова Надія Іванівна, реєстр. №30
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 60/868,789	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2005/077898 A1 WO 91/03243 A1 WO 2008/025798 A1 WO 2006/113704 A2 WO 02/49648 A1
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 06.12.2006	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: US	
(41) Публікація відомостей про заявку: 25.09.2009, Бюл.№ 18	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 26.03.2012, Бюл.№ 6	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ PCT/US2007/086434, 05.12.2007	

(54) ГЕТЕРОЦИКЛІЧНІ ПОХІДНІ 4-(МЕТИЛСУЛЬФОНІЛ)ФЕНІЛУ ТА ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ**(57) Реферат:**

Представлений винахід стосується нових сполук, що є корисними у лікуванні або попередженні метаболічних розладів, зокрема цукрового діабету типу II та пов'язаних розладів, а також способу отримання заявлених сполук та застосування таких сполук у виробництві лікарських засобів.

UA 97817 C2

Заявлений винахід стосується нових сполук, що є корисними у лікуванні або попередженні метаболічних розладів, у тому числі цукрового діабету (типу I та типу II), ожиріння, та пов'язаних розладів, а також охоплює способи їх отримання, фармацевтичні композиції з їх вмістом, та терапевтичне застосування таких сполук.

Цукровий діабет є постійно збільшуваною загрозою для здоров'я людини. Наприклад, у США встановлено, що приблизно 16 мільйонів людей потерпають від цукрового діабету.

Діабет типу I, також відомий як залежний від інсуліну цукровий діабет (IDDM) викликається аутоімунним руйнуванням продукуючих інсулін β -клітин підшлункової залози, та примушує до регулярного застосування екзогенного інсуліну. Без інсуліну клітини не можуть поглинати цукор (глюкозу), котрого вони потребують для створення енергії. Симптоми діабету типу I звичайно починаються у дітей або юнаків. Люди часто прагнуть медичної допомоги, оскільки вони є серйозно хворими від несподіваних симптомів високого цукру крові (гіперглікемії).

Діабет типу II, також відомий як незалежний від інсуліну цукровий діабет (NIDDM), виявляє нездатність адекватно регулювати рівні глюкози крові. Діабет типу II можна характеризувати дефектом секретування інсуліну або резистентністю до інсуліну, а саме ті, що потерпають від діабету типу II мають так мало інсуліну або не можуть застосовувати інсулін ефективно. Резистентність до інсуліну стосується нездатності тканин тіла реагувати належним чином на ендогенний інсулін. Резистентність до інсуліну розвивається внаслідок багатьох факторів, у тому числі генетичних, ожиріння, збільшення віку, та високого цукру крові протягом довгих періодів часу. Діабет типу II, іноді званий зрілий або діабет дорослих, може розвиватися у будь-якому віці, але найзвичайніше стає видимим протягом дорослішання. Частота випадків діабету типу II у дітей, однак, зростає.

У діабетиків рівні глюкози зростають у крові та сечі, що викликає надлишкове сечовипускання, спрагу, голод та проблеми з метаболізмом жирів та білків. Без лікування цукровий діабет може викликати загрози для життя ускладнення, у тому числі сліпоту, ниркову недостатність та хворобу серця.

Діабет типу II складає приблизно 90-95% випадків діабету, вбиваючи приблизно 193000 жителів США кожного року. Діабет типу II складає сьому причину усіх смертей. У східних суспільствах діабет типу II зараз вражає 6% популяції дорослих з очікуваною частотою зростання 6% кожного року.

Хоча є деякі спадкові особливості, що можуть схилити певних осіб до розвитку діабету типу II, рушійною силою поточного збільшення частоти випадків хвороби є збільшення сидячого стилю життя, харчування та ожиріння, що зараз домінують у розвинених країнах. Приблизно 80% діабетиків з діабетом типу II значуще мають надлишкову вагу. Як сказано вище, збільшуване число юнаків захворює діабетом. Діабет типу II зараз вважають одною з головних загроз для здоров'я людини у 21 сторіччі.

Діабет типу II зараз лікують на кількох рівнях. Першим рівнем терапії є застосування дієти та/або вправ, поодиночі або у комбінації з терапевтичними засобами. Такі засоби можуть охоплювати інсулін або фармацевтичні засоби, що знижують рівні глюкози у крові. Приблизно 49% осіб з діабетом типу II потребують пероральних ліків, приблизно 40% осіб потребують ін'єкції інсуліну або комбінації ін'єкції інсуліну та пероральних ліків, та приблизно 10% осіб може застосування тільки дієти та вправи.

Поточні терапії для цукрового діабету охоплюють: інсулін; стимулятори секреції інсуліну, як-то сульфонілсечовини, котрі збільшують продукування інсуліну з β -клітин підшлункової залози; чинники зниження глюкози, як-то метформін, котрі знижують продукування глюкози печінкою, активатори активованого проліфератором пероксизом рецептору (PPAR), як-то тіазолідиндіони, котрі посилюють дію інсуліну; та інгібітори α -глюкозидази, котрі впливають на продукування глюкози кишковиком. Є, однак, недоліки, асоційовані із зараз доступним лікуванням, у тому числі гіпоглікемічні випадки, зростання маси, втрата реактивності до терапії протягом часу, шлунково-кишкові проблеми та набряк.

Є кілька областей, на котрі є спрямованими дослідження пошуку нових більш ефективних терапій для ринку. Наприклад, поточне дослідження охоплює визначення зменшення надлишкового продукування глюкози печінкою, посилюючи провідний шлях, яким інсулін проводить сигнал до клітин так, що вони поглинають глюкозу, посилюючи стимульоване глюкозою секретування інсуліну β -клітинами підшлункової залози, та націлювання на ожиріння та асоційовані проблеми з метаболізмом та накопиченням жирів.

Одною особливою ціллю є GPR119. GPR119 є членом родини сполучених з G-білком рецепторів родопсину. На додаток до визначення "GPR119", існують кілька інших визначень, у тому числі, але без обмеження, RUP 3, Snorf 25, 19 AJ, GPR 116 (вважають помилковим), AXOR 20, та PS1. GPR119 експресується у шлунково-кишкових регіонах людини та у островах

людини. Активация GPR119, як продемонстровано, стимулює внутрішньоклітинний цАМФ та призводить до залежного від глюкози GLP-1 та секретування інсуліну. Дивись, T. Soga et al., *Biochemical та Biophysical Research Communications* 326 (2005) 744-751, що уведене як посилання для розуміння GPR119.

У діабеті типу 2 дія GLP-1 на β -клітини є підтримуваною, хоча секретування самого GLP-1, є зменшеним. Останнім часом тому багато досліджень сфокусовано на GLP-1. Дослідження показують зниження дії глюкози на додаток до здатності GLP-1 стимулювати залежне від глюкози секретування інсуліну, у тому числі, але без обмеження, інгібування вивільнення гормону глюкагону після їжі, зменшення швидкості, при котрій поживні речовини поглинаються у потік крові, та зменшення споживання їжі. Дослідження демонструють, що лікування для збільшення GLP-1, тому, можна застосовувати для різних станів та розладів, як-то, але без обмеження, метаболічні розлади, шлунково-кишкові розлади, запальні хвороби, психосоматична, депресивна та нейропсихіатрична хвороба, у тому числі, але без обмеження, цукровий діабет (типу 1 та типу 2), метаболічний синдром, ожиріння, контроль апетиту та насичення, втрата маси, стрес, запалення, міокардіальні ішемічні/реперфузійні пошкодження, хвороба Альцгеймера та інші хвороби центральної нервової системи.

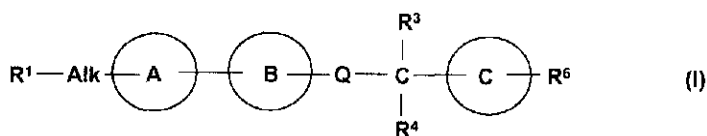
Застосування екзогенного GLP-1 у клінічному лікуванні є суворо обмеженим, однак, внаслідок його швидкого розкладання протеазою DPP-IV. Є багато міметиків GLP-1 у розробці для діабету типу 2, що є у літературі, усі є модифікованими пептидами, котрі виявляють довший період напіввиведення, ніж ендогенний GLP-1. Наприклад, продукт під товарним знаком BYETTA® є першим санкціонованим Управлінням по контролю за продуктами і ліками США засобом цього нового класу ліків. Ці міметики, однак, потребують ін'єкції. Пероральні ліки, що здатні підвищувати секретування GLP-1 є бажаними. Перорально доступні інгібітори DPP-IV, котрі призводять до підвищення інтактного GLP-1, є зараз доступними, як-то ситагліптин, під товарним знаком JANUVIA®. Однак, молекула, котра може стимулювати секретування GLP-1, може забезпечувати терапевтичну користь. Молекула, котра може стимулювати секретування GLP-1 та секретування інсуліну дією на L-клітини та безпосередньою дією на β -клітини, могла б багато обіцяти стосовно терапії діабету типу 2.

Заявлений винахід стосується агоністів GPR119, котрі збільшують керування глюкозою зокрема підвищенням GIP, GLP-1 та інсуліну. Більш того, дослідження демонструють, що агоністи GPR119, як-то сполуки заявленого винаходу можуть стимулювати інкретини незалежно від глюкози. GIP та GLP-1 є пептидами, відомими як інкретини, секретовані ентероендокринними K та L клітинами, відповідно, у реакції на поглинання поживних речовин, та мають широку фізіологічну дію, що описано у ряді публікацій протягом останніх двох десятиріч. Дивись, наприклад, Bojanowska, E. et al., *Med. Sci. Monit*, 2005, Aug 11(8): RA271-8; Perry, T. et al., *Curr. Alzheimer Res.*, 2005, Jul 2(3): 377-85; та Meier, J.J. et al., *Diabetes Metab. Res. Rev.*, 2005, Mar-Apr; 21(2): 91-117 (уведені як посилання для розуміння інкретинів). Більш того, хоча механізми регулювання секретування GLP-1 залишаються неясними, початкове швидке зростання GLP-1 після їжі може бути результатом гормонального стимулювання нейронних аферентних агентів, у тому числі GIP. Дивись, наприклад, J.N. Roberge та P.L. Brubaker, *Endocrinology* 133 (1993), pp. 233-240 (тут уведене як посилання). Більш того, збільшення останнього у GLP-1 може залучати безпосередню активацію L-клітин поживними речовинами у дистальному тонкому кишковому та товстому кишковому. GIP та GLP-1 є потужними стимуляторами здатності організму до створення інсуліну у реакції на підвищені рівні цукру у крові. У діабеті типу 2 пацієнти виявляють зменшену реактивність на GIP, але не на GLP-1, стосовно їх здатності стимулювати секретування інсуліну. Механізм зменшеної реактивності на GIP залишається неясним, оскільки діабетики типу 2 зберігають чутливість до болюсного застосування GIP, але не до безперервного вливання (Meier et al. 2004 *Diabetes* 53 S220-S224). Більш того останні дослідження із довго-діючим та похідним GIP жирної кислоти показали корисну дію на гомеостаз глюкози у мишей ob/ob після 14 днів лікування (Irwin N. et al, (2006) *J. Med. Chem.* 49, 1047-1054.)

Агоністи GPR119 можуть мати терапевтичне значення для діабету та асоційованих станів, особливо діабету типу II, ожиріння, нетолерантності до глюкози, резистентності до інсуліну, метаболічного синдрому X, гіперліпідемії, гіперхолестеринемії та атеросклерозу.

Піридазини є розкритими у патенті США 5,231,184, що розкриває сполуки №№ 145, 152, 153 та 163, що мають 4 кільця.

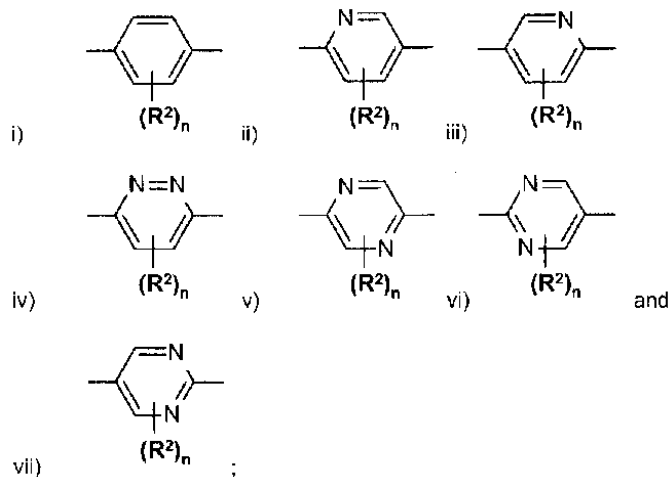
Запропоновано сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль:



де
 5 R^1 вибрано з групи: галоген, F_3C- , $NC-$, $HO-$, $Ar-$, R^7S- , $R^7S(O)-$, $R^7S(O)_2-$, $R^7NHS(O)_2-$, $R^7(C_{1-5} \text{алкіл})NS(O)_2-$, $R^7C(O)-$, $R^7OC(O)-$, $R^8R^9NS(O)_2-$, $R^7NHC(O)-$, $R^8R^9NC(O)-$, $R^7S(O)_2NH-$ та $R^7C(O)NH-$;

Alk - безпосередній зв'язок або алкілен з 1 - 3 карбонами;

кільця A та B є незалежно вибраними з групи:



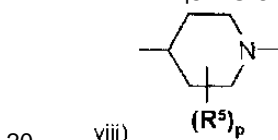
R^2 є заміщенням атома гідрогену та є незалежно вибраним з групи: галоген, $-CF_3$, $-OH$, C_{1-5} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл та C_{1-5} алкоксил;

$n = 0, 1, 2, 3$, або 4 ;

15 Q - $-O-$, $-S-$, $-NH-$, $-NR^1-$, $-S(O)-$, або $-S(O)_r$;

R^3 та R^4 , незалежно, - H , C_{1-5} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, або C_{1-5} алкіл, заміщений 3-7-членним гетероциклічним кільцем, або R^3 та R^4 є алкілами та є комбінованими з утворенням 3-7-членного кільця;

кільцем C є:



20 R^5 є заміщенням атома гідрогену кільця та є незалежно вибраним з групи: галоген, $-OH$, $-CN$, C_{1-5} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл та C_{1-5} алкіл, заміщений 3-7-членним гетероциклічним кільцем;

$p = 0, 1, 2$, або 3 ;

25 R^6 - $-C(O)C(O)R^1-C(O)OR^{10}$, $-C(O)R^{10}$, $-S(O)$, C_{3-5} алкіл, $-S(O)_2C_{3-7}$ циклоалкіл, $-S(O)_2NR^aR^9$, Ar , $-CH_2Ar$, $-C(O)NHC_{1-5}$ алкіл, $-C(O)NHC_{3-7}$ циклоалкіл, $-C(O)NHC_{1-5}$ алкіл - Ar , або $-C(O)NR^{10}R^{11}$;

R^7 є незалежно вибраним з групи:

C_{1-5} алкіл,

C_{3-7} циклоалкіл,

феніл.

30 феніл(C_{1-4} алкілен),

гетероциклічна група з 3-7 кільцевих членів, та

C_{1-5} алкіл, заміщений гетероциклічною групою з 3-7 кільцевих членів,

де члени групи можуть бути крім того необов'язково заміщеними одним або більше вибраним з групи: галоген, $-OH$, C_{1-5} алкоксил, гетероарильне кільце з 5-6 кільцевих членів, -
 35 NR^8R^9 , або $-C(O)NR^8R^9$;

R^8 та R^9 є незалежно вибраними з групи: $-H$, C_{1-5} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, $-C(O)OC_{1-5}$ алкіл та гетероциклічна група з 3-7 кільцевих членів, або R^8 та R^9 є алкілами та разом є комбінованими з утворенням кільця, що має 4-7 кільцевих атомів та необов'язково містить гетерогрупу, вибрану з

групи: -O-, -NH-, та -N(C₁₋₅алкіл)-, де вказане кільце, що має 4-7 кільцевих атомів, є необов'язково заміщеним оксо:

R¹⁰ та R¹¹ є незалежно вибраними з групи:

- 5 C₁₋₅алкіл,
C₁₋₅алкеніл,
C₃₋₇циклоалкіл та
Ar,

де члени групи можуть бути крім того необов'язково заміщеними вибраним з групи: галоген, -OH, C₁₋₅алкіл, C₁₋₅алкоксил, -Ar, -CH₂Ar або -C(O)NR⁸R⁹; а

- 10 Ar - арил або 5-6-членний гетероарил, котрий може бути заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи: з групи: галоген, -CF₃, C₁₋₅алкіл, C₃₋₇циклоалкіл, -CN, -OR⁷, -NR⁸R⁹, та -NO₂.

Втілення винаходу охоплюють фармацевтичну композицію, що містить сполуку заявленого винаходу та сполуку винаходу для застосування як активної терапевтичної речовини.

- 15 Аспектом винаходу є сполука винаходу для застосування у лікуванні (у тому числі профілактиці) хвороб та станів, опосередкованих GPR119.

Аспектом винаходу є сполука винаходу для застосування у лікуванні (у тому числі профілактиці) метаболічних розладів або станів, як-то діабет та/або ожиріння.

- 20 Аспектом винаходу є застосування сполуки винаходу у виробництві медикаменту для застосування у лікуванні (у тому числі профілактиці) метаболічних розладів або станів, як-то діабет та/або ожиріння.

Аспектом винаходу є спосіб лікування (у тому числі профілактики) метаболічних розладів або станів, як-то діабет або ожиріння, що полягає у застосуванні сполуки винаходу.

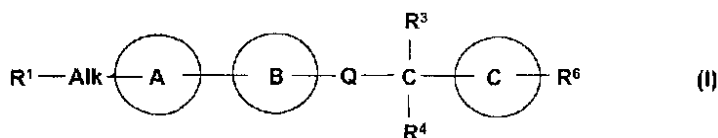
- 25 Одним втіленням винаходу є спосіб збільшення секретування GLP-1 незалежним та залежним від глюкози чином застосуванням агоністу GPR119, як-то сполуки винаходу.

Одним втіленням винаходу є спосіб зменшення споживання їжі застосуванням агоністу GPR119, як-то сполуки винаходу.

Заявлений винахід стосується усіх комбінацій конкретних та кращих тут описаних груп.

Сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль:

30

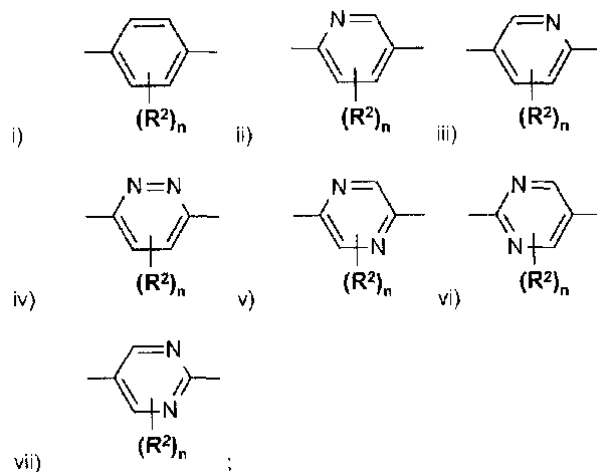


де

- 35 R¹ вибрано з групи: галоген, F₃C-, NC-, HO-, Ar-, R⁷S-, R⁷S(O)-, R⁷S(O)₂-, R⁷NHS(O)₂-, R⁷(C₁₋₅алкіл)NS(O)₂, R⁷C(O)-, R⁷OC(O)-, R⁸R⁹NS(O)₂-, R⁷NHC(O)-, R⁸R⁹NC(O)-, R⁷S(O)₂NH- та R⁷C(O)NH-;

Алк - безпосередній зв'язок або алкілен з 1 - 3 карбонами;

кільця A та B є незалежно вибраними з групи:



40

R² є заміщенням атома гідрогену та є незалежно вибраним з групи: галоген, -CF₃, -OH, C₁-

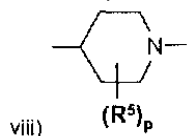
алкіл, C₃₋₇циклоалкіл та C₁₋₅алкоксил;

n = 0, 1, 2, 3, або 4;

Q - -O-, -S-, -NH-, -NR⁷-, -S(O)-, або -S(O)₂;

5 R³ та R⁴, незалежно, -H, C₁₋₅алкіл, C₃₋₇циклоалкіл або C₁₋₅алкіл, заміщений 3-7-членним гетероциклічним кільцем або R³ та R⁴ є алкілами та є комбінованими з утворенням 3-7-членного кільця;

кільцем C є:



10 R⁵ є заміщенням атома гідрогену кільця та є незалежно вибраним з групи: галоген, -OH, -CN, C₁₋₅алкіл, C₃₋₇циклоалкіл та C₁₋₅алкіл, заміщений 3-7-членним гетероциклічним кільцем;

p = 0, 1, 2, або 3;

R⁶ - -C(O)C(O)R⁷, -C(O)OR⁷, -C(O)R¹⁰, -S(O)₂C₁₋₅алкіл -S(O)₂C₃₋₇циклоалкіл, -S(O)₂NR⁸R⁹, Ar, -CH₂Ar, -C(O)NHC₁₋₅алкіл, -C(O)NHC₃₋₇циклоалкіл, -C(O)NHC₁₋₅алкіл-Ar, або -C(O)NR¹⁰R¹¹;

R⁷ є незалежно вибраним з групи:

15 C₁₋₅алкіл,

C₃₋₇циклоалкіл,

феніл,

феніл(C₁₋₄алкілен).

гетероциклічна група з 3-7 кільцевих членів, та

20 C₁₋₅алкіл, заміщений гетероциклічною групою з 3-7 кільцевих членів, де члени групи можуть бути крім того необов'язково заміщеними одним або більше вибраним з групи: галоген, -OH, C₁₋₅алкоксил, гетероарильне кільце з 5-6 кільцевих членів, -NR⁸R⁹, або -C(O)NR⁸R⁹;

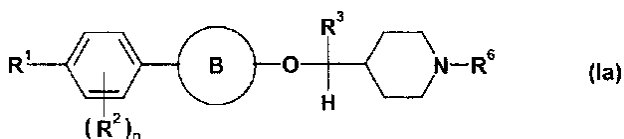
25 R⁸ та R⁹ є незалежно вибраними з групи: -H, C₁₋₅алкіл, C₃₋₇циклоалкіл, -C(O)OC₁₋₅алкіл та гетероциклічна група з 3-7 кільцевих членів, або R⁸ та R⁹ є алкілами та разом є комбінованими з утворенням кільця, що має 4-7 кільцевих атомів та необов'язково містить гетерогрупу, вибрану з групи: -O-, -NH- та -N(C₁₋₅алкіл)-, де вказане кільце, що має 4-7 кільцевих атомів, є необов'язково заміщеним оксо;

30 R¹⁰ та R¹¹ є незалежно вибраними з групи: C₁₋₅алкіл, C₁₋₅алкеніл, C₃₋₇циклоалкіл та Ar, де члени групи можуть бути крім того необов'язково заміщеними вибраним з групи: галоген, -OH, C₁₋₅алкіл, C₁₋₅алкоксил, -Ar, -CH₂Ar, або -C(O)NR⁸R⁹; а

Ar - арил або 5-6-членний гетероарил, котрий може бути заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи: галоген, -CF₃, C₁₋₅алкіл, C₃₋₇циклоалкіл, -CN, -OR⁷, -NR⁸R⁹ та -NO₂.

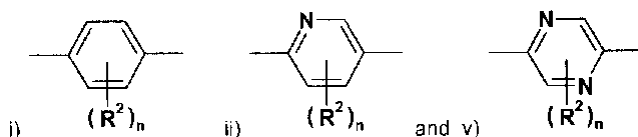
В одному втіленні формули (I) винаходу, запропоновані сполуки формули (Ia).

35



У формулі (Ia) R¹ вибрано з групи: F₃C-, NC-, Ar-, R⁷S-, R⁷S(O)-, R⁷S(O)₂-, R⁷NHS(O)₂-, R⁷(C₁₋₅алкіл)NS(O)_n, R⁷C(O)-, R⁷OC(O)-, R⁸R⁹NS(O)₂-, R⁷NHC(O)-, та R⁸R⁹NC(O)-

40 У формулі (Ia), кільце B вибрано з групи:



45 Згідно з винаходом у формулі (Ia), R² є заміщенням атома гідрогену та є незалежно вибраним з групи: галоген, -CF₃C₁₋₅алкіл, C₃₋₇циклоалкіл та C₁₋₅алкоксил; та

n = 0, 1, 2.

R³ формули (Ia) вибрано з групи: -H, C₁₋₅алкіл та C₃₋₇циклоалкіл.

R⁶ формули (Ia) - -C(O)C(O)R⁷, -C(O)OR⁷, -C(O)R¹⁰, -S(O)₂C₁₋₅алкіл, -S(O)₂C₃₋₇циклоалкіл, -S(O)₂NR⁸R⁹, Ar, -CH₂Ar, -C(O)NHC₁₋₅алкіл, -C(O)NHC₃₋₇циклоалкіл, -C(O)NH C₁₋₅алкіл-Ar, або-

$C(O)NR^{10}R^{11}$.

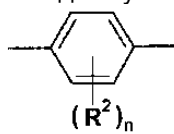
У формулі (Ia), R^7 є незалежно вибраним з групи: C_{1-5} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, феніл, феніл(C_{1-4} алкілен), гетероциклічна група з 3-7 кільцевих членів, та C_{1-5} алкіл, заміщений гетероциклічною групою з 3-7 кільцевих членів, де члени групи можуть бути крім того необов'язково заміщеними

одним або більше вибраним з групи: галоген, $-OH$, C_{1-5} алкоксил, гетероарильне кільце з 5-6 кільцевих членів, $-NR^8R^9$, або $-C(O)NR^8R^9$.

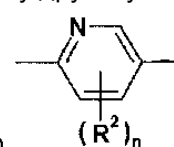
У формулі (Ia), R^8 та R^9 є незалежно вибраними з групи: $-H$, C_{1-5} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, $-C(O)OC_{1-5}$ алкіл та гетероциклічна група з 3-7 кільцевих членів, або R^8 та R^9 є алкілами та разом є комбінованими з утворенням кільця, що має 4-7 кільцевих атомів, та необов'язково містить гетерогрупу, вибрану з групи: $-O-$, $-NH-$, та $-N(C_{1-5}алкіл)-$, де вказане кільце, що має 4-7 кільцевих атомів, є необов'язково заміщеним оксо.

R^{10} формули (Ia) вибрано з групи: C_{1-5} алкіл, C_{1-5} алкеніл, C_{3-7} циклоалкіл та Ar , де члени групи можуть бути крім того необов'язково заміщеними вибраним з групи: галоген, $-OH$, C_{1-5} алкіл, C_{1-5} алкоксил, $-Ar$, $-CH_2Ar$ або $-C(O)NR^8R^9$. Та, у формулі (Ia) Ar - арил або 5-6-членний гетероарил, котрий може бути заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи: галоген, $-CF_3$, C_{1-5} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, $-CN$, $-OR^7$, $-NR^8R^9$ та $-NO_2$.

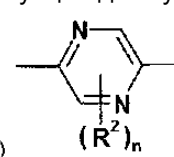
В одному втіленні формули (Ia), кільцем В є:



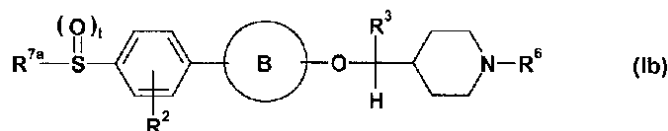
у другому втіленні формули (Ia) кільцем В є:



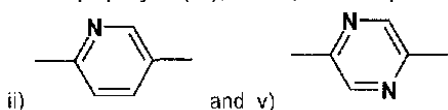
у ще одному втіленні формули (Ia) кільцем В є:



у другому втіленні винаходу сполуки формули (I) запропоновані згідно з винаходом у формулі (Ib) нижче:



У формулі (Ib), кільце В вибране з групи:

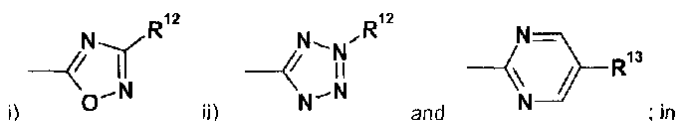


У формулі (Ib), R^2 вибрано з групи: $-H$, галоген, $-CF_3$, $-CH_3$, та $-CH_2CH_3$.

У формулі (Ib), $t = 1$ або 2 .

R^3 формули (Ib) вибрано з групи: $-H$, $-CH_3$, та $-CH_2CH_3$.

У формулі (Ib) R^6 - $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)R^{10}$, або Ar^* де Ar^* вибрано з групи:



де R^{12} вибрано з групи: C_{1-5} алкіл та C_{3-7} циклоалкіл;

а R^{13} вибрано з групи: $-H$, галоген, C_{1-5} алкіл та C_{3-7} циклоалкіл.

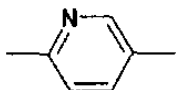
У формулі (Ib) R^{7a} є незалежно вибраним з групи: C_{1-5} алкіл та C_{3-7} циклоалкіл, а R^{10} згідно з винаходом у формулі (Ib) вибрано з групи: C_{1-5} алкіл, C_{1-5} алкеніл, C_{3-7} циклоалкіл та Ag, де члени групи можуть бути крім того необов'язково заміщеними вибраним з групи: галоген, -OH, C_{1-5} алкіл, C_{1-5} алкоксил, -Ag, або $-CH_2Ag$.

5 У формулі (Ib) Ag - арил або 5-6-членний гетероарил, котрий може бути заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи: галоген, $-CF_3$, C_{1-5} алкіл та C_{3-7} циклоалкіл.

В одному втіленні формули (Ib), R^3 - $-CH_3$. У кращому втіленні формули (Ib), R^3 - $-CH_3$, а стереохімія стереогенного карбону - (S).

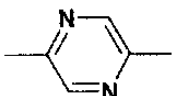
10 У втіленні формули (Ib), R^6 - $-C(O)OR^{10}$, а R^{10} вибрано з групи: C_{1-5} алкіл та C_{3-7} циклоалкіл.

В одному втіленні формули (Ib) кільцем B є:



ii)

А у другому втіленні формули (Ib) кільцем B є:



v)

15 Заявлений винахід описано у термінах, відомих та зрозумілих спеціалістам. Для легкості посилання деякі терміни є визначеними далі. Факт, що деякі терміни є визначеними, однак, не слід розглядати так, що застосовують визначені терміни невідповідно звичним значенням або, альтернативно, будь-який термін, що є невизначеним є невизначеним або не застосовуваним для звичних та загальноприйнятих значень. Переважно, усі застосовувані тут терміни є для опису винахід так, щоб спеціаліст міг зрозуміти рамки заявленого винаходу. Нижченаведені визначення представлені для пояснення, але без обмеження, визначених термінів.

"Алкіл" стосується моновалентної вуглеводневої групи з нерозгалуженим або розгалуженим ланцюгом, наприклад, приблизно з 1 - 12 атомів карбону, у тому числі метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, ізобутил, н-бутил, трет-бутил, ізопентил та н-пентил.

25 Конкретне число атомів у групі, як-то атомів карбону, повинне бути представленим, наприклад, виразом "Cx-Cy алкіл", що стосується алкілу з вмістом визначеного числа атомів карбону.

"Алкеніл" стосується моновалентної вуглеводневої аліфатичної групи з нерозгалуженим або розгалуженим ланцюгом, наприклад, приблизно з 1 - 12 атомів карбону, з вмістом одного або більше подвійних зв'язків карбон-карбон, як-то вініл та аліл.

30 "Алкілен" стосується двовалентної вуглеводневої аліфатичної групи з нерозгалуженим або розгалуженим ланцюгом, наприклад, приблизно з 1 - 10 атомів карбону, як-то метилен, етилен, н-пропілен, та н-бутилен.

"Циклоалкіл" стосується моновалентної циклічної вуглеводневої аліфатичної кільцевої групи, наприклад, приблизно з 1 - 12 атомів карбону, як-то циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, та циклогептил. Термін „циклоалкіл” охоплює конденсовану кільцеву систему де циклоалкільне кільце, як-то циклопентильне кільце, є конденсованим із ароматичним кільцем, тут арильним кільцем, як-то кільце бензену, з утворенням групи, як-то індан.

40 "Гетероциклічний" стосується моновалентної моно- або поліциклічної кільцевої системи, наприклад, приблизно з 3 - 12 членів, котра може бути ароматичною, не має ненасичення, або може містити один або більше ступенів ненасичення, з вмістом 1 або більше гетероатомів, у тому числі N, O та/або S, у тому числі N-оксиди, сульфур-оксиди, та діоксиди. Такі кільця можуть бути конденсованими з одним або більше інших гетероциклічних кілець або циклоалкільних кілець. Такі конденсовані кільцеві системи є насиченими гетероциклічними кільцями (як-то піролідін) конденсованими з ароматичними кільцями, як-то бензен, з утворенням групи, як-то індолін. Приклади гетероциклічних груп охоплюють тетрагідрофуран, піран, 1,4-діоксан, 1,3-діоксан, піперидин, піридин, піролідін, морфолін, тетрагідротіопіран, та тетрагідротіофен.

50 "Арил" стосується моновалентної бензенової або конденсованої бензенової кільцевої системи, наприклад, приблизно з 6 до 14 атомів карбону, як-то кільцеві системи антрацену, фенантрени або нафталіну, як-то феніл, 2-нафтил та 1-нафтил.

"Гетероарил" стосується моновалентної ароматичної моноциклічної кільцевої системи, наприклад, з 5 - 7 членів, або конденсованої біциклічної ароматичної кільцевої системи, що

5 бензімідізоліл, імідазопіридиніл, піразолопіридиніл та піразолопіримідиніл.

"Галоген" стосується флуору, хлору, бромі або йоду.

Особливі аспекти винаходу стосуються формули (I),

10 положення піридазину, або, що Ag не є таким піридазином, коли Alk - безпосередній зв'язок, а R^1 - галоген, F_3C- , $HO-$ або $R^7C(O)-$.

15 CH₃OCH₂CH₂CH₂S(O)₂⁻, CH₃CH₂OC(O)⁻, CH₃S(O)⁻, C₆H₅)CH₂NHC(O)⁻, C₆H₅NHC(O)⁻, C₆H₅C(O)⁻,
HOCH₂⁻. CH₃S(O)₂NH⁻, CH₃CH₂NHC(O)⁻, (CH₃)₂NC(O)⁻, H₂NC(O)⁻, (CH₃CH₂)NC(O)⁻, O(
CH₂CH₂)₂N-C(O)⁻, (-CH₂CH₂CH₂CH₂-)CH-NHC(O)⁻, HOCH₂CH₂NHC(O)⁻, (-CH=N=N=CH-)N-NHC(O)⁻.
(CH₃)₃COC(O)NHCH₂CH₂NHS(O)₂⁻, O(-CH₂CH₂-)₂N-CH₂CH₂NHS(O)₂⁻. O(-CH₂CH₂-)₂N-
CH₂CH₂N(CH₃)S(O)₂⁻, (-CH₂CH₂CH₂C(O)⁻)N-CH₂CH₂CH₂NHS(O)₂⁻, N(-CH₂CH₂-)₂CH-
20 CH₂CH₂NHS(O)₂⁻, CH₃OCH₂CH₂CH₂NHS(O)₂⁻, CH₃OCH₂CH₂NHC(O)⁻, CH₃⁻, CH₃S⁻, CF₃⁻,
(CH₃)₂CHS⁻, (CH₃)₃C⁻, CH₃CH₂S(O)₂⁻, CH₃CH₂CH₂CH₂NHC(O)⁻. O(-CH₂CH₂-)N-S(O)₂⁻,
(CH₃)₂CHNHS(O)₂⁻. H₂NC(O)CH₂S(O)₂⁻, (CH₃)₂NCH₂CH₂NHS(O)₂⁻, (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂)N-
CH₂CH₂NHS(O)₂⁻, H₂NCH₂CH₂NHS(O)₂⁻, HOCH₂CH₂NHC(O)⁻, O(-CH₂CH₂-)₂N-CH₂CH₂CH₂NHS(O)₂⁻,
Br⁻, H₃COCH₂CH₂S⁻, H₂NC(O)CH₂S⁻. H₃COCH₂CH₂CH₂S⁻, (R)-CH₃S(O)⁻, aḡo (S)-CH₃S(O).

25 Кільце А та кільце В, зокрема, можуть мати формули i), ii) або iii); а кільце В, зокрема, може мати формули iv), v), vi) або vii), усі з $n=0$. Зв'язок кілець А, В та С у сполуках формули (I) зображено тут у формулах, зокрема кільце С є зв'язаним азотом з viii), безпосередньо зв'язаним з відкритою валентністю R^6 .

R^6 , зокрема, може бути $-C(O)OC(CH_3)_3$, $-C(-N=CH-)(=N-CH-)C-CH_2$

N=CH-)(=N-CH=)C-Br, -C(=N-)(-O-N=)C-CH(CH₃)₂, -C(=N-)(-O-N=)C-CH₂CH(CH₃)₂, -C(=N-)(-O-N=)C-CH₃, -C(-N=CH-)(=N-C(CF₃)=)C-H, -C(-N=CH-)(=N-CH=)C-CH₂CH₂CH₃, -C(-N=CH-)(=N-CH=)C-F, -C(-N=CH-)(=N-CH=)C-CH(-CH₂CH₂-), -CH₂-C(=CH-CH=)(-CH=CH-)C-OCH(CH₃)₂, -C(-CH=CH-)(=N-N=)C-Cl, -C(O)-CH(-CH₂CH₂CH₂-), -C(O)-C(=CH-CH=)(-S-)C-H, -C(O)-CH=C(CH₃)₂,
35 C(O)-CH₂C(CH₃)₃, -CH₂-C(=CH-CH=)(-CH=CH-)C-F, -CH₂-C(=CH-CH=)(-C(Cl)=CH-)C-H, -CH₂-C(=CH-CH=)(-CH=CH-)C-Cl, -CH₂-C(=CH-CH=)(-CH=C(Cl)-)C-H, -CH₂-C(=CH-CH=)(-CH=C(F)-)C-H, -CH₂-C(=CH-CH=)(-CH=CH-)C-CF₃, -CH₂-C(=C(F)-CH=)(-CH=C(F)-)C-H, -CH₂-C(=CH-CH=)(-CH=C(CH₃)-)C-CH₃, -CH₂-C(=CH-CH=)(-CH=CH-)C-CN, -CH₂-C(=C(F)-CH=)(-CH=C(OCH₃)-)C-H, -CH₂-C(=C(Br)-CH=)(-CH=CH-)C-H, -CH₂-C(=CH-CH=)(-CH=CH-)CBr, -CH₇-C(=CH-CH=)(-CH=CH-)
40 C-OCH₃, -CH₂-C(=CH-CH=)(-CH=CH-)C-CH₃, -CH₂-C(=CH-C(CH₃)=)(-CH=CH-)C-H, -CH₂C(=CH-CH=)(-CH=CH-)C-OC(CH₃)₃, -C(-N=)(=N-O-)C-N(CH₃)₂, -C(-CH=CH-)(=N-N=)C-N(CH₃)₂, -C(O)-C(=CH-CH=)(-O-)C-H, -C(O)-N(CH₂CH₃)₂, -C(O)-C(=C-)(-N(CH₂N=)C-CH₃), -C(O)-C(CH₃)₂CH₂CH₃, -C(O)-C(-CH=)(=C(CH₃)-O)C-CH₃, -C(-N=CH-)(=CH-C(Cl)=N), -C(O)-C(=CH-)(-O-N=)C-H, -C(=CH-CH=)(-N=C(CF₃)-)C-H, -C(O)C(O)CH₃, -C(O)C(O)C(CH₃)₃, -C(O)OCH₂-C(=CH-CH=)(-CH=CH-)C-H,
45 a6o-C(O)OCH₂CH₂F.

50 або $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$.

R^{10} та R^{11} , зокрема, можуть бути $-C(CH_3)_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH(-CH_2CH_2CH_2-)$, $-CH=C(CH_3)_2$, $-CH_2C(CH_3)_3$ або $-CH_2CH_3$.

60 Ag, зокрема, може бути фенілом, заміщеним 1 або 2 -F, -Cl, -CF₃, -CH₃, -CN, -OC(CH₃)₃, -F, -OCH₃ або -Br, або Ag може бути -C(=N)-(O=N)-C-C₁₋₅алкілом. Ag, більш конкретно, може бути -C(N-CH)=(N-CH)=C-CH₂CH₃, -C(N=CH)=(N-CH)=C-Br, -C(=N)-(O=N)-C-CH(CH₃)₂, -C(=N)-(O=N)-C-CH₂CH(CH₃)₂, -C(=N)-(O=N)-C-CH₃-C(N-CH)=(N-CH)=C(CF₃)=C-H, -C(N=CH)=(N-CH)=C-CH₂CH₂CH₃, -C(N=CH)=(N-CH)=C-F, -C(N=CH)=(N-CH)=C-CH(CH₂CH₂-), -C(=CH-CH=)

CH=CH-)C-OCH(CH₃)₂, -C(-CH=CH-)(=N-N-)C-Cl, -C(=CH-CH=)(-S-)C-H, -C(=CH-CH=)(-CH=CH-)C-F, -C(=CH-CH=)(-C(Cl)=CH-)C-H, -C(=CH-CH=)(-CH=CH-)C-Cl, -C(=CH-CH=)(-CH=C(Cl)-)C-H, -C(=CH-CH=)(-CH=C(F)-)C-H, -C(=CH-CH=)(-CH=CH-)C-CF₃, -C(=C(F)-CH=)(-CH=C(F)-)C-H, -C(=CH-CH=)(-CH=C(CH₃-)C-CH₃, -C(=CH-CH=)(-CH=CH-)C-CN, -C(=C(F)-CH=)(-CH=C(OCH₃-)C-H, -C(=C(Br)-CH=)(-CH=CH-)C-H, -C(=CH-CH=)(-CH=CH-)C-Br, -C(=CH-CH=)(-CH=CH-)C-OCH₃, -C(=CH-CH=)(-CH=CH-)C-CH₃, -C(=CH-C(CH₃)=)(-CH=CH-)C-H, -C(=CH-CH=)(-CH-CH-)C-OC(CH₃)₃, -C(-N)=(=N-O-)C-N(CH₃)₂, -C(-CH=CH-)(=N-N-)C-N(CH₃)₂, -C(=CH-CH=)(-O-)C-H, -C(=C-)(-N(CH₃)-N-)C-CH₃, -C(-CH=)(=C(CH₃)-O-)C-CH₃, -C(-N=CH-)(=CH-C(Cl)=)N, -C(=CH-)(-O-N-)C-H, -C(=CH-CH=)(-N=C(CF₃)-)C-H, -C(=CH-CH=)(-N=CH)C-CF₃, -C(=N-)(-S-N-)C-CH(CH₃)₂, -C(=N-N=)(-S-)C-CH(CH₃)₂, або -C(=N-)(-N=N-)N-CH(CH₃)₂.

Сполуки формули (I) можуть кристалізуватися у більше, ніж одній формі, що відомо як поліморфізм, і такі поліморфні форми ("поліморфи") є у рамках сполук винаходу. Поліморфізм загалом може відбуватися як реакція на зміну температури, тиску, та може також бути результатом варіації у кристалізації. Поліморфи можна розрізняти за різними фізичними характеристиками, як-то рентгенодифрактограми, розчинність, та точка плавлення.

Деякі описані тут сполуки можуть існувати як стереоізомери, як-то мати хіральний карбон, сульфоксидний сульфур або подвійний зв'язок, і можуть існувати, як R або S енантіомери або E або Z ізомери. Рамки заявленого винаходу охоплюють усі такі індивідуальні ізомери, рацемати, очищені енантіомери, та енантімерно збагачені суміші сполук формули (I).

Звичайно, але не абсолютно, солі заявленого винаходу є фармацевтично прийнятними солями. Солі, охоплені терміном "фармацевтично прийнятні солі" стосуються нетоксичних солей сполук цього винаходу. Солі сполук заявленого винаходу можуть містити кислотно-адитивні солі. Репрезентативні солі охоплюють ацетат, бензенсульфонат, бензоат, гідрогенкарбонат, бісульфат, бітарtrat, борате, кальцій едетат, камзилат, карбонат, клавуланат, цитрат, дигідрохлорид, едизилат, езилат, фумарат, глюцептат, глюконат, глютамат, гліколіларсанілат, гексилрезорцинат, гідрабамін, гідробромід, гідрохлорид, гідроксинафтоат, йодид, ізетіонат, лактат, лактобінат, лаурат, малат, малеат, манделат, мезилат, метилсульфат, монокалій малеат, мукат, напзилат, нітрат, N-метилглюкамін, оксалат, памоат, пальмітат, пантотенат, фосфат/дифосфат, полігалактуронат, калій, саліцилат, натрій, стеарат, субацетат, сукцинат, сульфат, танат, тарtrat, тозилат, триетюдид, триметиламоній, та палерат. Інші солі, котрі не є фармацевтично прийнятними, можуть бути корисними при отриманні сполук цього винаходу та їх слід розглядати як наступний аспект винаходу.

Охопленими рамками винаходу сполуками є сольвати сполук зображеної формули. "Сольват" стосується комплексу змінної стехіометрії, утвореного розчиненням (у цьому винаході, сполуки формули (I), або її солі або фізіологічно функціонального похідного) та розчинників. Такі розчинники, для мети винаходу, не повинні впливати на біологічну активність розчиненої речовини. Переважно застосовуваними розчинниками є фармацевтично прийнятні розчинники, як-то вода, етанол та оцтова кислота.

"Фізіологічно функціональне похідне" стосується будь-якого фармацевтично прийнятного похідного сполуки заявленого винаходу, що при застосуванні до ссавця є дає (безпосередньо або опосередковано) сполуку заявленого винаходу або її активний метаболіт. Такі похідні, наприклад, естери та аміді, повинні бути зрозумілими спеціалістам, без експериментування. Посилання можна зробити на Burger's Medicinal Chemistry And Drug Discovery, 5th Edition, Vol. 1: Principles and Practice, що уведене як посилання на фізіологічно функціональні похідні.

"Ефективна кількість" означає кількість ліків або фармацевтичного засобу, що виявляє біологічну або медичну реакцію тканини, системи, тварини або людини, яку є визначає, наприклад, дослідник або лікар.

Терапевтично ефективна кількість" означає будь-яку кількість, котра порівняно з відповідною особою, яка не отримала таку кількість, дає поліпшене лікування, загоювання, попередження, або поліпшення хвороби, розладу або побічної дії, або зменшення швидкості прогресу хвороби або розладу. Термін також охоплює у його рамках кількості, ефективні стосовно посилення нормальної фізіологічної функції. Для застосування у терапії, терапевтично ефективні кількості сполуки формули (I), а також їх солей, сольватів, та фізіологічно функціональних похідних можна застосовувати як чисті хімічні сполуки. Додатково, активний інгредієнт може бути представленим як фармацевтична композиція.

Відповідно, винахід крім того стосується фармацевтичної композиції, що містить ефективні кількості сполуки формули (I) або їх солей, сольватів, та фізіологічно функціональних похідних, та один або більше фармацевтично прийнятних носіїв, розріджувачів або наповнювачів. Носії, розріджувачі або наповнювачі повинні бути прийнятними, а саме сумісними з іншими інгредієнтами композиції та нешкідливими для отримувача фармацевтичної композиції.

У другому аспекті винаходу запропоновано спосіб отримання фармацевтичної композиції, у тому числі змішуванням сполуки формули (I) або її солі, сольвату, або фізіологічно функціонального похідного, з одним або більше фармацевтично прийнятними носіями, розріджувачами або наповнювачами.

Терапевтично ефективна кількість сполуки заявленого винаходу залежить від ряду факторів. Вид, вік, та маса отримувача, точний стан, що потребує лікування та його суворість, природа композиції та шлях застосування є факторами, що слід розглядати. Терапевтично ефективна кількість повинна бути визначеною лікарем або ветеринаром. Ефективна кількість сполуки формули (I) для лікування людей або інших ссавців, що потерпають від метаболічних розладів, як-то діабет та ожиріння, загалом, повинна бути у межах приблизно 0,1 - 100 мг/кг маси тіла отримувача (ссавця) на добу. Більш звичайно ефективна кількість повинна бути у межах 0,1 - 10 мг/кг маси тіла на добу. Тому, для дорослого ссавця 70 кг кількість на добу може звичайно бути 7 - 700 мг. Ця кількість може бути наданою окремою дозою на добу або кількома (як-то дві, три, чотири, п'ять або більш) піддоз на добу так, щоб загальна добова доза була такою ж. Ефективну кількість її солі, сольвату, або фізіологічно функціонального похідного можна визначити як пропорцію ефективної кількості сполуки формули (I). Подібні дози повинні бути прийнятними для лікування інших визначених тут станів та для профілактики.

Фармацевтичні композиції можуть бути представлені у формах окремих доз з вмістом попередньо визначеної кількості активного інгредієнту на окрему дозу. Така одиниця може містити, як необмежувальний приклад, 0,5 мг - 1 г сполуки формули (I), залежно від стану, що лікують, шляху застосування, та віку, маси та стану пацієнта. Кращі композиції окремих доз мають вміст добової дози або піддози активного інгредієнту. Такі фармацевтичні композиції можна отримувати будь-яким способом, добре відомим у рівні техніки фармації.

Фармацевтичні композиції можуть бути пристосованими для застосування будь-яким прийнятним шляхом, наприклад, пероральним (у тому числі букальним або сублінгвальним), ректальним, назальним, місцевим (у тому числі букальним, сублінгвальним або трансдермальним), вагінальним або парентеральним (у тому числі підшкірним, внутрішньом'язовим, внутрішньовенним або інтрадермальним) шляхом. Такі композиції можна отримувати будь-яким способом, відомим у рівні техніки фармації, наприклад, асоціацією активного інгредієнту з носієм або наповнювачем.

Фармацевтичні композиції, пристосовані для перорального застосування, можуть бути представленими як окремі одиниці, як-то капсули або таблетки; порошки або гранули; розчини або суспензії, кожна з водною або неводною рідинами; їстівні пінки; або емульсії олія-у-воді або вода-в-олії. Для перорального застосування у формі таблетки або капсули активні ліки можна комбінувати з пероральним нетоксичним фармацевтично прийнятним інертним носієм, як-то етанол, гліцерин або вода. Загалом, порошки отримують подрібненням сполуки до придатного розміру та змішуванням з прийнятним фармацевтичним носієм, як-то їстівний вуглевод, як. наприклад, крохмаль або манітол. Ароматизатори, консерванти, диспергатори, та барвники можуть також бути присутніми.

Капсули роблять отриманням порошку, рідини або суспензії та інкапсулюванням желатином або іншим прийнятним матеріалом. Ковзні засоби та лубриканти, як-то колоїдний силікагель, тальк, магній стеарат, кальцій стеарат, або твердий поліетиленгліколь можна додавати до суміші перед інкапсулюванням. Дезінтегратор або солюбілізатор, як-то агар-агар, кальцій карбонат або натрій карбонат, можна також додавати для поліпшення доступності медикаменту при прийомі капсули. Придатні зв'язуючі, лубриканти, дезінтегратори та барвники можуть також бути уведеними у суміш. Приклади зв'язуючих охоплюють крохмаль, желатин, природні цукри, як-то глюкоза або бета-лактоза, кукурудзяні підсолоджувачі, природні та синтетичні камеді, як-то гуміарабік, камедь трагаканта, або натрій альгінат, карбоксиметилцелюлозу, поліетиленгліколь та воски. Лубрикантами, корисними у цих формах доз, є натрій олеат, натрій стеарат, магній стеарат, натрій бензоат, натрій ацетат та натрій хлорид. Дезінтегратори охоплюють крохмаль, метилцелюлозу, агар, бентоніт та ксантанову камедь.

Таблетки формують, наприклад, отриманням суміші порошку, гранульовального засобу, додаванням лубриканту та дезінтегратору та пресуванням у таблетки. Суміш порошку можна отримувати змішуванням сполуки, відповідним чином подрібненої, з розріджувачем або основою, як описано вище. Необов'язкові інгредієнти охоплюють зв'язуючі, як-то карбоксиметилцелюлоза, альгірати, желатини, або полівінілпіролідон, уповільнювачі розчинення, як-то парафін, прискорювачі ресорбції, як-то четвертинна сіль, та/або засоби поглинання, як-то бентоніт, каолін або дикальцій фосфат. Суміш порошку може бути волого-гранульованою зі зв'язуючим, як-то сироп, крохмальна паста, рослинний клей або розчини целюлозних або полімерних матеріалів, та протирання крізь сито. Як альтернатива до

гранулюванню, суміш порошку можна пропускати через прилад таблетування та в результаті утворювати гранули. Гранули можна змащувати для попередження злипання таблетко-формульованої суміші за допомогою додавання стеаринової кислоти, стеарату, тальку або мінеральної оливи. Змащену суміш тоді пресують у таблетки. Сполуки заявленого винаходу

5 можна також комбінувати з сипучим інертним носієм та пресувати у таблетки безпосередньо без етапів гранулювання. Прозоре або непрозоре захисне покриття, що складається з покриття шелаком, покриття з цукру або полімерного матеріалу та покриття воском, можна забезпечувати. Барвники можна додавати для розрізнення відмінних окремих доз.

Пероральні рідини, як-то розчини, сиропи, та еліксири, можна отримувати у формі окремої

10 дози так, щоб надана кількість містила попередньо визначену кількість сполуки. Сиропи можна отримувати розчиненням сполуки у відповідним чином ароматизованому водному розчині, тоді як еліксири отримують застосуванням нетоксичного спиртового носія. Суспензії можна формувати загалом диспергуванням сполуки у нетоксичному носії. Солюбілізатори та емульгатори, як-то етоксиловані ізостеарилові спирти та поліоксіетилен-сорбітол-етери,

15 консерванти; ароматизатори, як-то олія м'яти, або природні підсолоджувачі, сахарин, або інші штучні підсолоджувачі; можна додавати також.

Де прийнятно, композиції окремої дози для перорального застосування можуть бути мікроінкапсульованими. Композицію можна також отримувати для подовженого або підтримуваного вивільнення, як, наприклад, покриттям або введенням дисперсного матеріалу у

20 полімери або віск.

Сполуки формули (I) та їх солі, сольвати, та фізіологічно функціональні похідні, можна застосовувати також у формі систем доставки ліпосомами, як-то невеликими одношаровими пухирцями, великими одношаровими пухирцями, та багатшаровими пухирцями. Ліпосоми можна утворювати з різних фосфоліпідів, як-то холестерин, стеариламін або

25 фосфатидилхоліні.

Сполуки формули (I) та їх солі, сольвати, та фізіологічно функціональні похідні можна також доставляти застосуванням моноклональних антитіл як індивідуальних носіїв, з котрими молекули сполук є сполученими.

Сполуки можуть також бути сполученими із розчинними полімерами як придатними для

30 націлювання ліків носіями. Такі полімери можуть охоплювати полівінілпіролідон (ПВХ), кополімер пірану, полігідроксипропілметакриламід-фенол, полігідроксіетил-аспартамідфенол, або поліетиленоксидполілізин, заміщений пальмітоїльними залишками. Більш того, сполуки можуть бути сполученими зі здатними до біорозкладання полімерами, корисними для досягнення контрольованого вивільнення ліків; як-то полімолочна кислота, полі-ε-капролактон,

35 полігідроксимасляна кислота, поліортоестери, поліацеталі, полідигідропірани, поліціаноакрилати, та перехресно-зшиті або амфіпатичні блок-кополімери гідрогелів.

Фармацевтичні композиції, пристосовані для трансдермального застосування, можуть бути представленими як окремі пластири, призначені залишатися у тісному контакті з епідермісом

40 отримувача протягом тривалого періоду часу. Наприклад, активний інгредієнт можна постачати з пластиру іонофорезом, як описано у Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986).

Фармацевтичні композиції, пристосовані для місцевого застосування, можна формувати, як мазі, креми, суспензії, лосьйони, порошки, розчини, пасти, гелі, спреї, аерозолі або олії.

Для лікування очей або інших зовнішніх тканин, наприклад, рота та шкіри, композиції можна застосовувати, як місцеві мазі або креми. При формуванні у мазь активний інгредієнт можна

45 застосовувати з будь-якою парафіною або незмішуваною з водою основою мазі. Альтернативно, активний інгредієнт можна формувати у крем із з основою крему олія-у-воді або вода-в-оливі.

Фармацевтичні композиції, пристосовані для місцевого застосування до очей, охоплюють очні краплі, де активний інгредієнт розчинено або суспендовано у придатному носії, зокрема,

50 водних розчинниках.

Фармацевтичні композиції, пристосовані для місцевого застосування у роті охоплюють пастилки та промивки для рота.

Фармацевтичні композиції, пристосовані для назального застосування, де носій є твердим, містять порошок, що має розмір частинок, наприклад, у межах 20 - 500 мікрон. Порошок

55 застосовують швидкою інгаляцією крізь назальний прохід з ємності для порошку до носу. Придатні композиції, де носій є рідким, для застосування назальним спреєм або як назальними краплями, охоплюють водні або оливні розчини активного інгредієнту.

Фармацевтичні композиції, пристосовані для застосування інгаляцією, охоплюють пил з дрібних частинок, що можна створювати за допомогою різних типів аерозолів під тиском з

60 вимірюваною дозою, розпилювачів або інсуфляторів.

Фармацевтичні композиції, пристосовані для ректального застосування, можуть бути супозиторіями або клізмами.

Фармацевтичні композиції, пристосовані для вагінального застосування, можуть бути тампонами, кремами, гелями, пастами, пінками, або спреями.

5 Фармацевтичні композиції, пристосовані для парентерального застосування охоплюють водні та неводні стерильні розчини для ін'єкцій, котрі можуть містити антиоксиданти, буфери, бактеріостати, та розчинені речовини, що надають композиції ізотонічності з кров'ю; та водні та неводні стерильні суспензії, котрі можуть містити суспендувальні засоби та загусники. Композиції можуть бути в одинично-дозовій або багатодозовій ємності, наприклад, герметичних
10 ампулах та склянках, та їх можна зберігати у сублімованому стані, що потребує тільки додавання стерильного рідкого носія, наприклад, води для ін'єкцій, негайно перед застосуванням. Розчини та суспензії для негайного застосування ін'єкціями можна отримувати зі стерильних порошків, гранул та таблеток.

Сполуки заявленого винаходу та їх солі, сольвати, та фізіологічно функціональні похідні
15 можна застосовувати поодиночі або у комбінації з іншими терапевтичними засобами. Сполуку формули (I) та інший фармацевтично активний засіб можна застосовувати разом або окремо та, при застосуванні окремо, застосування може відбуватися одночасно або послідовно, у будь-якому порядку. Кількості сполуки формули (I) та іншого фармацевтично активного засобу та хронометраж застосування повинні бути вибраними для досягнення потрібної комбінованої
20 терапевтичної дії. Застосування у комбінації сполуки формули (I) її солі, сольвату або фізіологічно функціонального похідного з іншими засобами лікування можуть бути застосуванням у комбінації сумісно у: (1) унітарній фармацевтичній композиції з обома сполуками; або (2) окремих фармацевтичних композиціях, кожна з одною сполукою. Альтернативно, комбінацію можна застосовувати окремо послідовно, де один засіб лікування
25 застосовують першим, а інший другим або навпаки. Таке послідовне застосування може бути близьким або віддаленим у часі.

Сполуки заявленого винаходу можна застосовувати у лікуванні різних розладів та станів. Як такі, сполуки заявленого винаходу можна застосовувати у комбінації з різними іншими
30 терапевтичними засобами, корисними у лікуванні або профілактиці цих розладів або станів. Сполуки заявленого винаходу можна застосовувати у комбінації з дієтою, вправами, інсуліном, посилювачем чутливості до інсуліну, інгібітором поглинання глюкози, бігуанідом, посилювачем секретування інсуліну, інгібітором SGLT2, інсуліном або аналогом інсуліну, антагоністом рецептору глюкагону, стимулятором інсулінового рецептору кінази, інгібітором трипептидил-пептидази II, інгібітором дипептидил-пептидази IV, інгібітором білкової тирозин-фосфатази-1B,
35 інгібітором глікоген-фосфорилази, агоністом AXOR 109, інгібітором глюкоза-6-фосфатази, інгібітором фруктоза-бісфосфатази, інгібітором піруват-дегідрогенази, інгібітором глюконеогенезу печінки, D-хіроїнситоном, інгібітором глікоген-синтази-кінази-3, глюкагон-подібним пептидом-1, аналогом глюкагон-подібного пептиду-1, агоністом глюкагон-подібного пептиду-1, амліном, аналогом амліну, агоністом амліну, інгібітором альдоза-редуктази,
40 інгібітором посиленого глікозилювання кінцевих продуктів, інгібітором білкової кінази C, антагоністом рецептору γ -аміномасляної кислоти, антагоністом натрій-каналу, інгібітором фактору транскрипту NF- κ B, інгібітором ліпід-пероксидази, інгібітором N-ацетилованого- α -зв'язаної-кислотної-дипептидази, інсуліно-подібним фактором росту-I, похідним від тромбоцитів фактором росту, аналогом похідного від тромбоцитів фактору росту, ерідермальним фактором
45 росту, фактору росту нервів, похідним карнітину, уридином, 5-гідрокси-1-метилгідантоїном, EGB-761, бімокломол, сулодексидом, Y-128, антидіарейними засобами, проносними засобами, інгібітором гідроксиметилглутарил-кофермент-A-редуктази, похідним фібринової кислоти, агоністом адреноцептору pV, інгібітором ацил-коферменту A холестерин-ацилтрансферази, проболом, агоністом рецептору гормону щитовидної залози, інгібітором
50 поглинання холестерину, інгібітором ліпази, інгібітором білку мікросомального переносу тригліцериду, інгібітором ліпоксигенази, інгібітором карнітин-пальмітоїл-трансферази, інгібітором сквален-синтази, посилювачем рецептору ліпопротеїну низької густини, похідним ніотинової кислоти, секвестрантом жовчних кислот, інгібітором котранспортеру натрію/жовчних кислот, інгібітором білку переносу холестерин-естеру, засобом для пригнічення апетиту,
55 інгібітором ферменту перетворення ангіотензину, інгібітором нейтральної ендopeптидази, антагоністом рецептору ангіотензину II, інгібітором ферменту перетворення ендотеліну, антагоністом рецептору ендотеліну, діуретичним засобом, кальцій-антагоністом, судинорозширювальним антигіпертензивним засобом, засобом симпатичного блокування, центрально діючим антигіпертензивним засобом, агоністом α_2 -адреноцептору,
60 антитромбоцитними засобами, інгібітором синтезу сечової кислоти, засобом сприяння

виведенню сечової кислоти та підлужувачем сечі.

Зразкові сполуки є описаними далі, однак, комбінація у рамках заявленого винаходу не повинна бути обмеженою цим конкретним описом. На додаток, цей перелік зразкових сполук охоплює вільні сполуки, а також солі, сольвати, та фізіологічно функціональні похідні.

5 Як посилювачі чутливості до інсуліну, ілюстровані активовані проліфератором пероксизом агоністи рецептору- γ , як-то троглітазон, піоглітазон, розиглітазон, дарглітазон, GI-262570, ізаглітазон, LG-100641, NC-2100, T-174, DRF-2189, CLX-0921, CS-011, GW-1929, циглітазон, енглітазон, та NIP-221, активовані проліфератором пероксизом агоністи рецептору- α , як-то GW-9578 та BM-170744, активовані проліфератором пероксизом агоністи рецепторів- α/γ , як-то GW-409544, KRP-297, NN-622, CLX-0940, LR-90, SB-219994, DRF-4158, та DRF-MDX8, агоністи ретиноїдного X-рецептору, як-то ALRT-268, AGN-4204, MX-6054, AGN-194204, LG-100754 та бексаротен, та інші посилювачі чутливості до інсуліну, як-то регліксан, ONO-5816, MBX-102, CRE-1625, FK-614, CLX-0901, CRE-1633, NN-2344, BM-13125, BM-501050, HQL-975, CLX-0900, MBX-668, MBX-675, S-15261, GW-544, AZ-242, LY-510929, AR-HO49020 та GW-501516.

15 Посилювачі чутливості до інсуліну можна застосовувати для лікування діабету, порушеної толерантності до глюкози, діабетичних ускладнень, ожиріння, гіперінсулінемії, гіперліпідемії, гіперхолестеринемії, гіпертригліцеридемії, розладу метаболізму ліпідів або атеросклерозу, а більш переважно діабету, порушеної толерантності до глюкози або гіперінсулінемії. Такі сполуки, як вважають, поліпшують порушення перетворення сигналів інсуліну у периферійних тканинах та посилюють поглинання глюкози тканинами з крові, призводячи до зменшення рівня глюкози у крові.

20 Як інгібітори поглинання глюкози, наприклад, ілюстровані інгібітори α -глюкозидази, як-то акарбоз, воглібоз, міглітол, CKD-711, еміглітат, MDL-25,637, каміглібоз та MDL-73,945, та інгібітори α -амілази, як-то AZM-127. Інгібітори поглинання глюкози можна застосовувати для лікування діабету, порушеної толерантності до глюкози, діабетичних ускладнень, ожиріння, гіперінсулінемії, а більш переважно порушеної толерантності до глюкози. Такі сполуки, як вважають, інгібують шлунково-кишкове ферментне травлення вуглеводів, що містяться у їжі, та інгібують та/або затримують поглинання глюкози організмом.

25 Як бігуаніди, ілюстровані фенформін, биформін, метформін, і т.п. Бігуаніди можна застосовувати для лікування діабету, порушеної толерантності до глюкози, діабетичних ускладнень або гіперінсулінемії, а більш переважно діабету, порушеної толерантності до глюкози або гіперінсулінемії. Такі сполуки, як вважають, знижують інгібіторну дію рівня глюкози у крові на глюконеогенез печінкою, прискорюючи анееробний гліколіз у тканинах або посилення впливу на резистентність до інсуліну у периферійних тканинах.

30 Як посилювачі секретування інсуліну, ілюстровані толбутамід, хлорпропамід, толазамід, ацетогексамід, гліклопірамід, глібурид (глібенкламід), гліклазид, 1-бутил-3-метанілілсечовина, карбутамід, гліборнурид, гліпизид, гліквідон, глізоксапід, глібутіазол, глібузол, глігексамід, натрій глімідин, гліпінамід, фенбутамід, толцикламід, глімепірид, натеглілід, мітіглілід кальцій гідрат, репаглілід і т.п. На додаток, посилювачі секретування інсуліну охоплюють активатори глюкокінази, як-то RO-28-1675. Посилювачі секретування інсуліну можна застосовувати для лікування діабету, порушеної толерантності до глюкози або діабетичних ускладнень, а більш переважно для лікування діабету або порушеної толерантності до глюкози. Так сполуки, як вважають, знижують рівня глюкози крові впливом на β -клітини підшлункової залози та посилюючи секретування інсуліну.

35 Як інгібітори SGLT2, ілюстровані сполуки, описані у патентах Японії №№ Hei 10-237089 та 2001-288178 та у міжнародних патентних заявках WO01/16147, WO01/27128, WO01/68660, WO01/74834, WO01/74835, WO02/28872, WO02/36602, WO02/44192, WO02/53573, та WO 03/99836. На додаток, інгібітори, ідентифіковані як GW869682 та GSK189075, ілюстровані також. Інгібітори SGLT2 можна застосовувати для лікування діабету, порушеної толерантності до глюкози, діабетичних ускладнень, ожиріння або гіперінсулінемії, а більш переважно для лікування діабету, порушеної толерантності до глюкози, ожиріння або гіперінсулінемії. Так сполуки, як вважають, знижують рівень глюкози крові інгібуванням перепоглинання глюкози у проксимальних каналцях нирок.

40 Як інсулін або аналоги інсуліну, ілюстровані інсулін людини, похідний від тварин інсулін, похідний від аналогів інсуліну людини або тварин тощо. Ці препарати можна застосовувати для лікування діабету, порушеної толерантності до глюкози або діабетичних ускладнень, а більш переважно для лікування діабету або порушеної толерантності до глюкози.

45 AXOR109, також відомий, як TGR₅, BG37. M-BAR, або hGPCR19, є сполученим з G-білком рецептором жовчних кислот головним чином експресованим у моноцитах/макрофагах, легенях, селезінці, та кишковому тракті. Агоністи AXOR109 можна застосовувати для лікування

цукрового діабету, стресу, ожиріння, контролю апетиту та насичення, хвороби Альцгеймера, запалення, та хвороб центральної нервової системи. Агоністи AXOR109, як вважають, стримують рівень глюкози у крові стимулюванням вивільнення GLP-1 з ентероендокринних клітин.

5 Як антагоністи рецепторів глюкагону BAY-27-9955, NNC-92-1687 і т.п.; як стимулятори кінази інсулінового рецептору ілюстровані TER-17411, L-783281, KRX-613 і т.п.; як інгібітори трипептидил-пептидази II, ілюстровані UCL-1397 і т.п.; як інгібітори дипептидил-пептидази IV ілюстровані вілдагліптин, сітигліптин, денагліптин, саксагліптин, TSL-225, P-32/98 і т.п.; як інгібітори білкової тирозин-фосфатази ілюстровані 1B, PTP-112. OC-86839, PNU-177496 і т.п.; як інгібітори глікоген-фосфорилази ілюстровані NN-4201, CP-368296 і т.п.; як інгібітори фруктоза-бісфосфатази ілюстровано R-132917 і т.п.; як інгібітори піруват-дегідрогенази ілюстровано AZD-7545 і т.п.; як інгібітори печінкового глюконеогенезу, ілюстровано FR-225659 і т.п.; як глюкагон-подібні аналоги пептиду-1 ілюстровані ексендин-4, CJC-1131 і т.п.; як агоністи глюкагон-подібного пептиду 1 ілюстровані AZM-134, LY-315902 і т.п.; та як амелін, ілюстровані аналоги амеліну або агоністи амеліну, прамлінтид ацетат і т.п.. Ці ліки, інгібітори глюкоза-6-фосфатази, D-хіроїнситоном, інгібітори кіназ-3 глікоген-синтази та глюкагон-подібний пептид-1 можна застосовувати для лікування діабету, порушеної толерантності до глюкози, діабетичних ускладнень або гіперінсулінемії, а більш переважно для лікування діабету або порушеної толерантності до глюкози.

20 Як інгібітори альдоза-редуктази ілюстровані аскорбіл гамоленаат, толрестат, епалрестат, ADN-138, BAL-ARI8, ZD-5522, ADN-311, GP-1447, IDD-598, фідарестат, сорбініл, поналрестат, ризарестат, зенарестат, міналрестат, метосорбініл, AL-1567, імірестат, M-16209, TAT, AD-5467, зополрестат, AS-3201, NZ-314, SG-210, JTT-811, ліндолрестат і т.п. Інгібітори альдоза-редуктази можна застосовувати для лікування діабетичних ускладнень. Такі сполуки, як вважають, інгібують альдоза-редуктазу та зниження надлишкового внутрішньоклітинного накопичення сорбітолу у прискореному поліольному шляху, що є у постійному гіперглікемічному стані у тканинах при діабетичних ускладненнях.

Як інгібітори утворення кінцевих продуктів посиленого глікозилювання ілюстровані піридоксамін, OPB-9195, ALT-946, ALT-711, пімагедин гідрохлорид і т.п. Інгібітори утворення кінцевих продуктів посиленого глікозилювання можна застосовувати для лікування діабетичних ускладнень. Такі сполуки, як вважають, інгібують утворення кінцевих продуктів посиленого глікозилювання, що прискорюється у постійному гіперглікемічному стані при діабеті та відхиленні клітинного пошкодження.

Як інгібітори кінази білку C, LY-333531 ілюстровано мідозтаурин. Інгібітори кінази білку C можна застосовувати для лікування діабетичних ускладнень. Такі сполуки, як вважають, інгібують активність кінази білку C, що прискорюється у постійному гіперглікемічному стані у пацієнтів з діабетом.

Як антагоністи рецепторів γ -аміномасляної кислоти ілюстровано топірамат; як антагоністи натрій-каналу ілюстровані мексилітин гідрохлорид, окскарбазепін і т.п.; як інгібітори фактору транскрипції NF- κ B ілюстровано дексліпотам; як інгібітори ліпід-пероксидази ілюстровано тирилазад мезилат; як інгібітори N-ацетилованої- α -зв'язаної-кислотної-дипептидази ілюстровано GPI-5693 та, як похідні карнітину ілюстровані карнітин, левасесамін гідрохлорид, левокарнітин хлорид, левокарнітин, ST-261 і т.п. Ці ліки, інсуліно-подібний фактор росту-1, похідний від тромбоцитів фактор росту, аналоги похідного від тромбоцитів фактору росту, ерідермальний фактор росту, фактор росту нервів, уридин, 5-гідрокси-1-метилгідантоїн, EGB-761, бімокломол, сулодексид та Y-128 можна застосовувати для лікування діабетичних ускладнень.

Як антидіареїні засоби або проносні засоби ілюстровані полікарбофіл кальцій, альбумін танат, бісмут субнітрат і т.п. Ці ліки можна застосовувати для лікування діареї, запору або подібних станів, що можуть супроводжувати діабет або інші метаболічні розлади.

Як інгібітори гідроксиметилглутарил-кофермент-A-редуктази ілюстровані натрій церивастатин, натрій правастатин, ловастатин, симвастатин, натрій флувастатин, аторвастатин кальцій гідрат, SC-45355, SG-33600, CP-83101, BB-476, L-669262, S-2468, DMP-565, U-20685, BAY-x-2678. BAY-10-2987, кальцій правастатин, кальцій розувастатин, колестолон, далвастатин, ацитемат, мевастатин, крилвастатин, BMS-180431, BMY-21950. гленвастатин, карвастатин. BMY-22089, бервастатин і т.п. Інгібітори гідроксиметилглутарил-кофермент-A-редуктази можна застосовувати для лікування гіперліпідемії, гіперхолестеринемії, гіпертригліцеридемії, розладу метаболізму ліпідів або атеросклерозу, а більш переважно для лікування гіперліпідемії, гіперхолестеринемії або атеросклерозу. Такі сполуки, як вважають, знижують рівень холестерину у крові інгібуванням гідроксиметилглутарил-кофермент-A-редуктази.

Як похідні фібринової кислоти ілюстровані бецафібрат, беклобрат, бініфібрат, ципрофібрат, клінофібрат, клофібрат, алюміній клофібрат, клофібринову кислоту, етофібрат, фенофібрат, гемфіброзил, нікофібрат, пірифібрат, роніфібрат, симфібрат, теофібрат, AHL-157 і т.п. Похідні фібринової кислоти можна застосовувати для лікування гіперінсулінемії, гіперліпідемії, гіперхолестеринемії, гіпертригліцеридемії, розладу метаболізму ліпідів або атеросклерозу, а більш переважно для лікування гіперліпідемії, гіпертригліцеридемії або атеросклерозу. Такі сполуки, як вважають, активують ліпопротеїн-ліпази печінки та посилюють окиснення жирних кислот, призводячи до зменшення рівнів тригліцеридів у крові.

Як агоністи β_3 -адреноцептору ілюстровані BRL-28410, SR-58611A, IKI-198157, ZD-2079 BMS-194449, BRL-37344, CP-331679, CP-114271, L-750355, BMS-187413, SR-59062A, BMS-210285, LY-377604, SWR-0342SA, A2-40140, SB-226552, D-7114, BRL-35135, FR-149175, BRL-26830A, CL-316243, AJ-9677, GW-427353 (солабегрон), N-5984, GW-2696, YM178 і т.п. Агоністи β_3 -адреноцептору можна застосовувати для лікування діабету, ожиріння, гіперінсулінемії, гіперліпідемії, гіперхолестеринемії, гіпертригліцеридемії, розладу метаболізму ліпідів, нетримання сечі та IBS.

Як інгібітори ацил-кофермент-А-холестерин-ацилтрансферази ілюстровані NTE-122, MCC-147, PD-132301-2, DUP-129, U-73482, U-76807, RP-70676, P-06139, CP-113818, RP-73163, FR-129169, FY-038, EAB-309, KY-455, LS-3115, FR-145237, T-2591, J-104127, R-755, FCE-28654, YIK-C8-434, авасиміб, CI-976, RP-64477, F-1394, елдациміб, CS-505, CL-283546, YM-17E, лецимібід, 447C88, YM-750, E-5324, KW-3033, HL-004, ефлуциміб і т.п. Інгібітори ацил-кофермент-А-холестерин-ацилтрансферази можна застосовувати для лікування гіперліпідемії, гіперхолестеринемії, гіпертригліцеридемії або розладу метаболізму ліпідів, а більш переважно для лікування гіперліпідемії або гіперхолестеринемії. Такі сполуки, як вважають, знижують рівень холестерину крові інгібуванням ацил-кофермент-А-холестерин-ацилтрансферази.

Як агоністи рецептору гормону щитовидної залози ілюстровані натрій ліотиронін, натрій левотироксин, KB-2611 і т.п.; як інгібітори поглинання холестерину ілюстровані езетиміб, SCH-48461 і т.п.; як інгібітори ліпази ілюстровані орлістат, ATL-962, AZM-131, RED-103004 і т.п.; як інгібітори карнітин-пальмітоїл-трансферази ілюстровано етомоксир і т.п.; як інгібітори сквален-синтази ілюстровані SDZ-268-198, BMS-188494, A-87049, RPR-101821, ZD-9720, RPR-107393, ER-27856 і т.п.; як похідні ніотинової кислоти ілюстровані, ніотинова кислота, нікотинамід, нікомол, ніцеритрол, аципімокс, нікорандил і т.п.; як жовчних кислот секвестранти ілюстровані, колестирамін, колестилан, колесевелам гідрохлорид, GT-102-279 і т.п.; як інгібітори котранспортеру натрій/жовчних кислот ілюстровані 264W94, S-8921, SD-5613 і т.п.; та, як інгібітори білку переносу холестеринових естерів ілюстровані PNU-107368E, SC-795, JTT-705, CP-529414 і т.п. Пробкол, інгібітори білку переносу мікросомальних тригліцеридів, інгібітори ліпоксигенази та посилювачі рецепторів ліпопротеїнів низької густини можна застосовувати для лікування гіперліпідемії, гіперхолестеринемії, гіпертригліцеридемії або розладу метаболізму ліпідів.

Як засоби для пригнічення апетиту ілюстровані інгібітори перепоглинання моноамінів, інгібітори перепоглинання серотоніну, стимулятори вивільнення серотоніну, агоністи серотоніну (особливо 5HT_{2C}-агоністи), інгібітори перепоглинання норадреналіну, стимулятори вивільнення норадреналіну, агоністи α_1 -адреноцептору, агоністи β_2 -адреноцептору, агоністи допаміну, антагоністи рецепторів канабіноїдів, антагоністи рецепторів γ -аміномасляної кислоти, антагоністи H₃-гістаміну, L-гістидин, лептин, аналоги лептину, агоністи рецептору лептину, агоністи рецептору меланокортину (особливо, агоністи MC₃-R, агоністи MC₄-R), гормон стимулювання α -меланоцитів, регульований кокаїном та амфетаміном транскрипт, білок махогані, агоністи етеростатину, кальцітонін, пептид пов'язаний з геном кальцітоніну, бомбезин, агоністи холецистокініну (особливо агоністи CCK-A), гормон вивільнення кортикотропіну, аналоги гормону вивільнення кортикотропіну, агоністи гормону вивільнення кортикотропіну, урокортин, соматостатин, аналоги соматостатину, агоністи рецептору соматостатину, пітуїтарний аденілат-циклаза-активувальний пептид, похідне від нейротрофічного фактору мозку, ціліарний нейротрофічний фактор, гормон вивільнення тиротропіну, нейротензин, совагін, антагоністи нейропептиду Y, антагоністи опіоїдних пептидів, антагоністи галаніну, антагоністи меланін-концентрувального гормону, інгібітори, пов'язані з білком агуті, та антагоністи рецепторів орексину. Як інгібітори перепоглинання моноамінів ілюстровані мазиндол і т.п.; як інгібітори перепоглинання серотоніну ілюстровані дексфенфлурамін гідрохлорид, фенфлурамін, сибутрамін гідрохлорид, флувоксамін малеат, сертралін гідрохлорид і т.п.; як агоністи серотоніну ілюстровані інотриптан, (+)-норфенфлурамін і т.п.; як інгібітори перепоглинання норадреналіну ілюстровані бупропіон, GW-320659 і т.п.; як стимулятори вивільнення норадреналіну ілюстровані роліппрам, YM-992 і т.п.; як агоністи β_2 -

адреноцептору ілюстровані амфетамін, декстроамфетамін, фентермін, бензфетамін, метамфетамін, фендиметразин, фенметразин, діетилпропіон, фенілпропаноламін, клобензорекс і т.п.; як агоністи допаміну ілюстровані ER-230, допрексин, бромкриптин мезилат і т.п.; як антагоністи рецепторів канабіноїду ілюстровані, римонабант і т.п.; як антагоністи рецепторів γ -аміномасляної кислоти ілюстровані топірамат і т.п.; як антагоністи H_3 -гістаміну ілюстровані GT-2394 і т.п.; як лептин ілюстровані аналоги лептину або агоністи рецептору лептину, LY-355101 і т.п.; як агоністи холецистокінін (особливо агоністи CCK-A) ілюстровані SR-146131, SSR-125180, BP-3,200, A-71623, FPL-15849, GI-248573, GW-7178, GM81771, GW-7854, A-71378 і т.п.; та як антагоністи нейропептиду Y ілюстровані SR-120819-A, PD-160170, NGD-95-1, BIBP-3226, 1229-U-91, CGP-71683, BIBO-3304, CP-671906-01, J-115814 і т.п.

Як інгібітори ферменту перетворення ангіотензину ілюстровані каптоприл, еналаприл малеат, алацеприл, делаприл гідрохлорид, раміприл, лізиноприл, імідаприл гідрохлорид, беназеприл гідрохлорид, церонаприл моногідрат, цилазаприл, натрій фозіноприл, перидоприл ербумін, кальцій мовелтиприл, хінаприл гідрохлорид, спіраприл гідрохлорид, темокаприл гідрохлорид, трандолаприл, кальцій зофеноприл, моексиприл гідрохлорид, рентіаприл і т.п. Інгібітори ферменту перетворення ангіотензину можна застосовувати для лікування діабетичних ускладнень або гіпертензії.

Як інгібітори нейтральної ендопептидази ілюстровані орнапатриллат, MDL-100240, фазидотрил, сямпатриллат, GW-660511X, міксанприл, SA-7060, E-4030, SLV-306, екадотрил і т.п. Інгібітори нейтральної ендопептидази можна застосовувати для лікування діабетичних ускладнень або гіпертензії.

Як антагоністи рецепторів ангіотензину II ілюстровані кандесартан цилексетил, кандесартан цилексетил/гідрохлортіазид, калій лосартан, епросартан мезилат, валсартан, телмісартан, ірбесартан, EXP-3174, L-158809, EXP-3312, олмесартан, тазосартан, KT-3-671, GA-0113, RU-64276, EMD-90423, BR-9701 і т.п. Антагоністи рецепторів ангіотензину II можна застосовувати для лікування діабетичних ускладнень або гіпертензії.

Як інгібітори ферменту перетворення ендотеліну ілюстровані CGS-31447, CGS-35066, SM-19712 і т.п.; як антагоністи рецепторів ендотеліну ілюстровані 1-749805, TBC-3214, BMS-182874, BQ-610, TA-0201, SB-215355, PD-180988, натрій ситаксентан, BMS-193884, дарусентан, TBC-3711, босентан, натрій тезосентан, J-104132, YM-598, S-0139, SB-234551, RPR-118031A, ATZ-1993, RO-61-1790, ABT-546, енласентан, BMS-207940 і т.п. Такі ліки можна застосовувати для лікування діабетичних ускладнень або гіпертензії, а більш переважно для лікування гіпертензії.

Як діуретичні засоби ілюстровані хлорталідон, метолазон, циклопентіазид, трихлорметіазид, гідрохлортіазид, гідрофлуметіазид, бензилгідрохлортіазид, пенфлутизид, метислотіазид, індапамід, трипамід, мефрузид, азоцемід, етакринова кислота, топацемід, піретанід, фуросемід, біметанід, метикран, калій канреноат, спіронолактон, триамтетен, амінофілін, циклетанін гідрохлорид, LLU-, PNU-80873A, ізосорбід, D-манітол, D-сорбітол, фруктоза, гліцерин, ацетазоламід, метазоламід, FR-179544, OPC-31260, ліксивапан, конівапан гідрохлорид і т.п. Діуретичні ліки можна застосовувати для лікування діабетичних ускладнень, гіпертензії, застійної серцевої недостатності або набряку, а більш переважно для лікування гіпертензії, застійної серцевої недостатності або набряку. Такі сполуки, як вважають, знижують тиск крові або поліпшують набряк збільшенням виведення сечі.

Як антагоністи кальцію ілюстровані аранідипін, ефонідипін гідрохлорид, нікардипін гідрохлорид, барнідипін гідрохлорид, бенідипін гідрохлорид, манідипін гідрохлорид, цилнідипін, нізолдипін, нітрендипін, ніфедипін, нілвадипін, фелодипін, амлодипін безилат, пранідипін, лерканідипін гідрохлорид, ісрадипін, елгодипін, азелнідипін, лацидипін, ватанідипін гідрохлорид, лемілдіпін, дитіазем гідрохлорид, клентіазем малеат, верапаміл гідрохлорид, S-верапаміл, фазудил гідрохлорид, бепрідил гідрохлорид, галопаміл гідрохлорид і т.п.; як судинорозширювальні антигіпертензивні засоби ілюстровані індапамід, тодралазин гідрохлорид, гідралазин гідрохлорид, кадралазин, будралазин і т.п.; як засоби симпатичного блокування ілюстровані атосулалол гідрохлорид, тепазозин гідрохлорид, буназозин гідрохлорид, празозин гідрохлорид, доксазозин мезилат, пропранолол гідрохлорид, атенолол, метопролол тартрат, карведилол, ніпраділол, целіпролол гідрохлорид, небіволол, бетаксоллол гідрохлорид, піндолол, тертатолол гідрохлорид, бевантолол гідрохлорид, тимолол малеат, картеолол гідрохлорид, бізопролол герніфумарат, бопіндолол малонат, ніпраділол, пенбутололсульфат, ацебутолол гідрохлорид, тилізолол гідрохлорид, надолол, урапідил, ідорамін і т.п.; як центрально діючі антигіпертензивні засоби ілюстровані резерпін і т.п.; а як агоністи α_2 -адреноцептору ілюстровані клонідин гідрохлорид, метилдопа, CHF-1035, гуанабенз ацетат, гуанфацин гідрохлорид, моксонідин, лофексидин, таліпрекзол гідрохлорид і т.п. Ці ліки можна застосовувати для лікування гіпертензії.

Як антитромбоцитні засоби ілюстровані тиклопідин гідрохлорид, дипіридамо́л, цилостазол, етил ікосапентат, сапрогелат гідрохлорид, дилазеп дигідрохлорид, трапідил, берапрост-натрій, аспірин і т.п. Антитромбоцитні засоби можна застосовувати для лікування атеросклерозу або застійної серцевої недостатності.

5 Як інгібітори синтезу сечової кислоти ілюстровані алопуринол, оксипуринол і т.п.; як засоби сприяння виведенню сечової кислоти ілюстровані бензбромарон, пробенецид і т.п.; та, як сечові підлужувачі ілюстровані натрій гідрогенкарбонат, калій цитрат, натрій цитрат і т.п. Ці ліки можна застосовувати для лікування гіперурікемії або подагри.

10 Як сказано, сполуки заявленого винаходу можна застосовувати поодиночі або можна комбінувати з іншими медичними засобами для лікування та/або попередження різних розладів та станів. Більш конкретно, хвороби та стани охоплюють метаболічні розлади, як-то діабет, у тому числі, але без обмеження, діабет типу I та II, ожиріння, нетолерантність до глюкози, резистентність до інсуліну, метаболічний синдром X, гіперліпідемію, гіперхолестеринемію, атеросклероз, нейродегенеративні хвороби та інші вияви, як-то напад.

15 Сполуки цього винаходу можна робити різними способами. Ілюстративні загальні способи синтезу нижченаведено в описі синтезу конкретних сполук винаходу, як ілюстровано у прикладах.

У прикладах нижче захисні групи для реакційних груп застосовують, де необхідно згідно з загальними принципами хімічного синтезу. Захисні групи обробляють стандартними способами органічного синтезу (T.W. Green та P.G.M. Wuts (1991) *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley та Sons, що уведене як посилання). Ці групи видаляють на придатному етапі синтезу сполуки, застосовуючи способи, що відомі спеціалістам. Вибір способів, а також умов реакцій та порядок їх проведення є відповідними з отриманнями сполук формули (I).

20 Спеціалістам ясно, що у сполуках формули (I) може бути стереоцентр. Відповідно, заявлений винахід стосується усіх можливих стереоізомерів та охоплює не тільки рацемічні сполуки але індивідуальні енантіомери. Коли сполука є потрібною як окремий енантіомер, його можна отримувати стереоспецифічним синтезом, розділенням кінцевого продукту або будь-якої придатної проміжної сполуки, або хіральними хроматографічними способами, які є відомими у рівні техніки. Розділення кінцевого продукту, проміжної сполуки або вихідного матеріалу може бути будь-яким придатним способом, відомим у рівні техніки. Дивись, наприклад, *Stereochemistry of Organic Compounds* by E.L. Eliel, S.H. Wilen, та L.N. Mander (Wiley-Interscience, 1994), уведене як посилання.

Нові сполуки заявленого винаходу не обмежені будь-яким конкретним описаним тут способом синтезу.

35 Експериментальний розділ

Символи, застосовувані в описі способів, схемах та прикладах є відповідними застосовуваним у науковій літературі, як-то, *Journal of American Chemical Society* або *Journal of Biological Chemistry*.

40 Усі реакції проводили при кімнатній температурі, якщо не вказане інше, визначення угруповань у формулах (II) - (XXVIII) є визначеними вище для формул (I), а LG - відщеплювана група, як-то гідроксил. Скорочення та визначення охоплюють

45 ВЕРХ (високоєфективна рідинна хроматографія), РХ-МС (рідинна хроматографі-мас-спектрометрія), ЯМР (ядерний магнітний резонанс), N-МП (1-метил-2-піролідинон), НАТУ (О-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуроній гексафлуорфосфат), ТВТУ (О-бензотриазол-1-іл-N,N,N',N'-тетраметилуроній тетрафлуорборат); НОВТ (1-гідроксибензотриазол); ТФОК (трифлуороцтова кислота); ДМФ (диметилформамід); DIAD (діізопропіл азодикарбоксилат); ДМЕ (1,2-диметоксietан); ТГФ (тетрагідрофуран); ДМСО (диметилсульфоксид); MeOH (метанол); EtOH (етанол); Et₃N (триетиламін); AcOH (оцтова кислота); N-МП (1-метил-2-піролідинон); EtOAc (етилацетат); та МХПБК (мета-хлорпербензойна кислота); Чу (час утримання); ДАСТ ((діетиламіно)сульфуртрифлуорид); BOC₂O (ді-трет-бутил дикарбонат).

50 ¹H-ЯМР-спектри реєстрували на Varian VXR-300, Varian Unity-300, Varian Unity-400 прилад, або Загальн Electric QE-300. Хімічні зсуви є у частинах на мільйон (млн⁻¹). Константи сполучення надано у Гц. Розщеплення описано мультиплетністю - s (синглет), d (дублет), t (триплет), q (квартет), m (мультиплет), або bs (широкий синглет).

55 Мас-спектри були отриманими на мас-спектрометрах Micromass Platform чи ZMD від Micromass Ltd., Altricham, UK, застосовуючи хімічну іонізацію при атмосферному тиску (XIAT) або іонізацію електророзпиленням (IEP).

Мікрохвильові реакції проводили, застосовуючи синтезатор Emrys™ Optimizer/ Smith від Biotage, застосовуючи стандартні протоколи, що є відомими у рівні техніки.

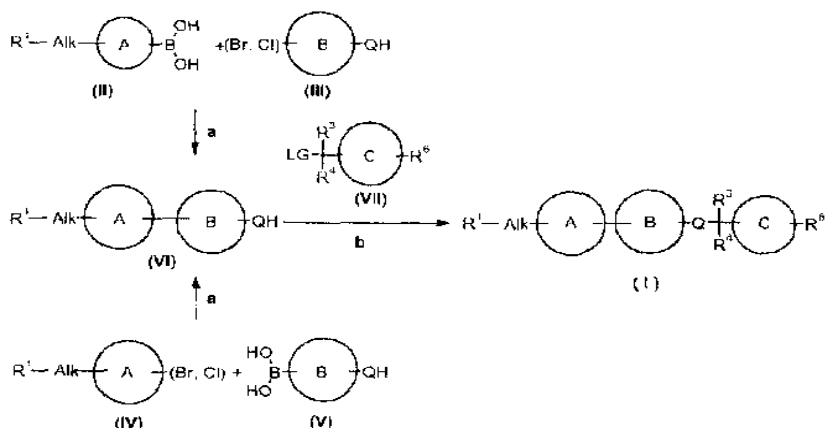
60 Абсолютну стереохімію хіральних енантіочистих сульфоксидів визначали, застосовуючи

Vibrational Circular Dichroism (VCD), надійний спектроскопічний спосіб виявлення абсолютної стереохімії (Freedman et al., Chirality, 2003, 15:743-758). Експериментальні спектри VCD отримували., застосовуючи BioTools Chiral/RTM VCD спектрометр, опоряджений подвоєним фотоеластичним модулятором (PEM), при 4 см⁻¹ розділення у регіоні 2000-800 см⁻¹.

Абсолютні конфігурації оцінювали порівнянням знаку (+/-)інтенсивної смуги VCD при 954 см⁻¹ у експериментальних VCD-спектрах зі знаком відповідної смуги у спектрах порівняння. Знак (+/-) цієї VCD-смуги є відомий як високо діагностичний стосовно абсолютно стереохімії ароматичного метилсульфінілу (Stephens, P.J. et al. J. Org. Chem., 2001, 66, 3671).

Схеми синтезу

Схема 1

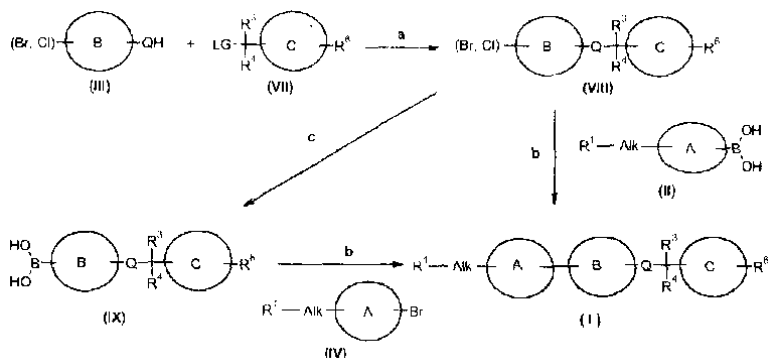


Реагенти та умови: а) Pd(PPh₃)₄ або PdCl₂(PPh₃)₂, натрій карбонат; ДМЕ, нагрівання; б) Ph₃P, DIAD, ТГФ; або калій карбонат. ДМФ, нагрівання.

Сполуки на основі біарилу можна отримувати згідно з наступною загальною схемою синтезу 1. Реакція сполучення Сузукі в умовах а) між заміщеною арилбороновою кислотою (II) та прийнятно заміщеним арилбромідом або гетероарилгалогенідом (бромідом або хлоридом) (III) може дати сполуку (VI). Стосовно умов реакції сполучення Сузукі, дивись N. Miyaura та A. Suzuki, Chem. Rev., 1995, 95, 2457-2483; A. Suzuki, J. Organometallic Chem. 1999. 576, 147-168; та A. Suzuki, Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions, F. Diederich та P.J. Stang., Eds.; Wiley-VCH: New York, 1998, 49-97. Сполуки формули (VI) можна також отримувати подібною реакцією сполучення Сузукі між (IV) та (V) в умовах а).

Коли Q - -O-, сполука (VI) може реагувати з проміжною сполукою (VII), де LG - HO- в умовах реакції Міцунобу б), отримуючи сполуку формули (I), дивись Mitsunobu, Synthesis, 1981, 1, та стосовно огляду реакції Міцунобу дивись D.L. Hughes Organic Reactions 42, 335. Обробка сполуки (VI) проміжною сполукою формули (VII), де LG- - мезил в умовах б) у присутності основи (як-то калій карбонат) у ДМФ може також дати сполуку (I). Стосовно утворення мезилату (VII) з його відповідного спирту, дивись R.K. Crossland та K.L. Servis, J. Org. Chem., 1970, 35, 3195-3196. Стосовно умов реакції заміщення мезилату, дивись P.J. Gilligan, et al., J. Med. Chem., 1992, 35, 4344-4361.

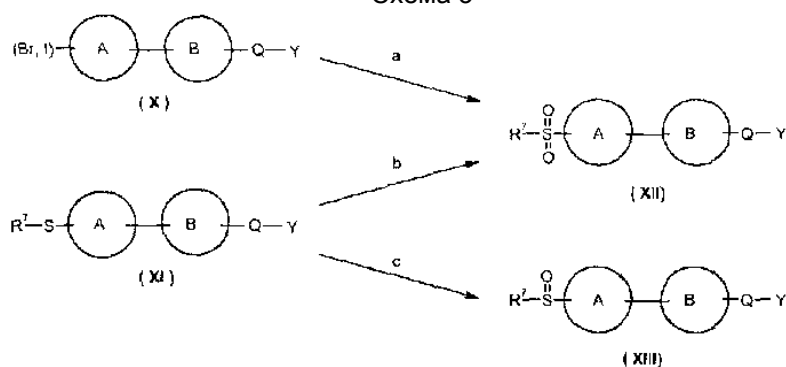
Схема 2



Реагенти та умови: а) Ph₃P, DIAD, ТГФ; або калій карбонат, ДМФ, нагрівання; б) Pd(PPh₃)₄ або PdCl₂(PPh₃)₂, Na₂CO₃, ДМЕ, нагрівання; с) (i) nBuLi, -78 X; (ii) B(C-H-Pr)₃; (iii) HCl.

Альтернативний підхід до синтезу сполуки формули (I) показано у схемі 2. Сполуку (VIII) можна зробити з (III) та спирту (VII), де LG- - HO-, застосовуючи умови а) реакції Міцунобу, або з (III) та мезилату (VII), де LG- - мезил, у присутності придатної основи, як-то калій карбонат. Сполучення Сузукі (VIII) з бороною кислотою (II) може дати сполуку формули (I), застосовуючи умови реакцій схеми 1 b). Альтернативно, бромід (VIII) можна перетворювати у боронову кислоту (IX) в умовах с), котру можна тоді сполучати з бромідом (IV), отримуючи (I) в умовах сполучення Сузукі b). Для утворення боронової кислоти з бромідів, дивись Yuichi Kobayashi, et al., Eur. J. Org. Chem., 2000, 3825-3834 та Weijie Li, et al., J. Org. Chem., 2002, 67, 5394-5397.

Схема 3

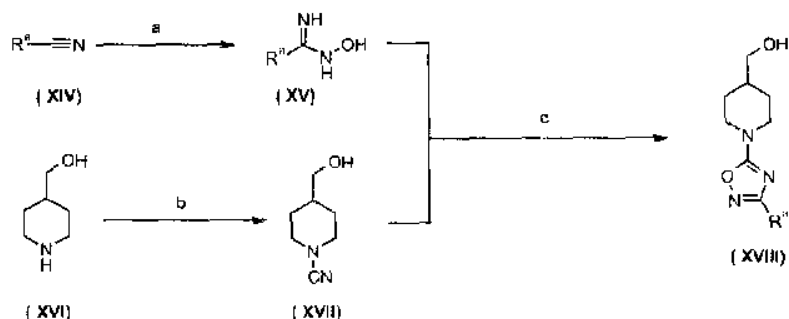


Реагенти та умови: а) CuI, L-пролін, NaOH, R^7SO_2Na , ДМСО, 110 °C, чи CuI, NaOH, R^7SO_2Na , ДМСО, 120 °C; б) Оксон®, ацетон (з MeOH або без), вода; с) 30% H_2O_2 , 1,1,1,3,3,3-гексафлуор-2-пропанол.

Сульфони для визначення R^1 на кільці "A" можна уводити, застосовуючи вихідний матеріал з вмістом сульфону, як-то (II) або (IV) у схемі 1 та схемі 2. На додаток, за схемою 3, сполуку (XII) з вмістом сульфону можна отримувати сульфонуванням сполуки (X), застосовуючи заміщену сульфінною кислотою сіль натрію у присутності CuI, що зображено як а), дивись W. Zhu та D. Ma., J. Org. Chem., 2005, 70, 2696-2700, та K.R. Campos, et al., J. Org. Chem., 2005, 70, 268-274. для перетворення арил- або алкілгалогенідів у відповідні сульфони. По-друге, сульфід (XI), при окисненні Оксон®, також дає сполуку (XII) як б), дивись I.K. Khanna, et al., J. Med. Chem., 1997, 40, 1619-1633. Сполуку (XI) можна також обробляти, як у с), окисником, як-то 30% водною H_2O_2 у 1,1,1,3,3,3-гексафлуор-2-пропанолі, отримуючи рацемічний сульфоксид (XIII), дивись K.S. Ravikumar, et al., Eur. J. Org. Chem., 1998, 2937-2940. Рацемічні сульфоксиди можна відокремлювати, застосовуючи хіральну ВЕРХ, отримуючи чисті або збагачені (R та S) енантіомери.

У схемі 3, Y -- H або $-C(R^3R^4)-$ кільце $-C-R^6$, за допомогою чого (XII) та (XIII) є типами (VI) та (I), відповідно.

Схема 4



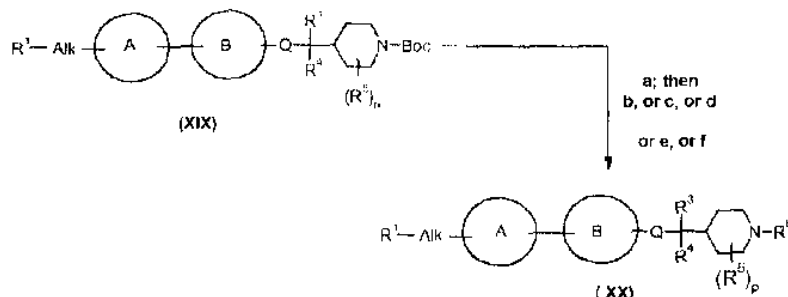
Реагенти та умови: а) H_2NOH , H_2O , EtOH, нагрівання при кипінні під зворотним холодильником; б) (i) натрій гідрогенкарбонат, H_2O , CH_2Cl_2 , 0°C; (ii) $CNBr$, CH_2Cl_2 , 0°C - кімнатна температура; с) (i) 1 N $ZnCl_2$ в етері, EtOAc, кімнатна температура; (ii) концентрована HCl, EtOH, нагрівання при кипінні під зворотним холодильником.

Проміжну сполуку (XVIII) можна зробити згідно зі схемою 4. Нагрівання при кипінні під зворотним холодильником алкілнітрилу (XIV), де R^a - алкіл або циклоалкіл, із гідроксиламіном в

етанолі та воді дає N-гідроксил алкілімідамід (XV). Обробка 4-гідроксилметилпіперидину (XVI) ціаногенбромідом дає N-ціанопіперидин (XVII). Реакція сполучення (XV) та (XVII) у присутності $ZnCl_2$ призводить до утворення N-оксадіазол-4-гідроксиметилпіперидину (XVIII) після обробки кислотою, котрий можна далі застосовувати, як сполуку формули (VII), у схемі 1 та схемі 2.

5 Стовосовно умов реакцій, дивись R.M.Jones, et al., WO 2005/121121A2.

Схема 5



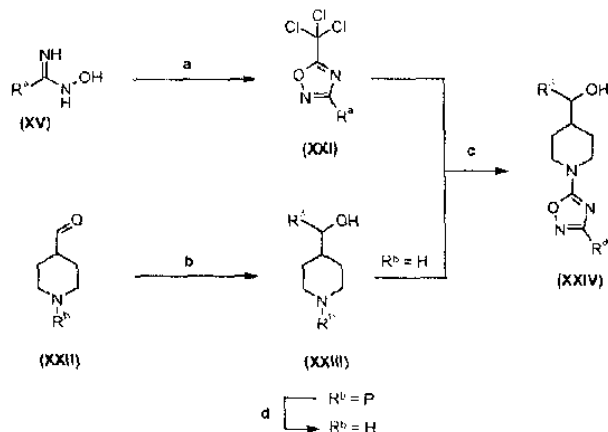
- 10 Реагенти та умови: а) ТФОК, CH_2Cl_2 , або HCl, діоксан; б) $RSC(=O)Cl$, основа, CH_2Cl_2 ; або $ROCOCl$, основа, CH_2Cl_2 ; або $RCOCl$, Et_3N , $CHCl_3$; або RSO_2Cl , Et_3N , CH_2Cl_2 ; або $ArCH_2X$, основа, CH_2CN , мікрохвилі 120 °C для створення $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$ або $-CH_2Ar$ як R^6 ; с) $R-N=OX$ (X - O або S), розчинники для створення груп $-C(O)NHR^{10}$ чи $-C(S)NHR^{10}$, як R^6 ; d) α -галоген-гетероарили, основа, нагрівання для створення груп $-Ar$ як R^6 ; е) (i) $CNBr$, Et_3N , CH_2Cl_2 ; (ii) $H_2NOH-HCl$, $EtOH$, нагрівання при кипінні під зворотним холодильником; (iii) RCO_2H , $TBTU$, $HOBT$, $DIPEA$, кімнатна температура - 110 °C, або фосген-іміній хлорид, Et_3N , CH_2Cl_2 для створення оксадіазолілу як R^6 ; f), або $ArCHO$, ціаноборогідридна смола, каталітична $HOAc$, CH_2Cl_2 для створення різних груп - груп CH_2Ar як R^6 .

- 15 Різні групи при R^6 формули (XX) можна уводити за послідовністю, що полягає у знятті захисту придатної захисної групи, як-то Boc у сполуці (XIX), за допомогою ТФОК або HCl, що показано як а). Після зняття захисту далі йде реакція з різними електрофілами, у тому числі, але без обмеження, бензил або бензил-подібними галогенідами, хлорформіатами, ацилхлоридами та сульфонілхлоридами, що показано як б), ізоціанатами та тіоізоціанатами, показаними як с) та α -галоген гетероарилс зображен, як d). Реакції з електрофілами можна
- 20 проводити у придатних розчинниках, як-то дихлорметан, хлороформі, тетрагідрофуран, ацетонітрил або ДМСО в умовах, відомих спеціалістам.

- 25 Позбавлена захисту (XIX) може також реагувати із ціаногенбромідом, даючи відповідне ціаноамін-похідне, котре можна перетворювати у гетероцикл, у тому числі, але без обмеження, оксадіазол, що показано як е). Стовосовно синтезу 3-аміно-1,2,4-оксадіазолу дивись R. Cadilla, et al. WO2003/74495A1. Стовосовно синтезу 3,5-діаміно-1,2,4-оксадіазолу дивись E. Cohnen та B. Armah, US4446142A1. Стовосовно синтезу тетразолів дивись R.J. Herr, Bioorg. Med. Chem., 2002, 10, 3379-3393. Стовосовно синтезу тетразолів дивись G. Bohnart, et al., WO2007/087443A2.

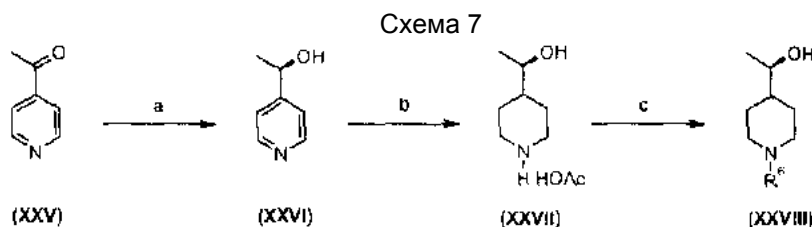
- 30 Альтернативно, сполуки (XX), де R^b - $ArCH_2$ - можна робити з позбавленої захисту (XIX) та арилальдегідів, застосовуючи протокол відновного амінування з
- 35 ціаноборогідридноюсмолою/ $AsOH$, що показано як f).

Схема 6



Реагенти та умови: а) $\text{Cl}_3\text{CC}(\text{O})\text{Cl}$ [або $(\text{Cl}_3\text{CCO})_2\text{O}$], піридин, CH_2Cl_2 , -15°C ; б) R^3MgBr в етері або ТГФ CH_2Cl_2 , $-78 - 0^\circ\text{C}$; в) (XXI), MeOH , кімнатна температура; д) коли $\text{R}^b = \text{CBz}$: H_2 , Pd/C , EtOH .

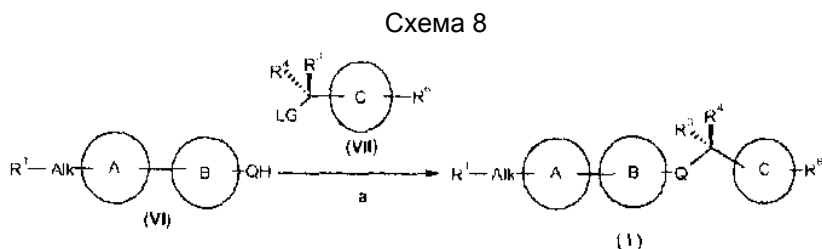
Проміжні сполуки (XXIII) та (XXIV) можна робити згідно зі схемою 6. Обробка N-гідроксилалкілімідаміду (XV) трихлорацетилхлоридом або відповідним ангідридом у піридині та дихлорметані при низькій температурі дає проміжну сполуку (XXI). Додавання алкіл-реагенту Гриньяра до альдегіду (XXII) дає вторинний спирт як рацемат. Коли $\text{R}^b = \text{H}$, сполучення (XXIII) з проміжною сполукою (XXI) у метанолі при кімнатній температурі дає (XXIV). Отримання NH-похідного (XXIII) можна досягати видаленням R^b , за умови, що це є придатною захисною групою (P), як-то бензилкарбамат (CBz), застосуванням умов гідрогенолізу (водень, Pd/C , розчинники).



Реагенти та умови: а) $[\text{N}-[(1\text{R},2\text{R})-2\text{-(аміно-N)-1,2-дифенілетил}]-2,4,6\text{-триметилбензенсульфонамідато-N}]\text{хлор}[(1,2,3,4,5,6\text{-n})-1\text{-метил-4-(1-метилетил)бензен}]\text{рутеній}$, Et_3N , HCO_2H , кімнатна температура; б) PtO_2 , H_2 , HOAc , MeOH , кімнатна температура; в) (i) коли $\text{R}^6 = \text{C}(\text{O})\text{O-i-Pr}$: $\text{ClC}(\text{O})\text{O-i-Pr}$, K_2CO_3 , H_2O , 0°C ; (ii) (XXI), MeOH , калій карбонат, кімнатна температура.

Енантіозбагачені або енантіочисті проміжні сполуки типу (XXVIII) можна отримати згідно зі схемою 7. 4-Ацетилпіридин може бути енантіоселективно відновленим рутенієвим каталізатором (дивись посилання: Uematsu, N.; Fujii, A.; Hashiguchi, S.; Ikariya, T.; Noyori, R.; J. Am. Chem. Soc. 1996, 118, 4916-4917) та TEA та мурашиною кислотою, отримуючи вторинний спирт (XXVI). Відновлення піридинового кільця можна проводити каталізатором з перехідного металу, як-то платина оксид (PtO_2), у метанолі та оцтова кислота під воднем. Перетворення NH у придатну групу (як-то карбамат) можна досягати з алкілхлорформіатом у дихлорметані у присутності основи або гетероциклу, застосовуючи послідовність, описану у схемі 6.

Енантіоселективне відновлення більш загальних проміжних сполук (кетонів інших, ніж метил арил кетони, як-то етил кетони) можна досягати спеціалістам, застосовуючи способи, описані, але без обмеження, в оглядах асиметричного відновлення; дивись: Ohkuma, Takeshi; Noyori, Ryoji. "Hydrogenation of carbonyl groups," Comprehensive Asymmetric Catalysis, Supplement 2004, 7, 1-41; and Noyori, Ryoji; Hashiguchi, Shohei. "Asymmetric Transfer Hydrogenation Catalyzed by Chiral Ruthenium Complexes," Accounts of Chemical Research 1997, 30(2), 97-102; Okana, K.; Murata, K.; Ikariya, T. "Stereoselective synthesis of optically active pyridyl alcohols via asymmetric transfer hydrogenation of pyridyl ketones," Tetrahedron Lett. 2000, 41, 9277; Noyori, R; Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis; John Wiley & Sons: New York, 1994 Chapter 2..



Реагенти та умови: а) Ph_3P , DIAD, ТГФ; або калій карбонат, ДМФ, нагрівання.

Енантіозбагачені або енантіочисті сполуки на основі біарилу типу (I) можна отримувати згідно з загальною схемою синтезу 8. Як описано раніше, коли Q - $-\text{O}-$, сполука (VI) може реагувати з проміжною сполукою (VII), де LG - $-\text{HO}-$ в умовах реакції Міцунобу а), отримуючи сполуку формули (I), дивись Mitsunobu, Synthesis, 1981, 1, та для огляду реакції Міцунобу дивись D.L. Hughes Organic Reactions 42, 335. Обробка сполуки (VI) проміжною сполукою формули (VI I), де LG- - мезил в умовах а) у присутності основи (як-то K_2CO_3) у ДМФ, може також дати сполуку (I). Ця послідовність відбувається з інверсією стереохімії на стереогенному

карбоні в обох умовах (LG = OH або OMs).

Сполуки формули (I) можна також отримувати способом енантіозбагачення хіральним розділенням рацемічного або енантіозбагаченого матеріалу, застосовуючи, але без обмеження, препаративну хіральну технологію SFC. Для огляду дивись: Christopher Welch, et al., LCGC North America January 2005, 23(1), 16 - 29.

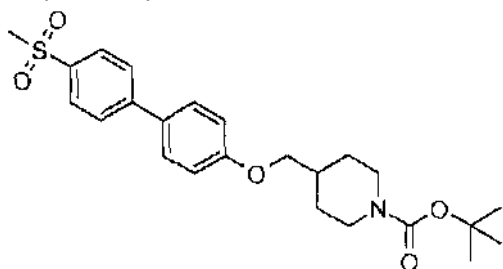
На додаток до вищенаведених загальних підходів до синтезу та їх стандарт модифікацій, які відомі у рівні техніки, сполуки формули (I) можна отримувати реакцією іншої сполуки формули (I), як-то перетворенням різних груп R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 та R^7 . Наприклад, дивись Larock, R.C. Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, VCH Publishers: New York, 1990.

Також у рамках винаходу є нові вищеописані проміжні сполуки та описані у прикладах.

Приклади

Нижченаведені конкретні приклади ілюструють, але не обмежують рамок заявленого винаходу.

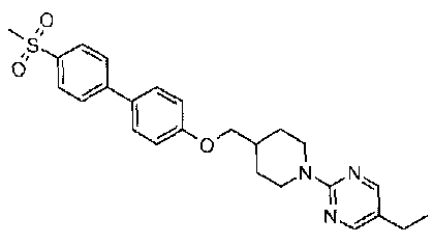
Приклад 1: 1,1-Диметилетил 4-({4'-(метилсульфоніл)-4-біфеніліл}окси)метил-1-піперидинкарбоксилат



Етап 1: [4-(Метилсульфоніл)феніл]боронову кислоту (0,69 г, 3,40 ммоль) додавали до розчину 4-бромфенолу (0,5 г, 2,83 ммоль) у ДМЕ (25 мл), а потім додавали 2М натрій карбонат (25 мл) та $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,17 г, 0,14 ммоль). Реакційну суміш гріли при 90 °C протягом 3 годин, тоді охолоджували до температури доквілля, та екстрагували етером. Комбінований органічний екстракт промивали розсоллом, сушили безводним натрій сульфатом, фільтрували та фільтрат концентрували, отримуючи сирий продукт як білуватий твердий продукт. Сирий продукт очищали хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи 50% EtOAc/гексан, отримуючи 0,45 г (64%) 4'-(метилсульфоніл)-4-біфенілолу як білий твердий продукт. Альтернативно, 4'-(метилсульфоніл)-4-біфенілол отримували з 4-бромфенілметилсульфону (2 г, 8,5 ммоль), (4-гідроксифеніл)боронової кислоти (1,76 г, 12,75 ммоль), 2М натрій карбонату (100 мл) та $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,1 г, 0,08 ммоль) у ДМЕ (100 мл). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,97 (d, 2H, J = 8,6 Гц), 7,71 (d, 2H, J = 8,3 Гц), 7,51 (d, 2H, J = 8,6 Гц), 6,94 (d, 2H, J = 8,5 Гц), 4,92 (s, 1H), 3,08 (s, 3H); PX-МС (IEP), m/z 249 (M+H).

Етап 2: Розчин 4'-(метилсульфоніл)-4-біфенілолу (0,15 г, 0,60 ммоль), N-Вос-4-піперидинметанолу (0,14 г, 0,60 ммоль) та Ph_3P (0,16 г, 0,66 ммоль) у ТГФ (4 мл) охолоджували до -20 °C. Діізопропілазодикарбоксилат (0,13 г, 94%, 0,60 ммоль) у ТГФ (1 мл) додавали краплями. Реакційну суміш тримали між -20 °C та 0 °C протягом 3 годин, тоді давали нагрітися до температури доквілля, та перемішували при температурі доквілля протягом ночі. Суміш розбавляли EtOAc, промивали насиченим водним натрій гідрогенкарбонатом та розсоллом, сушили безводним натрій сульфатом, фільтрували та фільтрат концентрували, отримуючи сирий продукт як жовту оливу. Сирий продукт очищали хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи 40% EtOAc/гексан, отримуючи 0,20 г (74%) заголовної сполуки як білий твердий продукт. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,97 (d, 2H, J = 7,6 Гц), 7,83 (d, 2H, J = 7,3 Гц), 7,64 (d, 2H, J = 7,6 Гц), 7,03 (d, 2H, J = 7,8 Гц), 4,15-4,05 (m, 2H), 3,90 (d, 2H, J = 6,4 Гц), 3,13 (s, 3H), 2,90-2,70 (bs, 2H), 2,10-1,95 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,35-1,20 (m, 2H); PX-МС (IEP), m/z 446 (M+H).

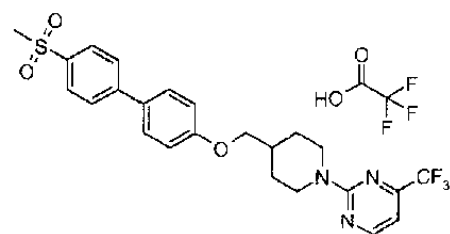
Приклад 2: 5-Етил-2-[4-({4'-(метилсульфоніл)-4-біфеніліл}окси)метил]-1-піперидиніл]піримідин



Етап 1: 1,1-Диметилетил 4-((4'-(метилсульфоніл)-4-біфеніл)окси)метил)-1-піперидинкарбоксилат (Приклад 1, 87 мг, 0,20 ммоль) розчиняли в 1,4-діоксані (4 мл). Етер (3 мл) додавали, а потім додавали 4М HCl у 1,4-діоксан (3 мл) та 2 М HCl в етері (3 мл). Реакційну суміш перемішували при температурі доквілля протягом ночі. Етер (15 мл) додавали, та білий твердий продукт збирали фільтруванням та промивали етером, отримуючи 71 мг (95%) 4-((4'-(метилсульфоніл)-4-біфеніл)окси)метил)піперидин гідрохлориду як білий твердий продукт. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 7,98 (d, 2H, J = 8,5 Гц), 7,83 (d, 2H, J = 8,3 Гц), 7,66 (d, 2H, J = 8,8 Гц), 7,05 (d, 2H, J = 8,8 Гц), 3,97 (d, 2H, J = 5,8 Гц), 3,50-3,40 (m, 2H), 3,13 (s, 3H), 3,10-3,00 (m, 2H), 2,25-2,05 (m, 3H), 1,70-1,55 (m, 2H); PX-МС (IEP), m/z 346 (M+H).

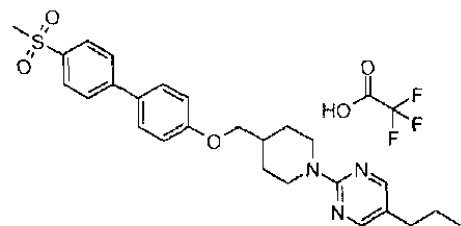
Етап 2: Суміш 4-((4'-(метилсульфоніл)-4-біфеніл)окси)метил)піперидин гідрохлориду (70 мг, 0,18 ммоль), 2-хлор-5-етилпіримідину (30 мкл, 0,24 ммоль) та діізопропілетиламіну (0,10 мл, 0,55 ммоль) у N-МП (3 мл) гріли при 80 °С протягом ночі. Ще додавали 2-хлор-5-етилпіримідин (0,1 мл), реакційну суміш гріли при 80 °С протягом 4 годин. Суміш охолоджували до температури доквілля, та розбавляли EtOAc, промивали водою та розсоллом, сушили безводним натрій сульфатом, фільтрували та фільтрат концентрували, отримуючи сирий продукт як коричневу оливу. Сирий продукт очищали хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи 50% EtOAc/гексан, а потім розтирали у порошок з гарячими гексанами з вмістом 1% MeOH, отримуючи 28 мг (34%) заголовної сполуки як білий твердий продукт. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,18 (bs, 2H), 7,96 (d, 2H, J = 8,3 Гц), 7,72 (d, 2H, J = 8,5 Гц), 7,54 (d, 2H, J = 8,8 Гц), 6,99 (d, 2H, J = 8,8 Гц), 4,85-4,70 (m, 2H), 3,88 (d, 2H, J = 6,3 Гц), 3,08 (s, 3H), 3,00-2,85 (m, 2H), 2,55-2,40 (m, 2H), 2,20-2,05 (m, 1H), 2,00-1,90 (m, 2H), 1,45-1,30 (m, 2H), 1,19 (t, 3H, J = 7,5 Гц); PX-МС (IEP), m/z 452 (M+H).

Приклад 3: 2-[4-((4'-(метилсульфоніл)-4-біфеніл)окси)метил)-1-піперидиніл]-4-(трифлуорметил)піримідин трифлуорацетат



4-((4'-(Метилсульфоніл)-4-біфеніл)окси)метил)піперидин гідрохлорид (отриманий, як у прикладі 2, Етап 1, 0,05 г, 0,14 ммоль) додавали до розчину 2-хлор-4-(трифлуорметил)піримідину (0,03 г, 0,14 ммоль) у CH₃CN (2 мл), а потім додавали діізопропілетиламін (0,04 г, 0,28 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі. Суміш тоді концентрували у вакуумі та очищали зворотно-фазовою препаративною ВЕРХ, застосовуючи градієнт CH₃CN:H₂O (0:100 - 90:10) з 0,05% ТФОК як модифікатором, отримуючи заголовну сполуку (8 мг, 10%) як білий твердий продукт. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,49 (d, 1H, J = 5,0 Гц), 7,97 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 7,72 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 7,55 (d, 2H, J = 8,9 Гц), 7,00 (d, 2H, J = 8,9 Гц), 6,73 (d, 1H, J = 4,8 Гц), 4,92-4,85 (m, 2H), 3,90 (d, 2H, J = 6,4 Гц), 3,08 (s, 3H), 3,02-2,93 (m, 2H), 2,21-2,11 (m, 1H), 2,01-1,95 (m, 2H), 1,45-1,33 (m, 2H); PX-МС (IEP), m/z 492 (M+H).

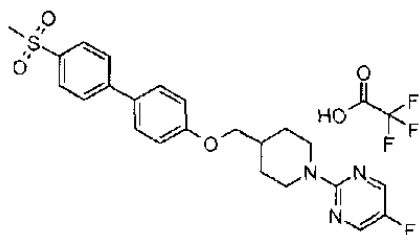
Приклад 4: 2-[4-((4'-(метилсульфоніл)-4-біфеніл)окси)метил)-1-піперидиніл]-5-пропілпіримідин трифлуорацетат



4-((4'-(Метилсульфоніл)-4-біфеніл)окси)метил)піперидин гідрохлорид (отриманий, як у

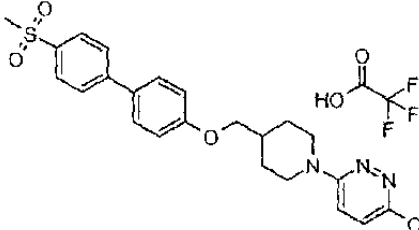
прикладі 2, Етап 1, 0,05 г, 0,14 ммоль) додавали до розчину 2-хлор-5-пропілпіримідин (0,03 г, 0,14 ммоль) у CH_3CN (2 мл), а потім додавали діізопропілетиламін (0,04 г, 0,28 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі. Реакційну суміш тоді концентрували у вакуумі та очищали зворотно-фазовою препаративною ВЕРХ, застосовуючи градієнт $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (0:100 - 90:10) з 0,05% ТФОК як модифікатором, отримуючи заголовну сполуку (18 мг, 20%) як білий твердий продукт. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,21 (bs, 2H), 7,97 (d, 2H, $J = 6,7$ Гц), 7,72 (d, 2H, $J = 8,7$ Гц), 7,55 (d, 2H, $J = 8,9$ Гц), 6,99 (d, 2H, $J = 8,9$ Гц), 4,86-4,79 (m, 2H), 3,89 (d, 2H, $J = 6,4$ Гц), 3,08 (s, 3H), 3,04-2,94 (m, 2H), 2,42 (t, 2H, $J = 7,8$ Гц), 2,20-2,08 (m, 1H), 2,03-1,98 (m, 2H), 1,63-1,53 (m, 2H), 1,47-1,35 (m, 2H), 0,94 (t, 3H, $J = 7,3$ Гц); РХ-МС (ІЕР), m/z 466 (M+H).

Приклад 5: 5-Флуор-2-[4-({[4'-(метилсульфоніл)-4-біфеніліл]окси}метил)-1-піперидиніл]піримідин трифлуорацетат



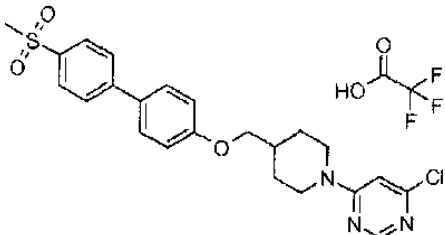
4-({[4'-(Метилсульфоніл)-4-біфеніліл]окси}метил)піперидин гідрохлорид (отриманий, як у прикладі 2, Етап 1, 0,05 г, 0,14 ммоль) додавали до розчину 2-хлор-5-флуорпіримідину (0,02 г, 0,14 ммоль) у CH_3CN (2 мл), а потім додавали діізопропілетиламін (0,04 г, 0,28 ммоль). Реакційну суміш гріли до 120°C протягом 20 хвилин, застосовуючи мікрохвильове нагрівання. Реакційну суміш тоді концентрували у вакуумі та очищали зворотно-фазовою препаративною ВЕРХ, застосовуючи градієнт ацетонітрил:вода (0:100 - 90:10) з 0,05% ТФОК як модифікатором, отримуючи заголовну сполуку (5 мг, 7%) як білий твердий продукт. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,23-8,22 (m, 2H), 7,97 (d, 2H, $J = 8,7$ Гц), 7,72 (d, 2H, $J = 8,7$ Гц), 7,55 (d, 2H, $J = 8,9$ Гц), 6,99 (d, 2H, $J = 8,9$ Гц), 4,79-4,73 (m, 2H), 3,89 (d, 2H, $J = 6,2$ Гц), 3,08 (s, 3H), 3,00-2,98 (m, 2H), 2,01-1,93 (m, 2H), 1,63-1,53 (m, 3H); РХ-МС (ІЕР), m/z 442 (M+H).

Приклад 6: 3-Хлор-6-[4-({[4'-(метилсульфоніл)-4-біфеніліл]окси}-метил)-1-піперидиніл]піридазин трифлуорацетат



4-({[4'-(Метилсульфоніл)-4-біфеніліл]окси}метил)піперидин гідрохлорид (отриманий, як у прикладі 2, Етап 1, 0,1 г, 0,29 ммоль) додавали до розчину 3,6-дихлорпіридазину (0,04 г, 0,29 ммоль) у CH_3CN (2 мл), а потім додавали діізопропілетиламін (0,04 г, 0,29 ммоль). Реакційну суміш гріли при 160°C , застосовуючи мікрохвильове нагрівання протягом 40 хвилин та тоді очищали зворотно-фазовою препаративною ВЕРХ, застосовуючи градієнт ацетонітрил:вода (0:100 - 90:10) з 0,05% ТФОК як модифікатором, отримуючи заголовну сполуку (3 мг, 15%) як білий твердий продукт. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,97 (d, 2H, $J = 8,6$ Гц), 7,72 (d, 2H, $J = 8,6$ Гц), 7,55 (d, 2H, $J = 8,7$ Гц), 7,39 (d, 1H, $J = 9,4$ Гц), 7,21 (d, 1H, $J = 10,5$ Гц), 6,99 (d, 2H, $J = 8,8$ Гц), 4,51-4,41 (m, 2H), 3,92 (d, 2H, $J = 6,3$ Гц), 3,28-3,19 (m, 2H), 3,08 (s, 3H), 2,28-2,16 (m, 1H), 2,12-2,05 (m, 2H), 1,69-1,41 (m, 2H); РХ-МС (ІЕР), m/z 458 (M+H).

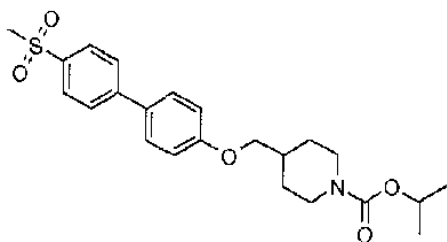
Приклад 7: 4-Хлор-6-[4-({[4'-(метилсульфоніл)-4-біфеніліл]окси}метил)-1-піперидиніл]піримідин трифлуорацетат



4-({[4'-(Метилсульфоніл)-4-біфеніліл]окси}метил)піперидин гідрохлорид (отриманий, як у

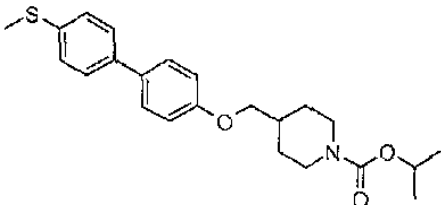
прикладі 2, Етап 1, 0,1 г, 0,29 ммоль) додавали до розчину 4,6-дихлорпіримідину (0,04 г, 0,29 ммоль) в ацетонітрилі (2 мл), а потім додавали діізопропілетиламін (0,02 г, 0,14 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш тоді очищали зворотно-фазовою препаративною ВЕРХ, застосовуючи градієнт ацетонітрил:вода (0:100 - 90:10) з 0,05% ТФОК як модифікатором, отримуючи заголовну сполуку (3 мг, 12%) як білий твердий продукт. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,44 (s, 1H), 7,97 (d, 2H, J = 8,5 Гц), 7,72 (d, 2H, J = 8,6 Гц), 7,55 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 6,99 (d, 2H, J = 8,9 Гц), 6,56 (s, 1H), 4,55-4,44 (m, 2H), 3,90 (d, 2H, J = 6,1 Гц), 3,08 (s, 3H), 3,05-3,00 (m, 2H), 2,27-2,15 (m, 1H), 2,07-1,99 (m, 2H), 1,48-1,37 (m, 2H); РХ-МС (ІЕР), m/z 458 (M+H).

Приклад 8: 1-Метилетил 4-([4'-(метилсульфоніл)-4-біфеніліл]окси)метил-1-піперидинкарбоксилат



Діізопропілетиламін (0,23 мл, 1,30 ммоль) додавали до суспензії 4-([4'-(метилсульфоніл)-4-біфеніліл]окси)метилпіперидин гідрохлориду (отриманий, як у прикладі 2, Етап 1, 0,165 г, 0,43 ммоль) у дихлорметані (10 мл). Суміш охолоджували до 0 °С у льодяній бані, та ізопропілхлорформіат (1,0 М у толуєні, 0,48 мл, 0,48 ммоль) додавали краплями. Реакційній суміші давали нагрітися до температури доквілля, та перемішували протягом 1,5 годин, тоді розбавляли етером, промивали водою та розсолем, сушили безводним натрій сульфатом, фільтрували та фільтрат концентрували. Сирий продукт очищали хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи 45 - 50% EtOAc/гексан, отримуючи 0,152 г (82%) заголовної сполуки як білий твердий продукт. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 7,97 (d, 2H, J = 8,3 Гц), 7,83 (d, 2H, J = 8,3 Гц), 7,64 (d, 2H, J = 8,8 Гц), 7,04 (d, 2H, J = 8,8 Гц), 4,90-4,80 (m, 1H), 4,20-4,10 (m, 2H), 3,90 (d, 2H, J = 6,1 Гц), 3,13 (s, 3H), 2,95-2,75 (m, 2H), 2,10-1,95 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,35-1,20 (m, 8H); РХ-МС (ІЕР), m/z 432 (M+H).

Приклад 9: 1-Метилетил 4-([4'-(метилтіо)-4-біфеніліл]окси)метил-1-піперидинкарбоксилат



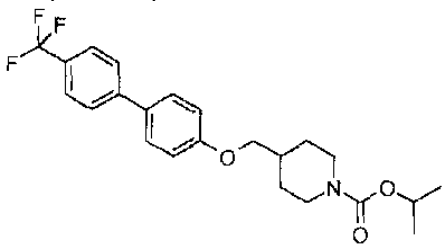
Етап 1: Ізопропілхлорформіат (1,0 М у толуєні, 43,4 мл, 43,4 ммоль) додавали краплями до суміші 4-піперидинметанолу (5 г, 43,4 ммоль) та триетиламіну (12,1 мл, 86,8 ммоль) у дихлорметані (150 мл) при 0 °С протягом 20 хвилин. Суміш перемішували при температурі доквілля протягом ночі. Суміш промивали водою, а потім розсолем. Органічний шар відокремлювали та сушили безводним магній сульфатом, фільтрували та фільтрат концентрували. Сирий продукт очищали хроматографією на колонці з силікагелем, застосовуючи 0 - 5% MeOH/дихлорметан, отримуючи 7,76 г (89%) 1-метилетил 4-(гідроксиметил)-1-піперидинкарбоксилат як прозору оливу. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 4,93-4,78 (m, 1H), 4,19-4,09 (m, 2H), 3,47 (d, 2H, J = 6,2 Гц), 2,75-2,65 (m, 2H), 1,75-1,56 (m, 3H), 1,21 (d, 6H, J = 6,2 Гц), 1,17-1,06 (m, 2H); РХ-МС (ІЕР), m/z 202 (M+H).

Етап 2: Діізопропілазодикарбоксилат (9,1 мл, 46,27 ммоль) у ТГФ (15 мл) додавали краплями до розчину 1-метилетил 4-(гідроксиметил)-1-піперидинкарбоксилат (7,76 г, 38,56 ммоль), 4-бромфенол (6,67 г, 38,56 ммоль) та Ph₃P (13,15 г, 50,12 ммоль) у ТГФ (85 мл) при -20 °С. Реакційній суміші давали нагрітися до температури доквілля та перемішували при температурі доквілля протягом ночі. Суміш концентрували, та залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем, застосовуючи 0 - 25% EtOAc/гексан, отримуючи сирий продукт. Сирий продукт переносили в етер (250 мл) та промивали 1 М NaOH (водн.). Органічні екстракти сушили безводним магній сульфатом, фільтрували та фільтрат концентрували, отримуючи 7,5 г (55%) 1-метилетил 4-([4'-(4-бромфеніліл]окси)метил-1-піперидинкарбоксилату як білий твердий продукт. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,35 (d, 2H, J = 8,9 Гц), 6,75 (d, 2H, J = 8,9 Гц), 4,96-4,83 (m, 1H), 4,24-4,14 (m, 2H), 3,75 (d, 2H, J = 6,4 Гц), 2,81-2,71

(m, 2H), 2,02-1,87 (m, 1H), 1,85-1,75 (m, 2H), 1,33-1,13 (m, 8H); PX-МС (ІЕР), m/z 356/358 (M+H).

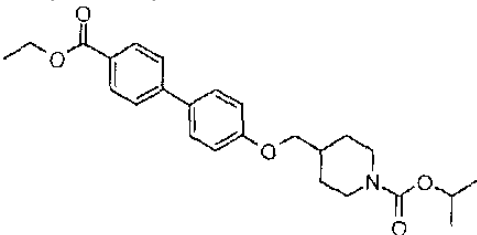
Етап 3: Суміш [4-{метилтіо}феніл]боронової кислоти (16,8 мг, 0,1 ммоль) та 1-метилетил 4-[[4'-бромфеніл]окси]метил-1-піперидинкарбоксилату (36 мг, 0,10 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (5 мг, 0,004 ммоль), 2М натрій карбонату (1 мл) та ДМЕ (1 мл) гріли при 80 °С протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до температури довілля. Переносили на колонку 1 мл Varian Chem Elut, елювали EtOAc, та фільтрат концентрували. Сирий продукт очищали зворотно-фазовою препаративною ВЕРХ, застосовуючи градієнт MeOH:H₂O (20:80 - 100:0) з 0,1% мурашиною кислотою як модифікатором, отримуючи заголовну сполуку (7,4 мг, 12%). PX-МС (ІЕР), m/z 422 (M+Na).

Приклад 10: 1-Метил етил 4-([4'-(трифлуорметил)-4-біфеніл]окси)метил-1-піперидинкарбоксилат



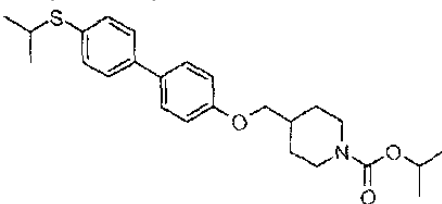
Заголовну сполуку (2,2 мг, 5%) отримували з [4-(трифлуорметил)феніл]боронової кислоти (19 мг, 0,1 ммоль) та 1-метилетил 4-[[4'-бромфеніл]окси]метил-1-піперидинкарбоксилату (Приклад 9, Етап 2, 36 мг, 0,10 ммоль) способом, подібним прикладу 9, Етап 3. PX-МС (ІЕР), m/z 444 (M+Na).

Приклад 11: 1-Метилетил 4-([4'-[(етилокси)карбоніл]-4-біфеніл]окси)метил-1-піперидинкарбоксилат



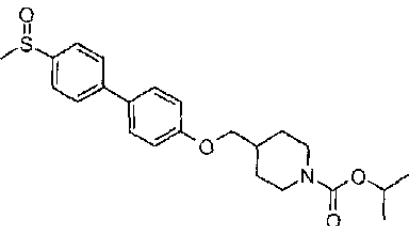
Заголовну сполуку (2,4 мг, 6%) отримували з {4-[(етилокси)карбоніл]феніл}боронової кислоти (19,4 мг, 0,1 ммоль) та 1-метилетил 4-[[4'-бромфеніл]окси]метил-1-піперидинкарбоксилату (приклад 9, Етап 2, 36 мг, 0,10 ммоль) способом, подібним прикладу 9, Етап 3. PX-МС (ІЕР), m/z 448 (M+Na).

Приклад 12: 1-Метилетил 4-([4'-[(1-метилетил)тіо]-4-біфеніл]окси)метил-1-піперидинкарбоксилат



Заголовну сполуку (7,1 мг, 17%) отримували з {4-[(1-метилетил)тіо]феніл}боронової кислоти (19,6 мг, 0,1 ммоль) та 1-метилетил 4-[[4'-бромфеніл]окси]метил-1-піперидинкарбоксилату (приклад 9, Етап 2, 36 мг, 0,10 ммоль) способом, подібним прикладу 9, Етап 3. PX-МС (ІЕР), m/z 450 (M+Na).

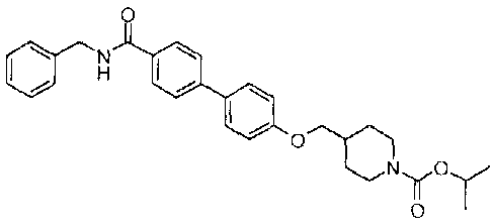
Приклад 13: (±)-1-Метилетил 4-([4'-(метилсульфініл)-4-біфеніл]окси)метил-1-піперидинкарбоксилат



Заголовну сполуку (6,6 мг, 16%) отримували з (±)-[4-(метилсульфініл)феніл]боронової

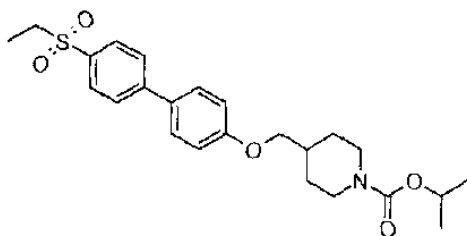
кислоти (18,4 мг, 0,1 ммоль) та 1-метилетил 4-[[4'-бромфеніл)окси]метил]-1-піперидинкарбоксилату (приклад 9, Етап 2, 36 мг, 0,10 ммоль) способом, подібним прикладу 9, Етап 3. РХ-МС (ІЕР), m/z 416 (M+H).

5 Приклад 14: 1-Метилетил 4-[[4'-[[4-((фенілметил)аміно)карбоніл]-4-біфеніліл)окси]метил]-1-піперидинкарбоксилат



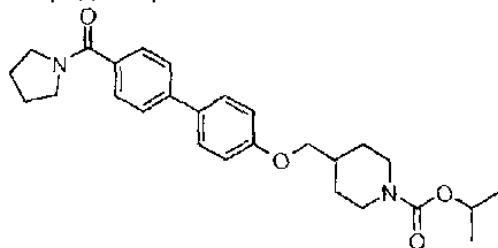
Заголовну сполуку (7,1 мг, 15%) отримували з {4-[[4-((фенілметил)аміно)карбоніл]феніл]боронової кислоти (25,5 мг, 0,1 ммоль) та 1-метилетил 4-[[4'-бромфеніл)окси]метил]-1-піперидинкарбоксилату (приклад 9, Етап 2, 36 мг, 0,10 ммоль) способом, подібним прикладу 9, Етап 3. РХ-МС (ІЕР), m/z 487 (M+H).

10 Приклад 15: 1-Метилетил 4-[[4'-{(етилсульфоніл)-4-біфеніліл}окси]метил]-1-піперидинкарбоксилат



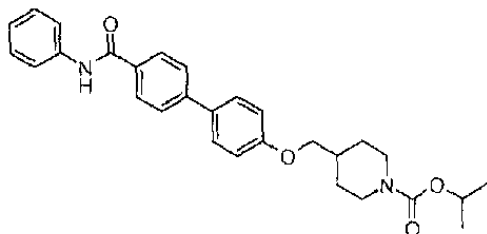
15 Заголовну сполуку (8,9 мг, 20%) отримували з [4-(етилсульфоніл)феніл]боронової кислоти (21,4 мг, 0,1 ммоль) та 1-метилетил 4-[[4'-бромфеніл)окси]метил]-1-піперидинкарбоксилату (приклад 9, Етап 2, 36 мг, 0,10 ммоль) способом, подібним прикладу 9, Етап 3. РХ-МС (ІЕР), m/z 446 (M+H).

Приклад 16: 1-Метилетил 4-[[4'-{(1-піролідинілкарбоніл)-4-біфеніліл}окси]метил]-1-піперидинкарбоксилат



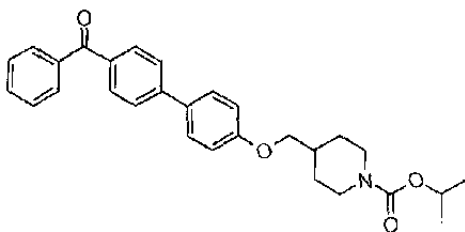
20 Заголовну сполуку (8,6 мг, 19%) отримували з [4-(1-піролідінілкарбоніл) феніл]боронової кислоти (21,9 мг, 0,1 ммоль) та 1-метилетил 4-[[4'-бромфеніл)окси]метил]-1-піперидинкарбоксилату (приклад 9, Етап 2. 36 мг, 0,10 ммоль) способом, подібним прикладу 9, Етап 3. РХ-МС (ІЕР), m/z 451 (M+H).

25 Приклад 17: 1-Метилетил 4-[[4'-[[4-((феніламіно)карбоніл)-4-біфеніліл]окси]метил]-1-піперидинкарбоксилат



30 Заголовну сполуку (7,4 мг, 16%) отримували з {4- [(феніламіно)карбоніл]феніл]боронової кислоти (24,1 мг, 0,1 ммоль) та 1-метилетил 4-[[4'-бромфеніл)окси]метил]-1-піперидинкарбоксилату (приклад 9, Етап 2, 36 мг, 0,10 ммоль) способом, подібним прикладу 9, Етап 3. РХ-МС (ІЕР), m/z 495 (M+Na).

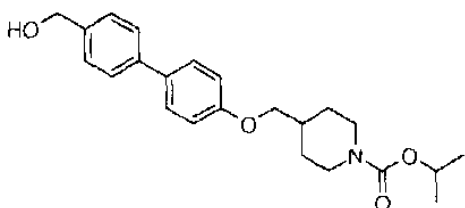
Приклад 18: 1-Метилетил 4-[[4'-{(фенілкарбоніл)-4-біфеніліл}окси]метил]-1-піперидинкарбоксилат



Заголовну сполуку (3,0 мг, 7%) отримували з [4-(фенілкарбоніл)феніл]боронової кислоти (22,6 мг, 0,1 ммоль) та 1-метилетил 4-{{(4'-бромфеніл)окси}метил}-1-піперидинкарбоксилату (приклад 9, Етап 2, 36 мг, 0,10 ммоль) способом, подібним прикладу 9, Етап 3. РХ-МС (ІЕР), m/z 480 (M+Na).

5

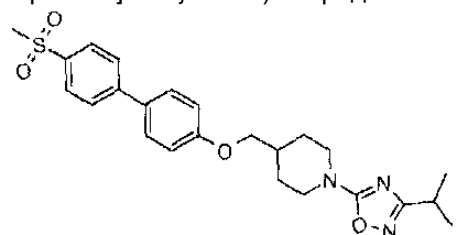
Приклад 19: 1-Метилетил 4-{{(4'-{гідроксиметил}-4-біфеніліл)окси}метил}-1-піперидинкарбоксилат



10

Заголовну сполуку (1,6 мг, 4%) отримували з [4-(гідроксиметил)феніл]боронової кислоти (15,2 мг, 0,1 ммоль) та 1-метилетил 4-{{(4'-бромфеніл)окси}метил}-1-піперидинкарбоксилату (приклад 9, Етап 2, 36 мг, 0,10 ммоль) способом, подібним прикладу 9, Етап 3. РХ-МС (ІЕР), m/z 406 (M+Na).

Приклад 20: 1-[3-(1-Метилетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-{{(4'-(метилсульфоніл)-4-біфеніліл)окси}метил}піперидин



15

Етап 1: Розчин 4-піперидинметанолу (10 г, 86,8 ммоль) у дихлорметані (20 мл) додавали краплями до кашки натрій гідрогенкарбонату (14,6 г, 173,6 ммоль) у воді (10 мл) при 0 °С. Суміш перемішували при 0 °С протягом 30 хвилин, та тоді завантажували ціаногенбромідом (3,0М у дихлорметані, 32 мл, 95,5 ммоль) при 0 °С. Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 30 хвилин, тоді давали нагрітися до температури доквілля, та перемішували протягом ночі. Водний шар відокремлювали та екстрагували дихлорметаном. Комбіновані органічні екстракти сушили безводним магній сульфатом, фільтрували та фільтрат концентрували. Сирий продукт очищали хроматографією на колонці з силікагелем, застосовуючи 0 - 100% EtOAc/гексан, отримуючи 7,88 г (65%) 4-(гідроксиметил)-1-піперидинкарбонітрилу як жовто-коричневий твердий продукт. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 3,52 (d, 2H, J = 6,4 Гц), 3,50-3,40 (m, 2H), 3,05-2,95 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,68-1,54 (m, 1H), 1,44-1,29 (m, 2H); РХ-МС (ІЕР), m/z 141 (M+H).

20

25

Етап 2: Суміш 2-метилпропаннітрилу (10 мл, 110 ммоль), 50% гідроксиламін у воді (30 мл, 440 ммоль) та етанолу (50 мл) перемішували при нагріванні при кипінні під зворотним холодильником протягом 3 годин, тоді охолоджували до температури доквілля, та концентрували, отримуючи N-гідрокси-2-метилпропанімідамід (11,05 г, 98%) як прозору оливу. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,67 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 2,31-2,11 (m, 1H), 1,02 (d, 6H, J = 7,0 Гц); РХ-МС (ІЕР), m/z 103 (M+H).

30

Етап 3: Розчин 1М ZnCl₂ в етері (60,7 мл, 60,7 ммоль) додавали краплями протягом 15 хвилин до розчину 4-(гідроксиметил)-1-піперидинкарбонітрилу (7,09 г, 50,6 ммоль) та N-гідрокси-2-метилпропанімідаміду (6,2 г, 60,7 ммоль) у EtOAc (150 мл) при температурі доквілля. Реакційну суміш залишали при температурі доквілля протягом 15 хвилин, декантували, та розтирали у порошок з етером, отримуючи білий твердий продукт. Твердий продукт гріли у розчині концентрованої HCl (15 мл) та етанолу (30 мл) протягом 1 годин. Етанол видаляли у вакуумі, та утворений залишок завантажували водою (150 мл). Суміш нейтралізували натрій карбонатом та екстрагували дихлорметаном. Органічні екстракти сушили безводним магній

35

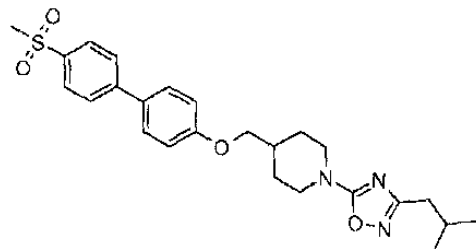
40

сульфатом, фільтрували та фільтрат концентрували.

Сирий продукт очищали хроматографією на колонці з силікагелем, застосовуючи 0 - 100% ВООс/гексан, отримуючи 4,44 г (39%) {1-[3-(1-метилетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-піперидиніл}метанол, як прозору оливу. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 4,20-4,10 (m, 2H), 3,51 (d, 2H, J = 6,4 Гц), 3,07-2,97 (m, 2H), 2,90-2,75 (m, 1H), 1,85-1,75 (m, 2H), 1,76-1,62 (m, 1H), 1,36-1,19 (m, 8H); PX-МС (IEP), m/z 226 (M+H).

Етап 4: Діізопропілазодикарбоксилат (0,102 мл, 0,52 ммоль) у ТГФ (1 мл) додавали краплями до розчину 4'-(метилсульфоніл)-4-біфенілолу (отриманий, як у прикладі 1, Етап 1, 100 мг, 0,40 ммоль), {1-[3-(1-метилетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-піперидиніл}метанол (отриманий, як у прикладі 20, Етап 3, 91 мг, 0,40 ммоль) та Ph₃P (126 мг, 0,48 ммоль) у ТГФ (5 мл) при температурі доквілля. Реакційну суміш перемішували при температурі доквілля протягом ночі. Суміш концентрували, та сирий продукт очищали зворотно-фазовою препаративною ВЕРХ, застосовуючи градієнт ацетонітрил:вода (30:70 - 100:0) з 0,05% ТФОК як модифікатором, отримуючи 31 мг (17%) заголовної сполуки як білий твердий продукт. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,97 (d, 2H, J = 8,6 Гц), 7,72 (d, 2H, J = 8,6 Гц), 7,55 (d, 2H, J = 8,9 Гц), 6,99 (d, 2H, J = 8,9 Гц), 4,26-4,16 (m, 2H), 3,89 (d, 2H, J = 6,4 Гц), 3,22-3,03 (m, 5H), 2,96-2,85 (m, 1H), 2,14-2,03 (m, 1H), 2,03-1,93 (m, 2H), 1,56-1,40 (m, 2H), 1,29 (d, 6H, J = 7,0 Гц); PX-МС (IEP), m/z 456 (M+H).

Приклад 21: 1-[3-(2-Метилпропіл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-{4'-(метилсульфоніл)-4-біфеніліл}окси}метил)піперидин

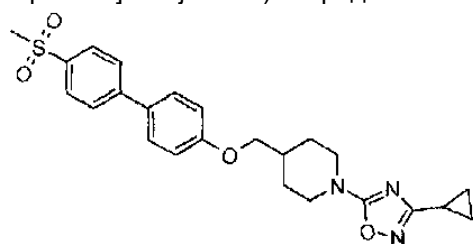


Етап 1: Розчин 1 Н ZnCl₂ в етері (8,2 мл, 8,2 ммоль) додавали краплями протягом 15 хвилин до розчину 4-(гідроксиметил)-1-піперидинкарбонітрилу (Приклад 20, Етап 1, 955 мг, 6,8 ммоль), N-гідрокси-3-метилбутанімідаміду (950 мг, 8,2 ммоль) у EtOAc (25 мл) при температурі доквілля. Реакційну суміш залишали при температурі доквілля протягом 15 хвилин. Утворений осад фільтрували, промивали етером, та сушили на повітрі, отримуючи білий твердий продукт. Твердий продукт гріли у розчині концентрованої HCl (2,5 мл) та етанол (5 мл) протягом 1 годин. Суміш концентрували, та утворений залишок завантажували водою (25 мл), нейтралізували натрій карбонатом, та екстрагували дихлорметаном. Органічні компоненти сушили безводним магній сульфатом, фільтрували та фільтрат концентрували. Сирий продукт очищали хроматографією на колонці з силікагелем, застосовуючи 0 - 10% MeOH/дихлорметан, отримуючи 485 мг (30%) 1-[3-(2-метилпропіл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-піперидиніл}метанолу як прозору оливу. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 4,22-4,12 (m, 2H), 3,53 (d, 2H, J = 6,4 Гц), 3,11-3,01 (m, 2H), 2,39 (d, 2H, J = 7,2 Гц), 2,13-2,00 (m, 1H), 1,88-1,78 (m, 2H), 1,79-1,66 (m, 1H), 1,39-1,23 (m, 2H), 0,96 (d, 2H, J = 6,7 Гц); PX-МС (IEP), m/z 240 (M+H).

Етап 2: 4-[(4'-Бромфеніл)окси]метил)-1-[3-(2-метилпропіл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]піперидин (334 мг, 42%) отримували як білий твердий продукт з 1-[3-(2-метилпропіл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-піперидиніл}метанолу (485 мг, 2,03 ммоль), 4-бромфенолу (351 мг, 2,03 ммоль) та Ph₃P (640 мг, 2,44 ммоль) у ТГФ (10 мл), а потім діізопропілазодикарбоксилату (0,52 мл, 2,64 ммоль) способом, як у прикладі 1, Етап 2. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,36 (d, 2H, J = 9,1 Гц), 6,76 (d, 2H, J = 9,1 Гц), 4,25-4,15 (m, 2H), 3,79 (d, 2H, J = 6,4 Гц), 3,15-3,05 (m, 2H), 2,41 (d, 2H, J = 7,0 Гц), 2,14-1,99 (m, 2H), 1,98-1,88 (m, 2H), 1,51-1,33 (m, 2H), 0,97 (d, 6H, J = 6,7 Гц); PX-МС (IEP), m/z 394/396 (M+H).

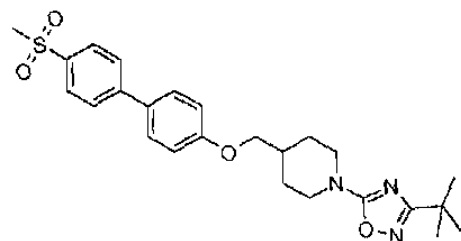
Етап 3: Суміш [4-(метилсульфоніл)феніл]боронової кислоти (170 мг, 0,85 ммоль), 4-[(4'-бромфеніл)окси]метил)-1-[3-(2-метилпропіл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]піперидину (334 мг, 0,85 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (50 мг, 0,07 ммоль), 2 М натрій карбонату (5 мл) та ДМЕ (5 мл) гріли при 80 °C протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували до температури доквілля, та органічні компоненти відділяли, тоді концентрували. Сирий продукт очищали зворотно-фазовою препаративною ВЕРХ, застосовуючи градієнт ацетонітрил:вода (25:75 - 100:0) з 0,05% ТФОК як модифікатором, отримуючи 121 мг (30%) заголовної сполуки як білий твердий продукт. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,97 (d, 2H, J = 8,2 Гц), 7,72 (d, 2H, J = 8,4 Гц), 7,55 (d, 2H, J = 8,8 Гц), 6,99 (d, 2H, J = 8,8 Гц), 4,25-4,15 (m, 2H), 3,89 (d, 2H, J = 6,2 Гц), 3,20-3,10 (m, 2H), 3,08 (s, 3H), 2,43 (d, 2H, J = 7,0 Гц), 2,17-2,02 (m, 2H), 2,04-1,94 (m, 2H), 1,59-1,37 (m, 2H), 0,97 (d, 6H, J = 6,7 Гц); PX-МС (IEP), m/z 470 (M+H).

Приклад 22: 1-(3-Циклопропіл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-4-([4'-(метилсульфоніл)-4-біфеніліл]окси)метилпіперидин



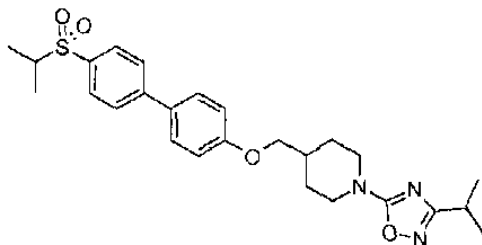
Заголовну сполуку (8 мг, 0,2%) отримували з N-гідроксициклопропанкарбоксимідаміду (1,28 г, 12,8 ммоль) способом, подібним прикладу 20, Етапи 1-4. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,97 (d, 2H, $J = 8,6$ Гц), 7,72 (d, 2H, $J = 8,8$ Гц), 7,55 (d, 2H, $J = 8,9$ Гц), 6,99 (d, 2H, $J = 8,9$ Гц), 4,18 (d, 2H, $J = 13,2$ Гц), 3,88 (d, 2H, $J = 6,2$ Гц), 3,17-2,99 (m, 5H), 2,14-2,02 (m, 1H), 2,00-1,90 (m, 2H), 1,90-1,80 (m, 1H), 1,52-1,37 (m, 2H), 0,95 (d, 4H, $J = 11,3$ Гц); PX-МС (IEP), m/z 454(M+H).

Приклад 23: 1-[3-(1,1-Диметилетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-([4'-(метилсульфоніл)-4-біфеніліл]окси)метилпіперидин



Заголовну сполуку (105 мг, 3%) отримували з N-гідрокси-2,2-диметилпропанімідаміду (1 мл, 9,05 ммоль) способом, подібним прикладу 20, Етапи 1-4. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,97 (d, 2H, $J = 8,6$ Гц), 7,72 (d, 2H, $J = 8,6$ Гц), 7,55 (d, 2H, $J = 8,8$ Гц), 6,99 (d, 2H, $J = 8,8$ Гц), 4,22 (d, 2H, $J = 13,2$ Гц), 3,89 (d, 2H, $J = 6,4$ Гц), 3,21-3,01 (m, 5H), 2,15-2,03 (m, 1H), 2,02-1,92 (m, 2H), 1,58-1,41 (m, 2H), 1,32 (s, 9H); PX-МС (IEP), m/z 470(M+H).

Приклад 24: 1-[3-(1-Метилетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-([4'-[(1-метилетил)сульфоніл]-4-біфеніліл]окси)метилпіперидин



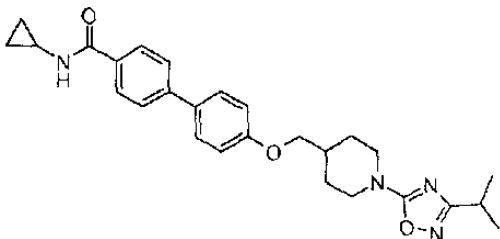
Етап 1: 4-([4'-Бромфеніл]окси)метил-1-[3-(1-метилетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]піперидин (322 мг, 42%) отримували з {1-[3-(1-метилетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-піперидиніл}метанолу (отриманий, як у прикладі 20, Етап 3, 450 мг, 2,0 ммоль), 4-бромфенолу (346 мг, 2,0 ммоль) та Ph_3P (629 мг, 2,4 ммоль) у ТГФ (5 мл), а потім діізопропілазодикарбоксилат (0,512 мл, 2,6 ммоль) способом, подібним прикладу 1, Етап 2. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,36 (d, 2H, $J = 9,1$ Гц), 6,76 (d, 2H, $J = 8,9$ Гц), 4,28-4,18 (m, 2H), 3,79 (d, 2H, $J = 6,2$ Гц), 3,14-3,04 (m, 2H), 2,94-2,82 (m, 1H), 2,10-1,94 (m, 1H), 1,97-1,87 (m, 2H), 1,49-1,36 (m, 2H), 1,28 (d, 6H, $J = 7,0$ Гц); PX-МС (IEP), m/z 380/382 (M+H).

Етап 2: 1-[3-(1-Метилетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-([4'-[(1-метилетил)тіо]-4-біфеніліл]окси)метилпіперидин (20 мг, 5%) отримували як білий твердий продукт з {4-[(1-метилетил)тіо]феніл}боронової кислоти (167 мг, 0,85 ммоль), 4-([4'-бромфеніл]окси)метил-1-[3-(1-метилетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]піперидину (322 мг, 0,85 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (50 мг, 0,07 ммоль), 2М натрій карбонату (5 мл) та ДМЕ (5 мл) способом, подібним прикладу 21, Етап 3. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,57-7,39 (m, 6H), 6,94 (d, 2H, $J = 8,9$ Гц), 4,28-4,18 (m, 2H), 3,87 (d, 2H, $J = 6,4$ Гц), 3,46-3,30 (m, 1H), 3,20-3,08 (m, 2H), 2,98-2,85 (m, 1H), 2,16-2,03 (m, 1H), 2,03-1,93 (m, 2H), 1,55-1,39 (m, 2H), 1,36-1,24 (m, 12H); PX-МС (IEP), m/z 452 (M+H).

Етап 3: Суміш 1-[3-(1-метилетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-([4'-[(1-метилетил)тіо]-4-біфеніліл]окси)метилпіперидину (20 мг, 0,04 ммоль) та мХПБК (16 мг, 77%, 0,09 ммоль) у дихлорметані (3 мл) перемішували при 0 °C протягом 15 хвилин, тоді при температурі доквілля

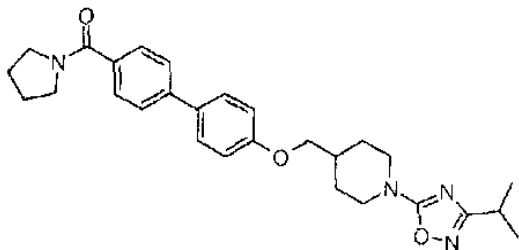
протягом 4 годин. Суміш концентрували, та сирий продукт очищали зворотно-фазовою препаративною ВЕРХ, застосовуючи градієнт ацетонітрил:вода (30:70 - 100:0) з 0,05% ТФОК як модифікатором, отримуючи 10 мг (52%) заголовної сполуки як білий твердий продукт. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,90 (d, 2H, J = 8,6 Гц), 7,71 (d, 2H, J = 8,8 Гц), 7,56 (d, 2H, J = 8,8 Гц), 6,99 (d, 2H, J = 8,8 Гц), 4,28-4,18 (m, 2H), 3,89 (d, 2H, J = 6,4 Гц), 3,29-3,07 (m, 3H), 2,98-2,83 (m, 1H), 2,14-2,04 (m, 1H), 2,02-1,92 (m, 2H), 1,57-1,39 (m, 2H), 1,32 (d, 6H, J = 6,9 Гц), 1,29 (d, 6H, J = 6,9 Гц); РХ-МС (ІЕР), m/z 484 (M+H),

Приклад 25: N-Циклопропіл-4'-[1-[3-(1-метилетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-піперидиніл]метил)окси]-4-біфенілкарбоксамід



Заголовну сполуку (9 мг, 5%) отримували як білий твердий продукт з {4-[(циклопропіламіно)карбоніл]феніл}боронової кислоти (41 мг, 0,2 ммоль), 4-[[4'-бромфеніл]окси]метил]-1-[3-(1-метилетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]піперидину (отриманий, як у прикладі 24, Етап 1, 76 мг, 0,2 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (50 мг, 0,07 ммоль), 2М натрій карбонат (1 мл) та ДМЕ (1 мл) способом, подібним прикладу 21, Етап 3, та обробляли способом, подібним прикладу 9. Етап 3. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,78 (d, 2H, J = 8,6 Гц), 7,59 (d, 2H, J = 8,6 Гц), 7,54 (d, 2H, J = 8,8 Гц), 6,96 (d, 2H, J = 8,8 Гц), 6,26 (s, 1H), 4,28-4,18 (m, 2H), 3,88 (d, 2H, J = 6,2 Гц), 3,17-3,07 (m, 2H), 2,98-2,84 (m, 2H), 2,13-2,02 (m, 1H), 2,05-1,92 (m, 2H), 1,55-1,40 (m, 2H), 1,29 (d, 6H, J = 6,9 Гц), 0,94-0,84 (m, 2H), 0,67-0,60 (m, 2H); РХ-МС (ІЕР), m/z 461 (M+H).

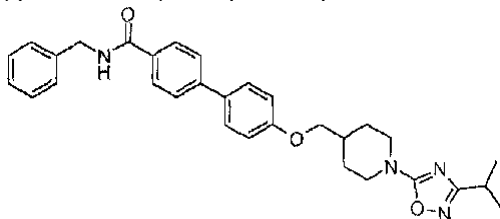
Приклад 26: 1-[3-(1-Метилетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-[[4'-(1-піролідинілкарбоніл)-4-біфеніл]окси]метил)піперидин



Заголовну сполуку (4 мг, 4%) отримували як жовтий твердий продукт з [4-(1-піролідинілкарбоніл)феніл]боронової кислоти (44 мг, 0,2 ммоль), 4-[[4'-бромфеніл]окси]метил]-1-[3-(1-метилетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]піперидину (отриманий, як у прикладі 24, Етап 1, 76 мг, 0,2 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (50 мг, 0,04 ммоль). 2М натрій карбонат (1 мл) та ДМЕ (1 мл) способом, подібним прикладу 1, Етап 1 та обробляли способом, подібним прикладу 9, Етап 3. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,58 (s, 4H), 7,53 (d, 2H, J = 8,8 Гц), 6,96 (d, 2H, J = 8,8 Гц), 4,26-4,16 (m, 2H),

3,88 (d, 2H, J = 6,4 Гц), 3,70 (t, 2H, J = 7,0 Гц), 3,52 (t, 2H, J = 6,6 Гц), 3,18-3,08 (m, 2H), 2,99-2,84 (m, 1H), 2,15-1,85 (m, 7H), 1,57-1,40 (m, 2H), 1,29 (d, 6H, J = 7,0 Гц); РХ-МС (ІЕР), m/z 475 (M+H).

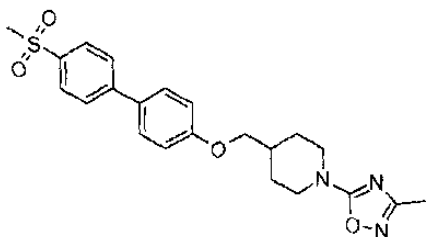
Приклад 27: 4'-[1-[3-(1-Метилетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-піперидиніл]метил)окси]-N-(фенілметил)-4-біфенілкарбоксамід



Заголовну сполуку (2 мг, 2%) отримували з (4- [[(фенілметил)аміно]карбоніл]феніл)боронової кислоти (51 мг, 0,2 ммоль) та 4-[[4'-бромфеніл]окси]метил]-1-[3-(1-метилетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]піперидину (отриманий, як у прикладі 24, Етап 1, 76 мг, 0,2 ммоль) способом, подібним прикладу 1, Етап 1, та обробляли способом, подібним прикладу 9, Етап 3. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,83 (d, 2H, J = 8,6 Гц), 7,61 (d, 2H, J = 8,6 Гц), 7,54 (d, 2H, J = 8,9

Гц), 7,39-7,28 (m, 5H), 6,97 (d, 2H, J = 8,8 Гц), 6,41 (t, 1H, J = 5,7 Гц), 4,68 (d, 2H, J = 5,5 Гц), 4,26-4,16 (m, 2H), 3,88 (d, 2H, J = 6,4 Гц), 3,18-3,06 (m, 2H), 2,96-2,85 (m, 1H), 2,13-2,01 (m, 1H), 2,02-1,92 (m, 2H), 1,55-1,40 (m, 2H), 1,29 (d, 6H, J = 7,0 Гц); PX-МС (ІЕР), m/z 511 (M+H).

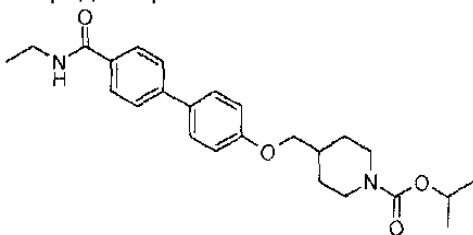
Приклад 28: 1-(3-Метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-4-([4→(метилсульфоніл)-4-біфеніліл]окси)метил)піперидин



Етап 1: [1-(3-Метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-4-піперидиніл]метанол (143 мг, 13%) отримували з розчину 1 M ZnCl_2 в етері (6,8 мл, 6,8 ммоль), 4-(гідроксиметил)-1-піперидинкарбонітрилу (отриманий, як у прикладі 20, Етап 1, 0,79 г, 5,6 ммоль) та N-гідроксіяцетамідину (0,5 г, 6,8 ммоль) у EtOAc (10 мл), а потім концентрованої HCl (2 мл) у EtOH (2 мл) способом, подібним прикладу 20, Етап 3. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 4,22-4,10 (m, 2H), 3,54 (d, 2H, J = 6,4 Гц), 3,11-3,01 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,89-1,79 (m, 2H), 1,78-1,69 (m, 1H), 1,41-1,20 (m, 2H); PX-МС (ІЕР), m/z 198 (M+H).

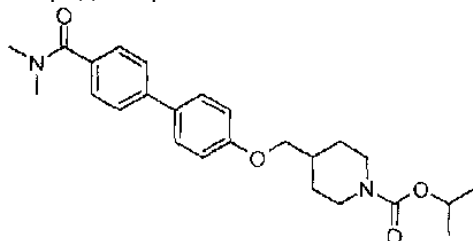
Етап 3: Заголовну сполуку (43 мг, 21%) отримували як білий твердий продукт з 4'-(метилсульфоніл)-4-біфенілолу (отриманий, як у прикладі 1, Етап 1, 120 мг, 0,48 ммоль), [1-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-4-піперидиніл]метанолу (143 мг, 0,73 ммоль) та Ph_3P (191 мг, 0,73 ммоль) у ТГФ (5 мл), а потім діізопропілазодикарбоксилату (0,144 мл, 0,73 ммоль) способом, подібним прикладу 1, Етап 2, та обробляли способом, подібним прикладу 9, Етап 3. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,97 (d, 2H, J = 8,6 Гц), 7,72 (d, 2H, J = 8,4 Гц), 7,55 (d, 2H, J = 8,8 Гц), 6,99 (d, 2H, J = 8,8 Гц), 4,25-4,15 (m, 2H), 3,89 (d, 2H, J = 6,4 Гц), 3,22-3,08 (m, 2H), 3,08 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,04-1,94 (m, 2H), 1,55-1,42 (m, 3H); PX-МС (ІЕР), m/z 428 (M+H).

Приклад 29: 1-Метилетил 4-[(4'-[(етиламіно)карбоніл]-4-біфеніліл]окси)метил]-1-піперидинкарбоксилат



Заголовну сполуку (11 мг, 26%) отримували як жовто-коричневий твердий продукт з 4-[(етиламіно)карбоніл]феніл)боронової кислоти (19 мг, 0,1 ммоль), 1-метилетил 4-[(4'-бромфеніл)окси]метил]-1-піперидинкарбоксилату (отриманий, як у прикладі 9, Етап 2, 36 мг, 0,1 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (10 мг, 0,01 ммоль), 2M Na_2CO_3 (1 мл) та ДМЕ (1 мл) способом, подібним прикладу 21, Етап 3, та обробляли способом, подібним прикладу 9, Етап 3. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,80 (d, 2H, J = 8,4 Гц), 7,60 (d, 2H, J = 8,6 Гц), 7,54 (d, 2H, J = 8,8 Гц), 6,96 (d, 2H, J = 8,8 Гц), 6,09 (t, 1H, J = 5,4 Гц), 4,98-4,84 (m, 1H), 4,20 (bs, 2H), 3,85 (d, 2H, J = 6,4 Гц), 3,61-3,41 (m, 2H), 2,87-2,71 (m, 2H), 2,05-1,95 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,32-1,13 (m, 11H); PX-МС (ІЕР), m/z 425 (M+H).

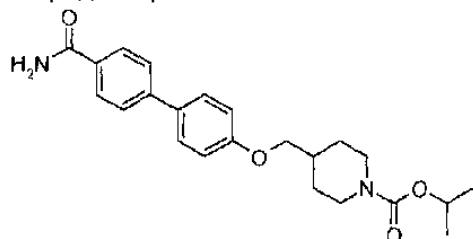
Приклад 30: 1-Метилетил 4-[(4'-[(диметиламіно)карбоніл]-4-біфеніліл]окси)метил]-1-піперидинкарбоксилат



Заголовну сполуку (29 мг, 27%) отримували як білий твердий продукт з 4-[(диметиламіно)карбоніл]феніл)боронової кислоти (39 мг, 0,2 ммоль), 1-метилетил 4-[(4'-бромфеніл)окси]метил]-1-піперидинкарбоксилату (отриманий, як у прикладі 9, Етап 2, 71 мг, 0,2

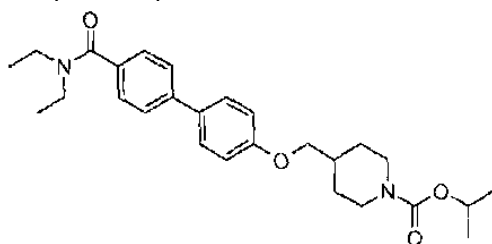
ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (50 мг, 0,07 ммоль), 2М натрій карбонату (1 мл) та ДМЕ (1 мл) способом, подібним прикладу 21, Етап 3, та обробляли способом, подібним прикладу 9, Етап 3. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,63-7,42 (m, 6H), 6,96 (d, 2H, $J = 8,8$ Гц), 4,98-4,81 (m, 1H), 4,20 (bs, 2H), 3,84 (d, 2H, $J = 6,4$ Гц), 3,13 (s, 3H), 3,04 (s, 3H), 2,84-2,74 (m, 2H), 2,08-1,92 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,37-1,14 (m, 8H); PX-MC (IEP), m/z 425 (M+H).

Приклад 31: 1-Метилетил 4-({[4'-(амінокарбоніл)-4-біфеніліл]окси}метил)-1-піперидинкарбоксилат



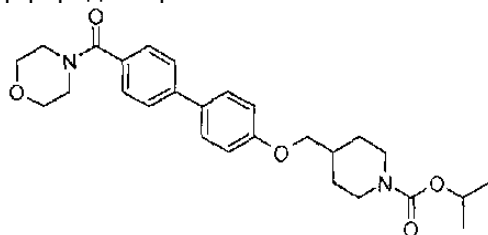
Заголовну сполуку (15 мг, 15%) отримували з [4-(амінокарбоніл)феніл]боронової кислоти (33 мг, 0,2 ммоль) та 1-метилетил 4-({[4'-бромфеніл]окси}метил)-1-піперидинкарбоксилату (отриманий, як у прикладі 9, Етап 2, 71 мг, 0,2 ммоль) способом, подібним прикладу 21, Етап 3 та обробляли способом, подібним прикладу 9, Етап 3. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,86 (d, 2H, $J = 8,1$ Гц), 7,63 (d, 2H, $J = 8,1$ Гц), 7,55 (d, 2H, $J = 8,8$ Гц), 6,97 (d, 2H, $J = 8,9$ Гц), 6,09 (s, 2H), 4,99-4,86 (m, 1H), 4,28-4,14 (m, 2H), 3,85 (d, 2H, $J = 6,4$ Гц), 2,84-2,74 (m, 2H), 2,05-1,95 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,34-1,18 (m, 8H); PX-MC (IEP), m/z 419 (M+Na).

Приклад 32: 1-Метилетил 4-({[4'-(діетиламіно)карбоніл]-4-біфеніліл]окси}метил)-1-піперидинкарбоксилат



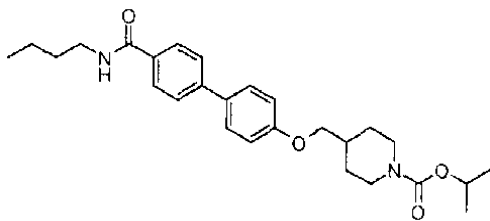
Заголовну сполуку (39 мг, 34%) отримували з {4-[(діетиламіно)карбоніл]феніл}боронової кислоти (44 мг, 0,2 ммоль) та 1-метилетил 4-({[4'-бромфеніл]окси}метил)-1-піперидинкарбоксилату (отриманий, як у прикладі 9, Етап 2, 71 мг, 0,2 ммоль) способом, подібним прикладу 21, Етап 3, та обробляли способом, подібним прикладу 9, Етап 3. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,56 (d, 2H, $J = 8,4$ Гц), 7,52 (d, 2H, $J = 8,8$ Гц), 7,41 (d, 2H, $J = 8,2$ Гц), 6,96 (d, 2H, $J = 8,8$ Гц), 4,97-4,86 (m, 1H), 4,21 (bs, 2H), 3,84 (d, 2H, $J = 6,4$ Гц), 3,56 (bs, 2H), 3,32 (bs, 2H), 2,84-2,74 (m, 2H), 2,05-1,95 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,38-1,06 (m, 14H); PX-MC (IEP), m/z 453 (M+H).

Приклад 33: 1-Метилетил 4-({[4'-(4-морфолінілкарбоніл)-4-біфеніліл]окси}метил)-1-піперидинкарбоксилат



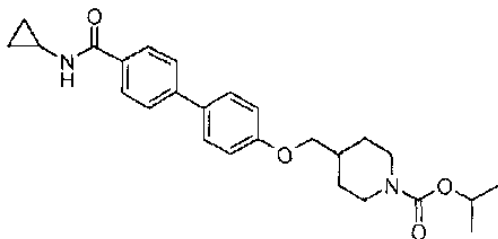
Заголовну сполуку (37 мг, 32%) отримували з [4-(4-морфолінілкарбоніл)феніл]боронової кислоти (47 мг, 0,2 ммоль) та 1-метилетил 4-({[4'-бромфеніл]окси}метил)-1-піперидинкарбоксилату (отриманий, як у прикладі 9, Етап 2, 71 мг, 0,2 ммоль) способом, подібним прикладу 21, Етап 3, та обробляли способом, подібним прикладу 9, Етап 3. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,58 (m, 2H), 7,51 (d, 2H, $J = 8,8$ Гц), 7,46 (d, 2H, $J = 8,2$ Гц), 6,96 (d, 2H, $J = 8,8$ Гц), 4,97-4,86 (m, 1H), 4,21 (bs, 2H), 3,85 (d, 2H, $J = 6,2$ Гц), 3,72 (bs, 6H), 3,53 (bs, 2H), 2,84-2,74 (m, 2H), 2,05-1,95 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,36-1,26 (m, 2H), 1,24 (d, 6H, $J = 6,4$ Гц); PX-MC (IEP), m/z 467 (M+H).

Приклад 34: 1-Метилетил 4-({[4'-(бутиламіно)карбоніл]-4-біфеніліл]окси}метил)-1-піперидинкарбоксилат



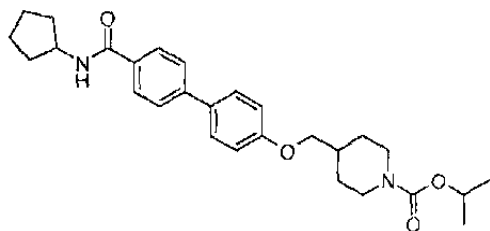
Заголовну сполуку (26 мг, 23%) отримували з {4- [(бутиламіно)карбоніл]феніл}боронової
кислоти (44 мг, 0,2 ммоль) та 1-метилетил 4-[[{(4'-бромфеніл)окси]метил}-1-
піперидинкарбоксилату (отриманий, як у прикладі 9, Етап 2, 71 мг, 0,2 ммоль) способом,
5 подібним прикладу 21, Етап 3, та обробляли способом, подібним прикладу 9, Етап 3. ¹H ЯМР
(400 МГц, CDCl₃): δ 7,80 (d, 2H, J = 8,6 Гц), 7,60 (d, 2H, J = 8,6 Гц), 7,54 (d, 2H, J = 8,9 Гц), 6,96 (d,
2H, J = 8,8 Гц), 6,11 (t, 1H, J = 5,7 Гц). 5,01-4,83 (m, 1H), 4,21 (bs, 2H). 3,85 (d, 2H, J = 6,4 Гц),
3,53-3,39 (m, 2H), 2,83-2,73 (m, 2H), 2,05-1,95 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,67-1,55 (m, 2H), 1,46-
1,37 (m, 2H), 1,36-1,25 (m, 2H), 1,24 (d, 6H, J = 6,2 Гц), 0,96 (t, 3H, J = 7,3 Гц); PX-МС (ІЕР), m/z
10 453 (M+H).

Приклад 35: 1-Метилетил 4-[[{(4'-[(циклопропіламіно)карбоніл]-4-біфеніл)окси]метил}-1-
піперидинкарбоксилат



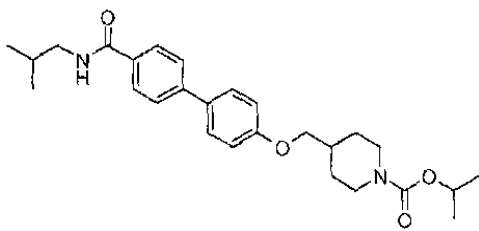
Заголовну сполуку (13 мг, 12%) отримували з
15 {4-[(циклопропіламіно)карбоніл]феніл}боронової кислоти (41 мг, 0,2 ммоль), 1-метилетил 4-
[[{(4'-бромфеніл)окси]метил}-1-піперидинкарбоксилату (отриманий, як у прикладі 9, Етап 2, 71 мг,
0,2 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (50 мг, 0,07 ммоль), 2 М натрій карбонату (1 мл) та ДМЕ (1 мл)
способом, подібним прикладу 21, Етап 3, та обробляли способом, подібним прикладу 9, Етап 3.
20 ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,77 (d, 2H, J = 8,4 Гц), 7,59 (d, 2H, J = 8,6 Гц), 7,53 (d, 2H, J = 8,8
Гц), 6,96 (d, 2H, J = 8,8 Гц), 6,24 (s, 1H), 4,97-4,84 (m, 1H), 4,21 (bs, 2H). 3,84 (d, 2H, J = 6,4 Гц),
2,96-2,86 (m, 1H), 2,83-2,73 (m, 2H), 2,05-1,95 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,36-1,26 (m, 2H), 1,24
(d, 6H, J = 6,4 Гц), 0,93-0,84 (m, 2H), 0,66-0,60 (m, 2H); PX-МС (ІЕР), m/z 437 (M+H).

Приклад 36: 1-Метилетил 4-[[{(4'-[(циклопентиламіно)карбоніл]-4-біфеніл)окси]метил}-1-
піперидинкарбоксилат



25 Заголовну сполуку (14 мг, 12%) отримували з {4-[(циклопентиламіно)карбоніл]
феніл}боронової кислоти (47 мг, 0,2 ммоль) та 1-метилетил 4-[[{(4'-бромфеніл)окси] метил}-1-
піперидинкарбоксилату (отриманий, як у прикладі 9, Етап 2, 71 мг, 0,2 ммоль) способом,
30 подібним прикладу 21. Етап 3 та обробляли способом, подібним прикладу 9, Етап 3. ¹H ЯМР
(400 МГц, CDCl₃): δ 7,78 (d, 2H, J = 8,4 Гц), 7,59 (d, 2H, J = 8,4 Гц), 7,53 (d, 2H, J = 8,8 Гц), 6,96 (d,
2H, J = 8,8 Гц), 6,04 (d, 1H, J = 7,4 Гц), 4,97-4,86 (m, 1H), 4,48-4,37 (m, 1H), 4,21 (bs, 2H), 3,85 (d,
2H, J = 6,4 Гц), 2,83-2,73 (m, 2H). 2,17-2,06 (m, 2H), 2,05-1,95 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,78-1,62
(m, 4H), 1,55-1,45 (m, 2H), 1,35-1,26 (m, 2H), 1,24 (d, 6H, J = 6,2 Гц); PX-МС (ІЕР), m/z 465 (M+H).

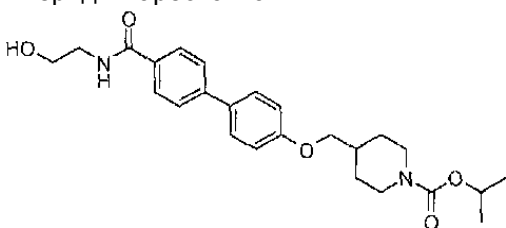
Приклад 37: 1-Метилетил 4-[[{(4'-[(2-метилпропіл)аміно]карбоніл)-4-біфеніл)окси]метил}-1-
піперидинкарбоксилат



Заголовну сполуку (21 мг, 19%) отримували з (4-((2-метилпропіл)аміно) карбоніл)феніл)боронової кислоти (44 мг, 0,2 ммоль) та 1-метилетил 4-((4'-бромфеніл)окси)метил-1-піперидинкарбоксилату (отриманий, як у прикладі 9, Етап 2, 71 мг, 0,2 ммоль) способом, подібним прикладу 21, Етап 3 та обробляли способом, подібним прикладу 9, Етап 3.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,80 (d, 2H, J = 8,6 Гц), 7,60 (d, 2H, J = 8,6 Гц), 7,54 (d, 2H, J = 8,8 Гц), 6,96 (d, 2H, J = 8,9 Гц), 6,17 (t, 1H, J = 5,8 Гц), 4,97-4,84 (m, 1H), 4,21 (bs, 2H), 3,85 (d, 2H, J = 6,4 Гц), 3,34-3,27 (m, 2H), 2,83-2,73 (m, 2H), 2,05-1,95 (m, 1H), 1,95-1,89 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,35-1,26 (m, 2H), 1,24 (d, 6H, J = 6,2 Гц), 0,99 (d, 6H, J = 6,7 Гц); PX-МС (IEP), m/z 453 (M+H).

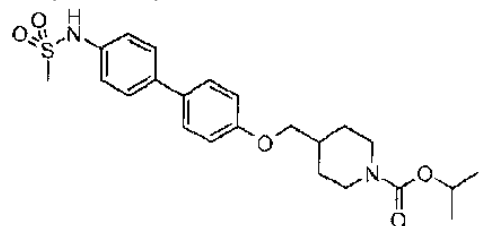
Приклад 38: 1-Метилетил 4-((4'-((2-гідроксіетил)аміно)карбоніл)-4-біфеніл)окси)метил-1-піперидинкарбоксилат



Етап 1: Суміш 4'-((1-((1-метилетил)окси)карбоніл)-4-піперидиніл)метил]окси-4-біфенілкарбонової кислоти отримували з 4-(дигідроксибораніл)бензойної кислоти (466 мг, 2,81 ммоль), 1-метилетил 4-((4'-бромфеніл)окси)метил-1-піперидинкарбоксилат (отриманий, як у прикладі 9, Етап 2, 1 г, 2,81 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (100 мг, 0,14 ммоль), 2W Na₂CO₃ (3 мл) та ДМЕ (3 мл) перемішували при 80 °C протягом ночі. Суміш охолоджували до температури доквілля, завантажували MeOH, та утворений осад відфільтровували. Фільтрат концентрували, та очищали хроматографією на колонці з силікагелем, застосовуючи 0 - 5% MeOH/дихлорметан, а потім перекристалізовували з MeOH, отримуючи 100 мг (9%) 4'-((1-((1-метилетил)окси)карбоніл)-4-піперидиніл)метил]окси-4-біфенілкарбонову кислоту як білий твердий продукт. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,14 (d, 2H, J = 8,6 Гц), 7,65 (d, 2H, J = 8,6 Гц), 7,58 (d, 2H, J = 8,9 Гц), 6,98 (d, 2H, J = 8,8 Гц), 4,97-4,87 (m, 1H), 4,27-4,17 (m, 2H), 3,86 (d, 2H, J = 6,4 Гц), 2,84-2,74 (m, 2H), 2,06-1,96 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,37-1,27 (m, 2H), 1,25 (d, 6H, J = 6,2 Гц); PX-МС (IEP), m/z 398 (M+H).

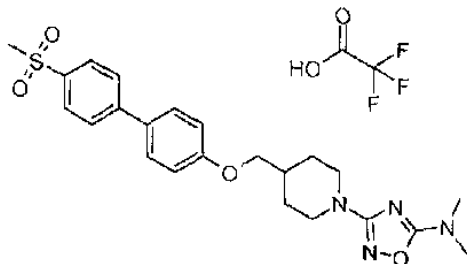
Етап 2; Суміш 4'-((1-((1-метилетил)окси)карбоніл)-4-піперидиніл)метил]окси-4-біфенілкарбонової кислоти (73 мг, 0,18 ммоль) та тіонілхлориду (1 мл) у дихлорметані (3 мл) гріли при кипінні під зворотним холодильником протягом 2 годин, тоді концентрували. Утворений сирий продукт завантажували дихлорметаном (3 мл), а потім розчином 2-аміноетанолу (0,054 мл, 0,09 ммоль) у дихлорметані (2 мл). Суміш перемішували при температурі доквілля протягом 1 години та тоді концентрували. Сирий продукт очищали зворотно-фазовою препаративною ВЕРХ, застосовуючи градієнт ацетонітрил:вода (10:90 - 100:0) з 0,05% ТФОК як модифікатором, отримуючи 50 мг (50%) заголовної сполуки як білий твердий продукт. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,83 (d, 2H, J = 8,6 Гц), 7,61 (d, 2H, J = 8,6 Гц), 7,54 (d, 2H, J = 8,8 Гц), 6,96 (d, 2H, J = 8,9 Гц), 5,04-4,81 (m, 1H), 4,21 (bs, 2H), 3,89-3,81 (m, 4H), 3,71-3,60 (m, 2H), 2,84-2,74 (m, 2H), 2,05-1,95 (m, 2H), 1,89-1,79 (m, 2H), 1,36-1,26 (m, 2H), 1,24 (d, 6H, J = 6,2 Гц); PX-МС (IEP), m/z 441 (M+H).

Приклад 39: 1-Метилетил 4-((4'-((метилсульфоніл)аміно)-4-біфеніл)окси)метил-1-піперидинкарбоксилат



Заголовну сполуку (11 мг, 25%) отримували як жовто-коричневий твердий продукт з 4-[[4'-(метилсульфоніл)аміно]феніл]боронової кислоти (22 мг, 0,1 ммоль), 1-метилетил 4-[[4'-(метилсульфоніл)окси]метил]-1-піперидинкарбоксилату (отриманий, як у прикладі 9, Етап 2, 36 мг, 0,1 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (25 мг, 0,04 ммоль), 2 М натрій карбонат (1 мл) та ДМЕ (1 мл) способом, подібним прикладу 21, Етап 3, та обробляли способом, подібним прикладу 9, Етап 3. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,55-7,45 (m, 4H), 7,30-7,20 (m, 2H), 6,95 (d, 2H, J = 8,6 Гц), 6,38 (s, 1H), 4,99-4,83 (m, 1H), 3,84 (d, 2H, J = 6,4 Гц), 3,03 (s, 3H), 2,84-2,74 (m, 2H), 2,05-1,94 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,37-1,18 (m, 10H); PX-МС (IEP), m/z 447 (M+H).

Приклад 40: N,N-Диметил-3-[4-((4'-(метилсульфоніл)-4-біфеніліл)окси)метил]-1-піперидиніл]-1,2,4-оксадіазол-5-амін трифлуорацетат

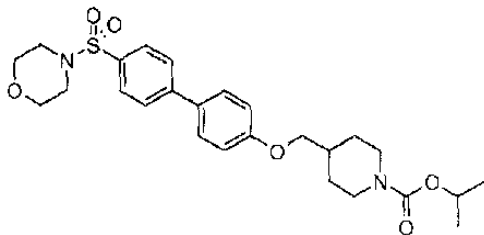


Етап 1: Ціаногенбромід (3,0 М у дихлорметані, 0,1 мл, 0,3 ммоль) додавали краплями до суміші 4-((4'-(метилсульфоніл)-4-біфеніліл)окси)метил)піперидин гідрохлориду (отриманий, як у прикладі 2, Етап 1, 100 мг, 0,3 ммоль) та триетиламіну (0,083 мл, 0,6 ммоль) у дихлорметані (5 мл) при температурі доквілля. Реакційну суміш перемішували при температурі доквілля протягом 1 години та концентрували. Сирий продукт очищали хроматографією на колонці з силікагелем, застосовуючи 0 - 5% MeOH/дихлорметан, отримуючи 60 мг (54%) 4-((4'-(метилсульфоніл)-4-біфеніліл)окси)метил)-1-піперидинкарбонітрил як білий твердий продукт. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,97 (d, 2H, J = 8,4 Гц), 7,72 (d, 2H, J = 8,6 Гц), 7,55 (d, 2H, J = 8,8 Гц), 6,98 (d, 2H, J = 8,6 Гц), 3,87 (d, 2H, J = 6,2 Гц), 3,58-3,47 (m, 2H), 3,08 (s, 3H), 1,96-1,86 (m, 2H), 1,53 (bs, 5H); PX-МС (IEP), m/z 393 (M+Na).

Етап 2: Суміш 4-((4'-(метилсульфоніл)-4-біфеніліл)окси)метил)-1-піперидинкарбонітрилу (60 мг, 0,16 ммоль) та гідроксиамін гідрохлориду (11 мг, 0,16 ммоль) в етанолі (5 мл) гріли при 80 °C протягом 2 годин, тоді охолоджували до температури доквілля протягом ночі. Суміш концентрували, та сирий продукт очищали хроматографією на колонці з силікагелем, застосовуючи 0 - 10% MeOH/дихлорметан, отримуючи 60 мг (93%) N-гідрокси-4-((4'-(метилсульфоніл)-4-біфеніліл)окси)метил)-1-піперидинкарбоксимідаміду як білий твердий продукт. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7,93 (m, 2H), 7,87 (m, 2H), 7,69 (d, 2H, J = 8,8 Гц), 7,05 (d, 2H, J = 8,8 Гц), 3,91 (d, 2H, J = 6,0 Гц), 3,84-3,74 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,02-2,96 (m, 2H), 2,05 (bs, 2H), 1,86-1,76 (m, 2H), 1,36-1,22 (m, 2H); PX-МС (IEP), m/z 404 (M+H).

Етап 3: Суміш N-гідрокси-4-((4'-(метилсульфоніл)-4-біфеніліл)окси)метил)-1-піперидинкарбоксимідаміду (60 мг, 0,15 ммоль), фосген-іміній хлориду (73 мг, 0,45 ммоль) та триетиламіну (0,105 мл, 0,75 ммоль) у дихлоретані (3 мл) гріли при 85 °C протягом ночі. Суміш фільтрували та концентрували. Суміш охолоджували до температури доквілля, фільтрували та концентрували. Сирий продукт очищали зворотно-фазовою препаративною ВЕРХ, застосовуючи градієнт ацетонітрил:вода (0,5:99,5 - 90:10) з 0,05% ТФОК як модифікатором, отримуючи 1,9 мг (2%) заголовної сполуки як жовто-коричневий твердий продукт. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,97 (d, 2H, J = 8,6 Гц), 7,72 (d, 2H, J = 8,6 Гц), 7,55 (d, 2H, J = 8,8 Гц), 6,99 (d, 2H, J = 8,9 Гц), 4,06-3,96 (m, 2H), 3,87 (d, 2H, J = 6,4 Гц), 3,11-3,07 (m, 6H), 2,99-2,89 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,09-1,99 (m, 1H), 1,96-1,86 (m, 2H), 1,51-1,37 (m, 2H); PX-МС (IEP), m/z 457 (M+H).

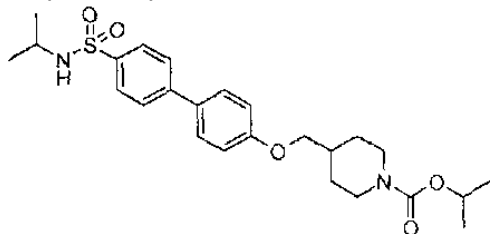
Приклад 41: 1-Метилетил 4-((4'-(4-морфолінілсульфоніл)-4-біфеніліл)окси)метил)-1-піперидинкарбоксилат



Заголовну сполуку (10 мг, 8%) отримували як білий твердий продукт з [4-(4-морфолінілсульфоніл)феніл]боронової кислоти (54 мг, 0,2 ммоль), 1-метилетил 4-((4-

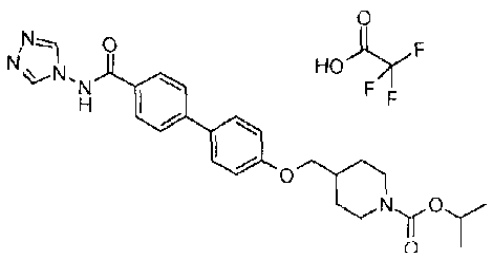
бромфеніл)окси]метил}-1-піперидинкарбоксилату (отриманий, як у прикладі 9, Етап 2, 71 мг, 0,2 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4\text{Cl}_2$ (50 мг, 0,07 ммоль), 2 М натрій карбонату (1 мл) та ДМЕ (1 мл) способом, подібним прикладу 21, Етап 3, та обробляли способом, подібним прикладу 9, Етап 3. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,78 (m, 2H), 7,70 (m, 2H), 7,54 (d, 2H, $J = 8,8$ Гц), 6,99 (d, 2H, $J = 8,8$ Гц), 4,97-4,86 (m, 1H), 4,22 (bs, 2H), 3,86 (d, 2H, $J = 6,4$ Гц), 3,78-3,73 (m, 4H), 3,07-3,01 (m, 4H), 2,84-2,74 (m, 2H), 2,05-1,95 (m, 1H). 1,91-1,81 (m, 2H), 1,37-1,27 (m, 2H), 1,25 (d, 6H, $J=6,4$ Гц); PX-МС (IEP), m/z 503(M+H).

Приклад 42: 1-Метилетил 4-[[4-[(1-метилетил)аміно]сульфоніл]-4-біфеніліл]окси]метил}-1-піперидинкарбоксилат



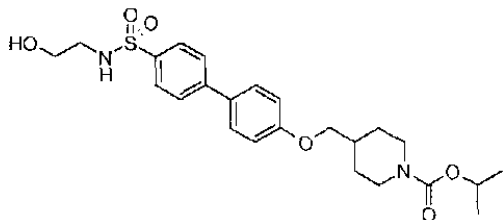
Заголовну сполуку (9,4 мг, 8%) отримували з (4-[(1-метилетил)аміно]сульфоніл)феніл)боронової кислоти (49 мг, 0,2 ммоль) та 1-метилетил 4-[[4'-бромфеніл]окси]метил}-1-піперидинкарбоксилату (отриманий, як у прикладі 9, Етап 2, 71 мг, 0,2 ммоль) способом, подібним прикладу 21, Етап 3, та обробляли способом, подібним прикладу 9, Етап 3. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,89 (d, 2H, $J = 8,6$ Гц), 7,66 (d, 2H, $J = 8,6$ Гц), 7,54 (d, 2H, $J = 8,9$ Гц), 6,98 (d, 2H, $J = 8,8$ Гц), 4,97-4,87 (m, 1H), 4,28-4,18 (m, 2H), 3,85 (d, 2H, $J = 6,4$ Гц), 3,58-3,45 (m, 1H), 2,84-2,74 (m, 2H), 2,05-1,95 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,37-1,27 (m, 3H), 1,25 (d, 6H, $J = 6,4$ Гц), 1,11 (d, 6H, $J = 6,5$ Гц); PX-МС (IEP), m/z 475(M+H).

Приклад 43: 1-Метилетил 4-[[4'-[(4H-1,2,4-триазол-4-іламіно)карбоніл]-4-біфеніліл]окси]метил}-1-піперидинкарбоксилат трифлуорацетат



Заголовну сполуку (8 мг, 7%) отримували з {4-[(4H-1,2,4-триазол-4-іламіно)карбоніл]феніл)боронової кислоти гідрохлориду (54 мг, 0,2 ммоль) та 1-метилетил 4-[[4-бромфеніл]окси]метил}-1-піперидинкарбоксилату (отриманий, як у прикладі 9, Етап 2, 71 мг, 0,2 ммоль) способом, подібним прикладу 21, Етап 3, та обробляли способом, подібним прикладу 9, Етап 3. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,35 (s, 2H), 8,08 (d, 2H, $J = 7,9$ Гц), 7,70 (d, 2H, $J = 8,2$ Гц), 7,57 (d, 2H, $J = 8,6$ Гц), 6,97 (d, 2H, $J = 8,6$ Гц), 4,95-4,83 (m, 1H), 4,20 (bs, 2H), 3,84 (d, 2H, $J = 6,2$ Гц), 2,83-2,73 (m, 2H), 2,48 (s, 1H), 2,05-1,95 (m, 1H), 1,89-1,79 (m, 2H), 1,36-1,26 (m, 2H), 1,24 (d, 6H, $J = 6,4$ Гц); PX-МС (IEP), m/z 464 (M+H).

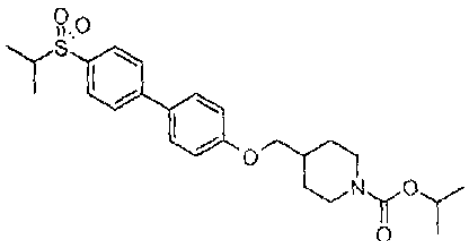
Приклад 44: 1-Метилетил 4-[[4'-[(2-гідроксіетил)аміно]сульфоніл]-4-біфеніліл]окси]метил}-1-піперидинкарбоксилат



Заголовну сполуку (25 мг, 26%) отримували як білий твердий продукт з (4-[(2-гідроксіетил)аміно]сульфоніл)феніл)боронової кислоти (49 мг, 0,2 ммоль), 1-метилетил 4-[[4'-бромфеніл]окси]метил}-1-піперидинкарбоксилату (отриманий, як у прикладі 9, Етап 2, 71 мг, 0,2 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4\text{Cl}_2$ (50 мг, 0,07 ммоль), 2 М натрій карбонату (1 мл) та ДМЕ (1 мл) способом, подібним прикладу 21, Етап 3, та обробляли способом, подібним прикладу 9, Етап 3. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,90 (d, 2H, $J = 8,6$ Гц), 7,68 (d, 2H, $J = 8,6$ Гц), 7,54 (d, 2H, $J = 8,8$ Гц), 6,98 (d, 2H, $J = 8,9$ Гц), 4,98-4,86 (m, 2H), 4,21 (bs, 2H), 3,85 (d, 2H, $J = 6,4$ Гц), 3,75-3,69 (m, 2H), 3,19-3,12 (m, 2H), 2,84-2,74 (m, 2H), 2,05-1,95 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 3H), 1,37-1,27 (m, 2H), 1,25 (d, 6H,

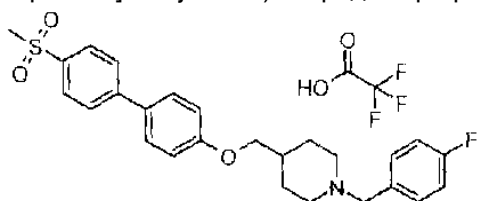
$J = 6,4$ Гц); РХ-МС (ІЕР), m/z 477 (M+H).

Приклад 45: 1-Метилетил 4-[[{4'-[[1-метилетил)сульфоніл]-4-біфеніліл}окси)метил]-1-піперидинкарбоксилат



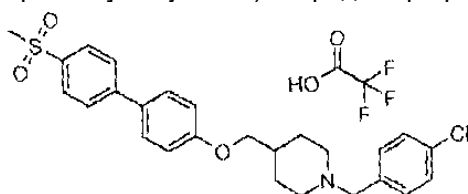
Заголовну сполуку (188 мг, 60%) отримували як білий твердий продукт з 1-метилетил 4-[[{4'-[[1-метилетил)тіо]-4-біфеніліл}окси)метил]-1-піперидинкарбоксилату (отриманий, як у прикладі 12, 290 мг, 0,68 ммоль) та МХПБК (259 мг, 77%, 1,5 ммоль) у дихлорметані (10 мл) способом, подібним прикладу 24, Етап 3. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,90 (d, 2H, $J = 8,6$ Гц), 7,71 (d, 2H, $J = 8,6$ Гц), 7,55 (d, 2H, $J = 8,8$ Гц), 6,98 (d, 2H, $J = 8,8$ Гц). 5,01-4,84 (m, 1H), 4,22 (bs, 2H), 3,85 (d, 2H, $J = 6,4$ Гц), 3,27-3,15 (m, 1H), 2,84-2,74 (m, 2H). 2,08-1,93 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,38-1,15 (m, 14H); РХ-МС (ІЕР), m/z 460 (M+H).

Приклад 46: 1-[(4-Флуорфеніл)метил]-4-[[{4'-((метилсульфоніл)-4-біфеніліл}окси)метил)піперидин трифлуорацетат



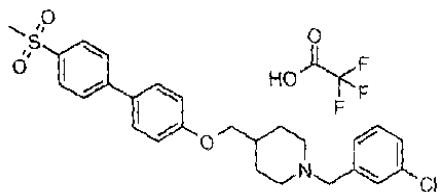
4-[[{4'-((Метилсульфоніл)-4-біфеніліл}окси)метил)піперидин гідрохлорид (отриманий, як у прикладі 2, Етап 1, 0,05 г, 0,14 ммоль) додавали до розчину 4-флуорбензилхлориду (0,02 г, 0,14 ммоль) у CH_3CN (2 мл), а потім додавали діізопропілетиламін (0,04 г, 0,28 ммоль). Реакційну суміш гріли при 120°C протягом 20 хвилин, застосовуючи мікрохвильове нагрівання. Реакційну суміш тоді концентрували у вакуумі та очищали зворотно-фазовою препаративною ВЕРХ, застосовуючи градієнт ацетонітрил:вода (0:100 - 90:10) з 0,05% ТФОК як модифікатором, отримуючи заголовну сполуку (40 мг, 50%) як білий твердий продукт. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,97 (d, 2H, $J = 8,5$ Гц), 7,71 (d, 2H, $J = 8,5$ Гц), 7,53 (d, 2H, $J = 8,9$ Гц), 7,46 (dd, 2H, $J_a = 8,1$ Гц, $J = 5,1$ Гц), 7,14 (t, 2H, $J = 8,5$ Гц), 6,95 (d, 2H, $J = 8,9$ Гц), 4,19 (s, 2H), 3,89 (d, 2H, $J = 5,3$ Гц), 3,69-3,61 (m, 2H), 3,08 (s, 3H), 2,72-2,61 (m, 2H), 2,13-1,88 (m, 5H); РХ-МС (ІЕР), m/z 454 (M+H).

Приклад 47: 14(4-Хлорфеніл)метил]-4-[[{4'-((метилсульфоніл)-4-біфеніліл}окси)метил)піперидин трифлуорацетат



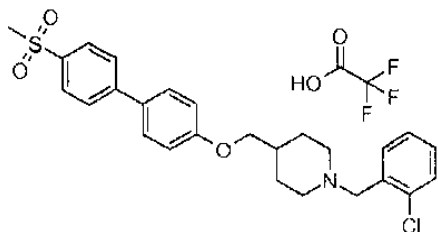
Заголовну сполуку (33 мг, 40%) отримували як білий твердий продукт з 4-[[{4'-((метилсульфоніл)-4-біфеніліл}окси)метил)піперидин гідрохлориду (отриманий, як у прикладі 2, Етап 1, 0,05 г, 0,14 ммоль), 4-хлорбензилхлориду (0,02 г, 0,14 ммоль), діізопропілетиламіну (0,04 г, 0,28 ммоль) та CH_3CN (2 мл) способом, подібним прикладу 46. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,98 (d, 2H, $J = 8,3$ Гц), 7,73 (d, 2H, $J = 8,5$ Гц), 7,55 (d, 2H, $J = 8,7$ Гц), 7,44 (s, 4H), 6,96 (d, 2H, $J = 8,9$ Гц), 4,19 (s, 2H), 3,91 (d, 2H, $J = 4,8$ Гц), 3,70-3,62 (m, 2H). 3,10 (s, 3H), 2,72-2,61 (m, 2H), 2,13-1,8 (m, 6H); РХ-МС (ІЕР), m/z 470 (M+H).

Приклад 48: 1-[(3-Хлорфеніл)метил]-4-[[{4'-((метилсульфоніл)-4-біфеніліл}окси)метил)піперидин трифлуорацетат



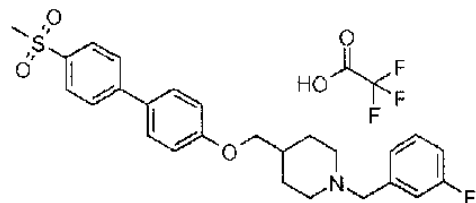
Заголовну сполуку (33 мг, 40%) отримували як білий твердий продукт з 4-({[4'-(метилсульфоніл)-4-біфеніл]окси}метил)піперидин гідрохлориду (отриманий, як у прикладі 2, Етап 1, 0,05 г, 0,14 ммоль), 3-хлорбензилхлориду (0,02 г, 0,14 ммоль), діізопропілетиламіну (0,04 г, 0,28 ммоль) та CH₃CN (2 мл) способом, подібним прикладу 46. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,98 (d, 2H, J = 8,3 Гц), 7,72 (d, 2H, J = 8,3 Гц), 7,55 (d, 2H, J = 8,5 Гц), 7,48-7,40 (m, 4H), 6,96 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 4,18 (s, 2H), 3,91 (d, 2H, J = 4,6 Гц), 3,70-3,62 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,72-2,61 (m, 2H), 2,12-1,94 (m, 5H); PX-МС (IEP), m/z 470 (M+H).

Приклад 49: 1-[(2-Хлорфеніл)метил]-4-({[4'-(метилсульфоніл)-4-біфеніл]окси}метил)піперидин трифлуорацетат



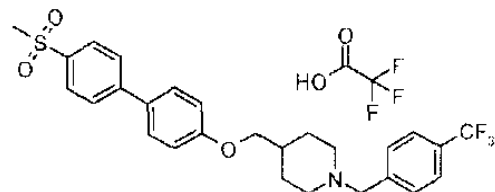
Заголовну сполуку (28 мг, 34%) отримували як білий твердий продукт з 4-({[4'-(метилсульфоніл)-4-біфеніл]окси}метил)піперидин гідрохлориду (отриманий, як у прикладі 2, Етап 1, 0,05 г, 0,14 ммоль), 2-хлорбензилхлориду (0,02 г, 0,14 ммоль), діізопропілетиламіну (0,04 г, 0,28 ммоль) та CH₃CN (2 мл) способом, подібним прикладу 46. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,97 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 7,78-7,76 (m, 1H), 7,72 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 7,54 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 7,48-7,40 (m, 1H), 7,42-7,40 (m, 2H), 6,95 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 4,43 (s, 2H), 3,90 (d, 2H, J = 5,7 Гц), 3,72-3,63 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,88-2,72 (m, 2H), 2,13-1,91 (m, 5H); PX-МС (IEP). m/z 470 (M+H).

Приклад 50: 1-[(3-Флуорфеніл)метил]-4-({[4'-(метилсульфоніл)-4-біфеніл]окси}метил)піперидин трифлуорацетат



4-({[4'-(Метилсульфоніл)-4-біфеніл]окси}метил)піперидин гідрохлорид (отриманий, як у прикладі 2, Етап 1, 0,05 г, 0,14 ммоль) додавали до розчину 3-флуорбензальдегіду (0,02 г, 0,14 ммоль) у дихлорметані (2 мл), а потім додавали макропористу ціаноборогідридну смолу (2,8 ммоль) та невелику кількість оцтової кислоти (0,5 мл). Реакційну суміш перемішували при температурі доквілля протягом ночі. Реакційну суміш тоді фільтрували, концентрували у вакуумі та очищали зворотно-фазовою препаративною ВЕРХ, застосовуючи градієнт ацетонітрил:вода (0:100 - 90:10) з 0,05% ТФОК як модифікатором, отримуючи заголовну сполуку (11 мг, 14%) як білий твердий продукт. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,98 (d, 2H, J = 8,3 Гц), 7,72 (d, 2H, J = 8,5 Гц), 7,55 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 7,79-7,42 (m, 1H), 7,35 (d, 1H, J = 7,7 Гц), 7,24-7,16 (m, 2H), 6,96 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 4,21 (s, 2H), 3,91 (d, 2H, J = 2,8 Гц), 3,72-3,62 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,75-2,64 (m, 2H), 2,14-1,95 (m, 5H); PX-МС (IEP), m/z 454 (M+H).

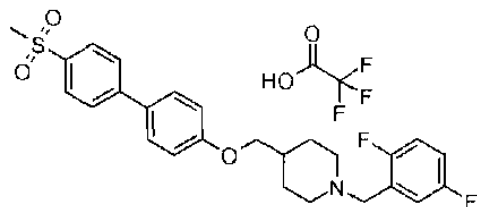
Приклад 51: 4-({[4'-(Метилсульфоніл)-4-біфеніл]окси}метил)-1-[(4-(трифлуорметил)феніл)метил]піперидин трифлуорацетат



Заголовну сполуку (5 мг, 6%) отримували як білий твердий продукт з 4-({[4'-(метилсульфоніл)-4-біфеніл]окси}метил)піперидин гідрохлориду (отриманий, як у прикладі 2, Етап 1, 0,05 г, 0,14 ммоль), 4-хлорбензилхлориду (0,02 г, 0,14 ммоль), діізопропілетиламіну (0,04 г, 0,28 ммоль) та CH₃CN (2 мл) способом, подібним прикладу 46. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,98 (d, 2H, J = 8,3 Гц), 7,72 (d, 2H, J = 8,3 Гц), 7,55 (d, 2H, J = 8,5 Гц), 7,48-7,40 (m, 4H), 6,96 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 4,18 (s, 2H), 3,91 (d, 2H, J = 4,6 Гц), 3,70-3,62 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,72-2,61 (m, 2H), 2,12-1,94 (m, 5H); PX-МС (IEP), m/z 470 (M+H).

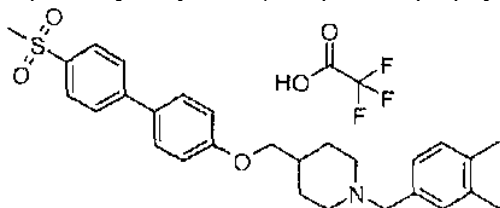
(метилсульфоніл)-4-біфеніліл]окси}метил)піперидин гідрохлориду (отриманий, як у прикладі 2, Етап 1, 0,05 г, 0,14 ммоль), 4-(трифлуорметил)бензальдегіду (0,02 г, 0,14 ммоль) та дихлорметану (2 мл), а потім макропористої ціаноборогідридної смоли (2,8 ммоль) та невеликої кількості оцтової кислоти (0,5 мл) способом, подібним прикладу 50. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 7,94 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 7,90-7,85 (m, 4H), 7,76-7,68 (m, 4H), 7,05 (d, 2H, J = 8,9 Гц), 4,40 (d, 2H, J = 4,6 Гц), 3,91 (d, 2H, J = 5,8 Гц), 3,60-3,55 (m, 1H), 3,47-3,37 (m, 2H), 3,22 (s, 3H). 3,07-2,96 (m, 2H), 2,01-1,94 (m, 2H). 1,59-1,47 (m, 2H); PX-МС (IEP), m/z 504 (M+H).

Приклад 52: 1-[(2,5-Дифлуорфеніл)метил]-4-([4'-(метилсульфоніл)-4-біфеніліл]окси}метил)піперидин трифлуорацетат



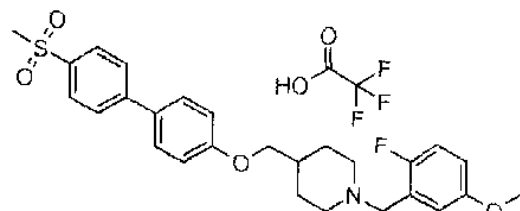
Заголовну сполуку (20 мг, 25%) отримували як білий твердий продукт з 4-([4'-(метилсульфоніл)-4-біфеніліл]окси}метил)піперидин гідрохлориду (отриманий, як у прикладі 2, Етап 1, 0,05 г, 0,14 ммоль), 2,5-дифлуорбензальдегіду (0,02 г, 0,14 ммоль) та дихлорметану (2 мл), а потім макропористої ціаноборогідридної смоли (2,8 ммоль) та невеликої кількості оцтової кислоти (0,5 мл) способом, подібним прикладу 50. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,97 (d, 2H, J = 8,5 Гц), 7,71 (d, 2H, J = 8,5 Гц), 7,54 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 7,36-7,30 (m, 1H), 7,18-7,11 (m, 2H), 4,42 (s, 2H), 3,89 (d, 2H, J = 5,7 Гц), 3,72-3,64 (m, 2H), 3,08 (s, 3H). 2,81-2,71 (m, 3H), 2,14-1,99 (m, 3H), 1,97-1,85 (m, 2H), 1,28-1,23 (m, 1H); PX-МС (IEP), m/z 472 (M+H).

Приклад 53: 1-[(3,4-Диметилфеніл)метил]-4-([4'-(метилсульфоніл)-4-біфеніліл]окси}метил)піперидин трифлуорацетат



Заголовну сполуку (20 мг, 25%) отримували як білий твердий продукт з 4-([4'-(метилсульфоніл)-4-біфеніліл]окси}метил)піперидин гідрохлориду (отриманий, як у прикладі 2, Етап 1, 0,05 г, 0,14 ммоль), 3,4-диметилбензальдегіду (0,02 г, 0,14 ммоль) та дихлорметану (2 мл), а потім макропористої ціаноборогідридної смоли (2,8 ммоль) та невеликої кількості оцтової кислоти (0,5 мл) способом, подібним прикладу 50. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,97 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 7,71 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 7,53 (d, 2H, J = 8,9 Гц). 7,19-7,14 (m, 2H), 7,11-7,07 (m, 1H). 6,94 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 4,13 (s, 2H), 3,88 (d, 2H, J = 5,3 Гц), 3,71-3,62 (m, 2H), 3,08 (s, 3H), 2,71-2,60 (m, 2H), 2,26 (s, 6H), 2,10-1,87 (m, 5H); PX-МС (IEP), m/z 464 (M+H).

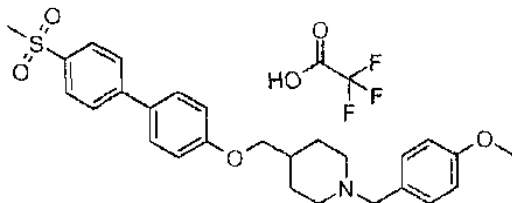
Приклад 54: 1-[[2-Флуор-5-(метилокси)феніл]метил]-4-([4'-(метилсульфоніл)-4-біфеніліл]окси}метил)піперидин трифлуорацетат



Заголовну сполуку (25 мг, 30%) отримували як білий твердий продукт з 4-([4'-(метилсульфоніл)-4-біфеніліл]окси}метил)піперидин гідрохлориду (отриманий, як у прикладі 2, Етап 1, 0,05 г, 0,14 ммоль). 2-флуор-5-метоксибензальдегіду (0,02 г, 0,14 ммоль) та дихлорметану (2 мл), а потім макропористої ціаноборогідридної смоли (2,1 ммоль) та невеликої кількості оцтової кислоти (0,5 мл) способом, подібним прикладу 50. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,97 (d, 2H, J = 8,7 Гц). 7,71 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 7,54 (d, 2H, J = 8,9 Гц). 7,17-7,13 (m, 1H), 7,05 (1H, J = 9,1 Гц), 6,97-6,92 (m, 3H), 4,24 (s, 2H), 3,89 (d, 2H, J = 5,7 Гц), 3,78 (s, 3H), 3,71-3,64 (m, 2H), 3,08 (s, 3H), 2,81-2,70 (m, 2H), 2,12-1,87 (m, 5H); PX-МС (IEP), m/z 484 (M+H).

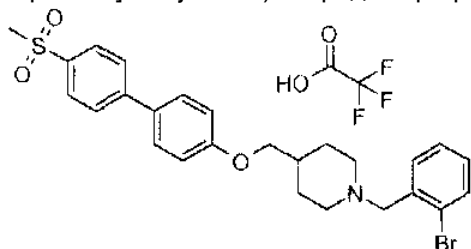
Приклад 55: 1-[[4-(Метилокси)феніл]метил]-4-([4'-(метилсульфоніл)-4-

btфеніліл]окси}метил)піперидин трифлуорацетат



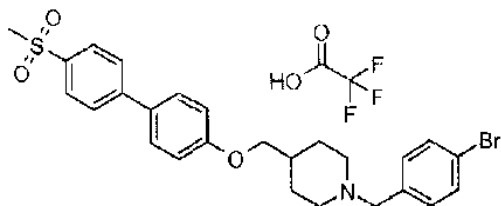
Заголовну сполуку (23 мг, 28%) отримували як білий твердий продукт з 4-([4'-(метилсульфоніл)-4-біфеніліл]окси}метил)піперидин гідрохлориду (отриманий, як у прикладі 2, 5
Етап 1, 0,05 г, 0,14 ммоль), 4-метоксибензальдегіду (0,02 г, 0,14 ммоль) та дихлорметану (2 мл), а потім макропористої ціаноборогідридної смоли (2,8 ммоль) та невеликої кількості оцтової
кислоти (0,5 мл) способом, подібним прикладу 50. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,96 (d, 2H, J = 8,5 Гц), 7,70 (d, 2H, J = 8,6 Гц), 7,53 (d, 2H, J = 8,9 Гц), 7,32 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 6,96-6,89 (m, 4H),
4,14 (s, 2H), 3,87 (d, 2H, J = 5,5 Гц), 3,82 (s, 3H), 3,68-3,60 (m, 2H), 3,08 (s, 3H), 2,69-2,57 (m, 2H),
10 2,09-1,84 (m, 5H); PX-МС (IEP), m/z 466 <M+H).

Приклад 56: 1-[(2-Бромфеніл)метил]-4-([4'-(метилсульфоніл)-4-біфеніліл]окси}метил)піперидин трифлуорацетат



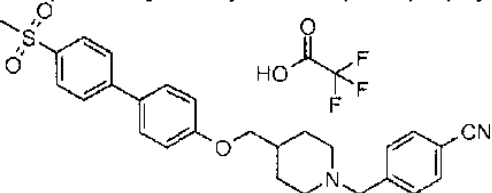
Заголовну сполуку (26 мг, 29%) отримували як білий твердий продукт з 4-([4'-(метилсульфоніл)-4-біфеніліл]окси}метил)піперидин гідрохлориду (отриманий, як у прикладі 2, 15
Етап 1, 0,05 г, 0,14 ммоль), 2-бромбензальдегіду (0,02 г, 0,14 ммоль) та дихлорметану (2 мл), а потім макропористої ціаноборогідридної смоли (2,8 ммоль) та невеликої кількості оцтової
кислоти (0,5 мл) способом, подібним прикладу 50. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,96 (d, 2H, J = 8,5 Гц), 7,76-7,68 (m, 3H), 7,64 (dd, 1H, J_a = 8,0 Гц, J_b = 1,2 Гц), 7,53 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 7,43 (m, 1H),
20 7,31 (m, 1H), 6,95 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 4,47 (s, 2H), 3,88 (d, 2H, J = 5,8 Гц), 3,73-3,62 (m, 2H), 3,08 (s, 3H), 2,92-2,82 (m, 2H), 2,12-2,02 (m, 3H), 1,97-1,84 (m, 2H); PX-МС (IEP), m/z 514/516 (M+H).

Приклад 57: 1-[(4-Бромфеніл)метил]-4-([4'-(метилсульфоніл)-4-біфеніліл]окси}метил)піперидин трифлуорацетат



Заголовну сполуку (30 мг, 34%) отримували як білий твердий продукт з 4-([4'-(метилсульфоніл)-4-біфеніліл]окси}метил)піперидин гідрохлориду (отриманий, як у прикладі 2, 25
Етап 1, 0,05 г, 0,14 ммоль), 4-бромбензальдегіду (0,02 г, 0,14 ммоль) та дихлорметану (2 мл), а потім макропористої ціаноборогідридної смоли (2,8 ммоль) та невеликої кількості оцтової
кислоти (0,5 мл) способом, подібним прикладу 50. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,96 (d, 2H, J = 8,4 Гц), 7,71 (d, 2H, J = 8,4 Гц), 7,57 (d, 2H, J = 8,4 Гц), 7,52 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 7,32 (d, 2H, J = 8,4 Гц),
30 6,94 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 4,16 (s, 2H), 3,88 (d, 2H, J = 5,5 Гц), 3,69-3,59 (m, 2H), 3,08 (s, 3H), 2,71-2,61 (m, 2H), 2,12-1,84 (m, 5H); PX-МС (IEP), m/z 514/516 (M+H).

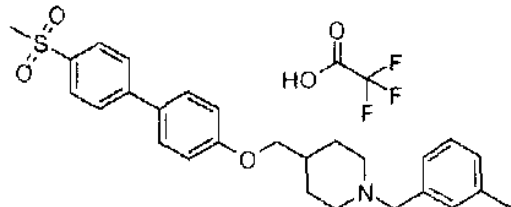
Приклад 58: 4-([4-([4'-(метилсульфоніл)-4-біфеніліл]окси}метил)-1-піперидиніл]метил)бензонітрил трифлуорацетат



Заголовну сполуку (25 мг, 31%) отримували як білий твердий продукт з 4-([4'-(метилсульфоніл)-4-біфенілil]окси)метил)піперидин гідрохлориду (отриманий, як у прикладі 2, Етап 1, 0,05 г, 0,14 ммоль), 4-ціанобензальдегіду (0,02 г, 0,14 ммоль) та дихлорметану (2 мл), а потім макропористої ціаноборогідридної смоли (2,8 ммоль) та невеликої кількості оцтової

кислоти (0,5 мл) способом, подібним прикладу 50. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,96 (d, 2H, J = 8,6 Гц), 7,75 (d, 2H, J = 8,2 Гц), 7,71 (d, 2H, J = 8,4 Гц), 7,63 (d, 2H, J = 8,2 Гц), 7,53 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 6,94 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 4,25 (s, 2H), 3,88 (d, 2H, J = 5,5 Гц), 3,70-3,61 (m, 2H), 3,08 (s, 3H), 2,74-2,64 (m, 2H), 2,12-1,86 (m, 5H); PX-MC (IEP), m/z 461 (M+H).

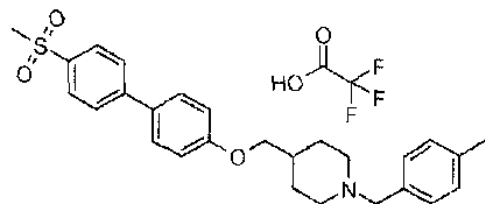
Приклад 59: 1-[(3-Метилфеніл)метил]-4-([4'-(метилсульфоніл)-4-біфенілil]окси)метил)піперидин трифлуорацетат



Заголовну сполуку (16 мг, 20%) отримували як білий твердий продукт з 4-([4'-(метилсульфоніл)-4-біфенілil]окси)метил)піперидин гідрохлориду (отриманий, як у прикладі 2, Етап 1, 0,05 г, 0,14 ммоль), 3-метилбензальдегіду (0,02 г, 0,14 ммоль) та дихлорметану (2 мл), а потім макропористої ціаноборогідридної смоли (2,8 ммоль) та невеликої кількості оцтової

кислоти (0,5 мл) способом, подібним прикладу 50. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,96 (d, 2H, J = 8,6 Гц), 7,71 (d, 2H, J = 8,6 Гц), 7,52 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 7,34-7,16 (m, 4H), 6,94 (d, 2H, J = 8,9 Гц), 4,15 (s, 2H), 3,88 (d, 2H, J = 5,1 Гц), 3,69-3,59 (m, 2H), 3,08 (s, 3H), 2,72-2,60 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,08-1,86 (m, 5H); PX-MC (IEP), m/z 450 (M+H).

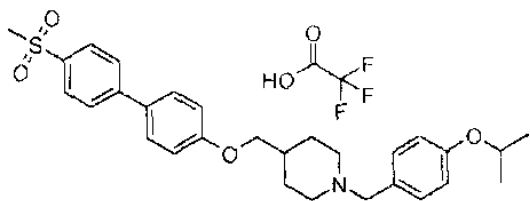
Приклад 60: 1-[(4-Метилфеніл)метил]-4-([4'-(метилсульфоніл)-4-біфенілil]окси)метил)піперидин трифлуорацетат



Заголовну сполуку (23 мг, 30%) отримували як білий твердий продукт з 4-([4'-(метилсульфоніл)-4-біфенілil]окси)метил)піперидин гідрохлориду (отриманий, як у прикладі 2, Етап 1, 0,05 г, 0,14 ммоль), 4-метилбензальдегіду (0,03 г, 0,14 ммоль) та дихлорметану (2 мл), а потім макропористої ціаноборогідридної смоли (2,8 ммоль) та невеликої кількості оцтової

кислоти (0,5 мл) способом, подібним прикладу 50. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,96 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 7,70 (d, 2H, J = 8,2 Гц), 7,52 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 7,28 (d, 2H, J = 8,0 Гц), 7,22 (d, 2H, J = 7,9 Гц), 6,94 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 4,16 (s, 2H), 3,86 (d, 2H, J = 5,5 Гц), 3,68-3,58 (m, 2H), 3,08 (s, 3H), 2,72-2,58 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,06-1,89 (m, 5H); PX-MC (IEP), m/z 450 (M+H).

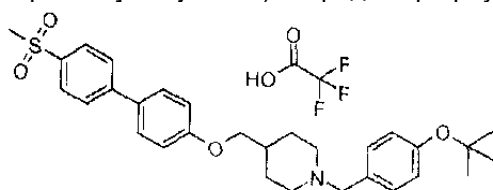
Приклад 61: 1-[(4-[(1-Метилетил)окси]феніл)метил]-4-([4'-(метилсульфоніл)-4-біфенілil]окси)метил)піперидин трифлуорацетат



Заголовну сполуку (38 мг, 45%) отримували як білий твердий продукт з 4-([4'-(метилсульфоніл)-4-біфенілil]окси)метил)піперидин гідрохлориду (отриманий, як у прикладі 2, Етап 1, 0,05 г, 0,14 ммоль), 4-[(1-метилетил)окси]бензальдегіду (0,02 г, 0,14 ммоль) та дихлорметану (2 мл), а потім макропористої ціаноборогідридної смоли (2,8 ммоль) та невеликої кількості оцтової

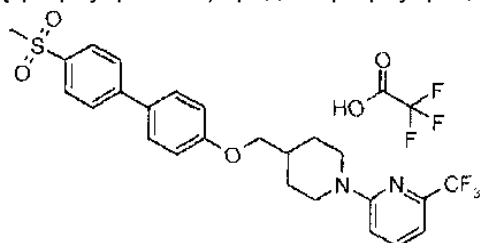
кислоти (0,5 мл) способом, подібним прикладу 50. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,96 (d, 2H, J = 8,6 Гц), 7,70 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 7,52 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 7,33 (d, 2H, J = 8,6 Гц), 6,94 (d, 2H, J = 8,9 Гц), 6,90 (d, 2H, J = 8,6 Гц), 4,62-4,53 (m, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,88 (d, 2H, J = 4,2 Гц), 3,68-3,58 (m, 2H), 3,08 (s, 3H), 2,70-2,58 (m, 2H), 2,06-1,89 (m, 5H), 1,84 (d, 6H, J = 6,0 Гц); PX-MC (IEP), m/z 494 (M + H).

Приклад 62: 1-({4-[(1,1-Диметилетил)окси]феніл}метил)-4-({[4'-(метилсульфоніл)-4-біфеніліл]окси}метил)піперидин трифлуорацетат



Заголовну сполуку (20 мг, 30%) отримували як білий твердий продукт з 4-({[4'-(метилсульфоніл)-4-біфеніліл]окси}метил)піперидин гідрохлориду (отриманий, як у прикладі 2, 5
Етап 1, 0,05 г, 0,14 ммоль), 4-[(1,1-диметилетил)окси]бензальдегіду (0,03 г, 0,14 ммоль) та дихлорметану (2 мл), а потім макропористої ціаноборогідридної смоли (2,8 ммоль) та невеликої кількості оцтової кислоти (0,5 мл) способом, подібним прикладу 50. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,96 (d, 2H, J = 8,6 Гц), 7,71 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 7,53 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 7,31 (d, 2H, J = 8,4 Гц), 7,02 (d, 2H, J = 8,6 Гц), 6,94 (d, 2H, J = 8,9 Гц), 4,15 (s, 2H), 3,88 (d, 2H, J = 5,3 Гц), 3,63 (d, 2H, J = 11,8 Гц), 3,08 (s, 3H), 2,59-2,29 (m, 2H), 2,06-1,89 (m, 5H). 1,36 (s, 9H); PX-МС (IEP), m/z 508 (M+H).

Приклад 63: 2-[4-({[4'-(Метилсульфоніл)-4-біфеніліл]окси}метил)-1-піперидиніл]-6-{трифлуорметил}піридин трифлуорацетат



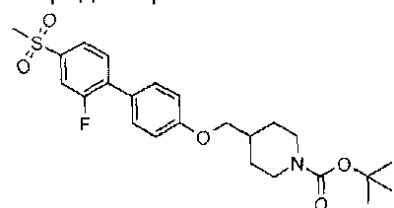
4-({[4'-(Метилсульфоніл)-4-біфеніліл]окси}метил)піперидин гідрохлорид (отриманий, як у прикладі 2, Етап 1, 0,05 г, 0,14 ммоль) додавали до розчину 2-хлор-6-(трифлуорметил)піридину (0,01 г, 0,14 ммоль) у ДМСО (2 мл), а потім додавали NaO-трет-Bu (0,3 г, 0,3 ммоль), та каталітичну кількість Pd(P(o-Тол)₃)₂Cl₂. Реакційну суміш гріли при 200 °C протягом 10 хвилин, застосовуючи мікрохвильове нагрівання. Реакційну суміш тоді очищали зворотно-фазовою 15
препаративною ВЕРХ, застосовуючи градієнт ацетонітрил:вода (0:100 - 90:10) з 0,05% ТФОК як модифікатором, отримуючи заголовну сполуку (3 мг, 4%) як білий твердий продукт. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,97 (d, 2H, J = 8,6 Гц), 7,72 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 7,60-7,53 (m, 3H), 7,00 (d, 2H, J = 8,9 Гц), 6,94 (d, 1H, J = 7,4 Гц), 6,86 (d, 1H, J = 8,9 Гц), 4,46-4,40 (m, 2H), 3,90 (d, 2H, J = 6,3 Гц), 3,09 (s, 3H), 3,00-2,92 (m, 2H), 2,01-1,95 (m, 3H), 1,51-1,40 (m, 2H); PX-МС (IEP), m/z 491 (M+H).

Приклад 64: 1,1-Диметилетил 4-({[3-флуор-4'-(метилсульфоніл)-4-біфеніліл]окси}метил)-1-піперидинкарбоксилат

Етап 1: 3-Флуор-4'-(метилсульфоніл)-4-біфенілол (0,42 г, 62%) отримували як білуватий твердий продукт з [4-(метилсульфоніл)феніл]боронової кислоти (0,58 г, 2,82 ммоль), 4-бром-2-флуорфенолу (0,5 г, 2,57 ммоль), 2М натрій карбонату (15 мл) та Pd(PPh₃)₄ (30 мг, 0,03 ммоль) у ДМЕ (15 мл) способом, подібним прикладу 1, Етап 1. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,98 (d, 2H, J = 8,6 Гц), 7,70 (d, 2H, J = 8,5 Гц), 7,40-7,30 (m, 2H), 7,11 (t, 1H, J = 8,6 Гц), 5,22 (d, 1H, J = 4,1 Гц), 3,08 (s, 3H); PX-МС (XIAT), m/z 267 (M+H).

Етап 2: Заголовну сполуку (0,32 г, 88%) отримували як білий твердий продукт з 3-флуор-4'-(метилсульфоніл)-4-біфенілолу (0,21 г, 0,79 ммоль), N-Вос-4-піперидинметанолу (0,18 г, 0,79 ммоль) та Ph₃P (0,21 г, 0,79 ммоль) у ТГФ (5 мл), а потім діізопропілазодикарбоксилату (0,17 г, 94%, 0,79 ммоль) у ТГФ (1,5 мл) способом, подібним прикладу 1, Етап 2. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,98 (d, 2H, J = 8,6 Гц), 7,70 (d, 2H, J = 8,6 Гц), 7,40-7,30 (m, 2H), 7,06 (t, 1H, J = 8,5 Гц), 4,25-4,15 (m, 2H), 3,92 (d, 2H, J = 6,3 Гц), 3,08 (s, 3H), 2,80-2,70 (m, 2H), 2,10-1,95 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,35-1,20 (m, 2H); PX-МС (IEP), m/z 464 (M+H).

Приклад 65: 1,1-Диметилетил 4-({[2'-флуор-4'-(метилсульфоніл)-4-біфеніліл]окси}метил)-1-піперидинкарбоксилат

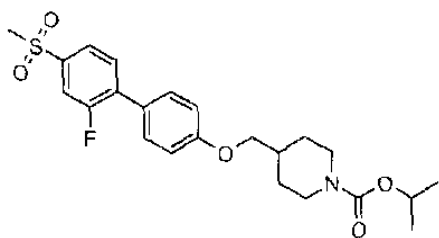


Етап 1: У колбу під азотом поміщали CuBr_2 (1,49 г, 6,60 ммоль), трет-бутил нітрит (1,22 мл, 90%, 9,25 ммоль) та ацетонітрил (15 мл). Розчин гріли при 65 °С, та 2-флуор-4-(метилсульфоніл)анілін (1,0 г, 5,29 ммоль) у CH_3CN (15 мл) додавали краплями протягом 10 хвилин. Після завершення додавання реакційну суміш залишали при 65 °С протягом 1 години, тоді охолоджували до температури доквілля, виливали у колбу з вмістом 20% HCl (100 мл) та екстрагували етером (2 x 75 мл). Комбінований органічний екстракт промивали водою та розсоллом, сушили безводним натрій сульфатом, фільтрували та фільтрат концентрували, отримуючи сирий продукт як коричневий твердий матеріал. Сирий продукт розтирали у порошок з гарячими гексанами, отримуючи 1,10 г (82%) 1-бром-2-флуор-4-(метилсульфоніл)бензен, як світло-коричневий твердий матеріал. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,80 (dd, 1H, $J_a = 8,3$ Гц, $J_b = 6,3$ Гц), 7,70 (dd, 1H, $J_a = 7,5$ Гц, $J_b = 2,0$ Гц), 7,61 (dd, 1H, $J_a = 8,3$ Гц, $J_b = 2,0$ Гц), 3,06 (s, 3H); PX-МС (IEP), m/z 253/255 (M+H).

Етап 2: 2'-Флуор-4'-(метилсульфоніл)-4-біфенілол (0,34 г, 65%) отримували як білуватий твердий продукт з (4-гідроксифеніл)боронової кислоти (0,30 г, 2,07 ммоль), 1-бром-2-флуор-4-(метилсульфоніл)бензену (0,5 г, 1,98 ммоль), 2М натрій карбонату (12 мл) та $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (20 мг, 0,02 ммоль) у ДМЕ (12 мл) способом, подібним прикладу 1, Етап 1. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,76 (dd, 1H, $J_a = 8,0$ Гц, $J_b = 1,5$ Гц), 7,74-7,69 (m, 1H), 7,64-7,58 (m, 1H), 7,47 (d, 2H, $J = 7,1$ Гц), 6,94 (d, 2H, $J = 8,5$ Гц), 4,94 (bs, 1H), 3,10 (s, 3H); PX-МС (IEP), m/z 267 (M+H).

Етап 3: Заголовну сполуку (0,51 г, 85%) отримували як білий твердий продукт з 2'-флуор-4'-(метилсульфоніл)-4-біфенілол (0,34 г, 1,28 ммоль), N-Вос-4-піперидинметанол (0,29 г, 1,28 ммоль) та Ph_3P (0,34 г, 1,28 ммоль) у ТГФ (8 мл), а потім діізопропілазодикарбоксилат (0,28 г, 94%, 1,28 ммоль) у ТГФ (2,5 мл) способом, подібним прикладу 1. Етап 2. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,85-7,70 (m, 3H), 7,54 (d, 2H, $J = 7,3$ Гц), 7,04 (d, 2H, $J = 8,8$ Гц), 4,15-4,05 (m, 2H), 3,90 (d, 2H, $J = 6,1$ Гц), 3,16 (s, 3H), 2,90-2,75 (m, 2H), 2,10-1,95 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,35-1,20 (m, 2H); PX-МС (IEP), m/z 464 (M+H).

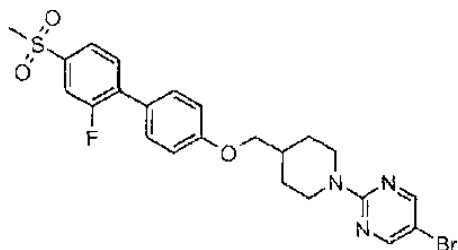
Приклад 66: 1-Метилетил 4-({2'-флуор-4'-(метилсульфоніл)-4-біфеніліл}окси)метил)-1-піперидинкарбоксилат



Етап 1: 1,1-Диметилетил 4-({2'-флуор-4'-(метилсульфоніл)-4-біфеніліл}окси)метил)-1-піперидинкарбоксилат (приклад 65, 0,484 г, 1,04 ммоль) розчиняли в 1,4-діоксані (20 мл). До цього розчину додавали етер (15 мл), а потім додавали 4,0 М HCl в 1,4-діоксані (15 мл) та 2М HCl в етері (15 мл). Реакційну суміш перемішували при температурі доквілля протягом ночі. Білий твердий продукт збирали фільтруванням та промивали етером, отримуючи 0,386 мг (92%) 4-({2'-флуор-4'-(метилсульфоніл)-4-біфеніліл}окси)метил)піперидин гідрохлориду як білий твердий продукт. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,85-7,50 (m, 3H), 7,56 (d, 2H, $J = 7,3$ Гц), 7,06 (d, 2H, $J = 8,7$ Гц), 3,98 (d, 2H, $J = 5,9$ Гц), 3,50-3,40 (m, 2H), 3,17 (s, 3H), 3,10-3,00 (m, 2H), 2,25-2,05 (m, 3H), 1,70-1,55 (m, 2H); PX-МС (IEP), m/z 364 (M+H).

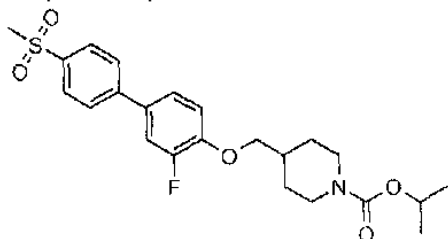
Етап 2: Діізопропілетиламін (0,14 мл, 0,75 ммоль) додавали до суспензії 4-({2'-флуор-4'-(метилсульфоніл)-4-біфеніліл}окси)метил)піперидин гідрохлориду (0,10 г, 0,25 ммоль) у дихлорметані (7 мл). Суміш охолоджували до 0 °С у льодяній бані, та ізопропілхлорформіат (1,0М у толуені, 0,28 мл, 0,28 ммоль) додавали краплями. Реакційній суміші давали нагрітися до температури доквілля, та перемішували протягом ночі. Суміш тоді концентрували, отримуючи сирий продукт як безбарвну оливу. Сирий продукт очищали хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи 5:6 EtOAc /гексан, отримуючи 0,11 г (98%) заголовної сполуки як білий твердий продукт. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,80-7,70 (m, 2H), 7,65-7,55 (m, 1H), 7,50 (d, 2H, $J = 8,8$ Гц), 6,98 (d, 2H, $J = 8,6$ Гц), 4,92 (септет, 1H, $J = 6,1$ Гц), 4,25-4,15 (m, 2H), 3,86 (d, 2H, $J = 6,3$ Гц), 3,09 (s, 3H), 2,85-2,75 (m, 2H), 2,10-1,90 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,35-1,10 (m, 8H); PX-МС (IEP), m/z 450 (M+H).

Приклад 67: 5-Бром-2-[4-({2'-флуор-4'-(метилсульфоніл)-4-біфеніліл}окси)метил)-1-піперидиніл]піримідин



Суміш 4-((2'-флуор-4'-(метилсульфоніл)-4-біфеніл)окси)метил)піперидин гідрохлориду (Приклад 66, Етап 1, 0,12 г, 0,30 ммоль), 2-хлор-5-бромпіримідину (89 мг, 0,45 ммоль) та калій карбонату (0,13 г, 0,90 ммоль) у ДМСО (5 мл) дегазували, продували азотом та гріли при 100 °С протягом ночі. Суміші давали охолонути до температури довкілля, та виливали у воду (50 мл) та екстрагували EtOAc. Комбінований органічний екстракт промивали водою та розсоллом, сушили безводним натрій сульфатом, фільтрували та фільтрат концентрували, отримуючи сирий продукт як жовтий твердий продукт. Сирий продукт розтирали у порошок з гарячими гексанами з вмістом 1% MeOH, отримуючи 0,142 г (91%) заголовної сполуки як білуватий твердий продукт. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,29 (s, 2H), 7,80-7,70 (m, 2H), 7,65-7,55 (m, 1H), 7,50 (d, 2H, J = 7,6 Гц), 6,99 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 4,85-4,75 (m, 2H), 3,88 (d, 2H, J = 6,3 Гц), 3,09 (s, 3H), 3,00-2,90 (m, 2H), 2,20-2,05 (m, 1H), 2,00-1,90 (m, 2H), 1,45-1,30 (m, 2H); PX-МС (IEP), m/z 520/522 (M+H).

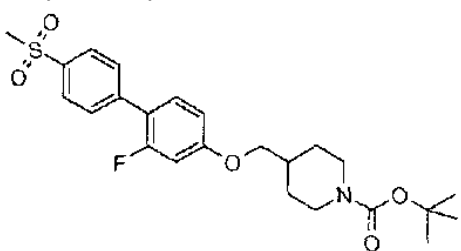
Приклад 68: 1-Метилетил 4-((3-флуор-4'-(метилсульфоніл)-4-біфеніл)окси)метил)-1-піперидинкарбоксилат



Етап 1: 4-((3-Флуор-4'-(метилсульфоніл)-4-біфеніл)окси)метил)піперидин гідрохлорид (0,23 г, 88%) отримували як білий твердий продукт з 1,1-диметилетил 4-((3-флуор-4'-(метилсульфоніл)-4-біфеніл)окси)метил)-1-піперидинкарбоксилату (приклад 64, 0,30 г, 0,65 ммоль), 1,4-діоксану (12 мл), етеру (9 мл), 4,0 М HCl в 1,4-діоксані (9 мл) та 2М HCl в етері (9 мл) способом, подібним прикладу 66, Етап 1. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 7,99 (d, 2H, J = 8,5 Гц), 7,84 (d, 2H, J = 8,5 Гц), 7,55-7,45 (m, 2H), 7,25-7,20 (m, 1H), 4,04 (d, 2H, J = 5,9 Гц), 3,50-3,40 (m, 2H), 3,14 (s, 3H), 3,10-3,00 (m, 2H), 2,30-2,15 (m, 1H), 2,15-2,05 (m, 2H), 1,75-1,60 (m, 2H); PX-МС (IEP), m/z 364 (M+H).

Етап 2: Заголовну сполуку (83 мг, 92%) отримували як білий твердий продукт з 4-((3-флуор-4'-(метилсульфоніл)-4-біфеніл)окси)метил)піперидин гідрохлориду (80 мг, 0,20 ммоль), діізопропілетиламіну (0,11 мл, 0,60 ммоль), ізопропілхлорформіату (1,0 М у толуєні, 0,22 мл, 0,22 ммоль) та дихлорметану (6 мл) способом, подібним прикладу 66. Етап 2. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,98 (d, 2H, J = 8,3 Гц), 7,70 (d, 2H, J = 8,3 Гц), 7,40-7,25 (m, 2H), 7,10-7,00 (m, 1H), 4,92 (септет, 1H, J = 6,2 Гц), 4,22 (bs, 2H), 3,92 (d, 2H, J = 6,4 Гц), 3,08 (s, 3H), 2,85-2,70 (m, 2H), 2,15-2,00 (m, 1H), 1,95-1,80 (m, 2H), 1,35-1,20 (m, 8H); PX-МС (IEP), m/z 450 (M+H).

Приклад 69: 1,1-Диметилетил 4-((2-флуор-4'-(метилсульфоніл)-4-біфеніл)окси)метил)-1-піперидинкарбоксилат

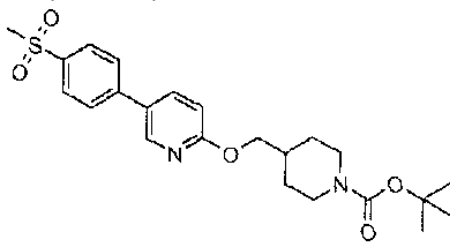


Етап 1: 2-Флуор-4'-(метилсульфоніл)-4-біфенілол (0,58 г, 71%) отримували як білий твердий продукт з [4-(метилсульфоніл)феніл]боронової кислоти (0,69 г, 3,38 ммоль), 4-бром-3-флуорфенолу (0,6 г, 3,05 ммоль), 2М натрій карбонат (18 мл) та Pd(PPh₃)₄ (30 мг, 0,03 ммоль) у ДМЕ (18 мл) способом, подібним прикладу 1, Етап 1. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,98 (d, 2H, J =

8,3 Гц), 7,69 (d, 2H, J = 7,4 Гц), 7,40-7,30 (m, 1H), 6,80-6,65 (m, 2H), 5,10 (s, 1H), 3,09 (s, 3H); PX-МС (ІЕР), m/z 267 (M+H).

Етап 2: Заголовну сполуку отримували як білий твердий продукт з 2-флуор-4'-(метилсульфоніл)-4-біфенілолу (0,25 г, 0,94 ммоль), N-Вос-4-піперидинметанолу (0,21 г, 0,94 ммоль) та Pb_3P (0,25 г, 0,94 ммоль) у ТГФ (6 мл), а потім діізопропілазодикарбоксилату (0,20 г, 94%, 0,94 ммоль) у ТГФ (2 мл) способом, подібним прикладу 1, Етап 2. Сирий продукт розтирали у порошок з гарячим гексаном з вмістом 1% MeOH, отримуючи 20 мг заголовної сполуки як білий твердий продукт. Фільтрат очищали хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи 3:4 EtOAc/гексан, отримуючи додаткові 0,34 г (загалом 83%) заголовної сполуки як білий твердий продукт. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,99 (d, 2H, J = 8,3 Гц), 7,76 (d, 2H, J = 7,4 Гц), 7,50-7,40 (m, 1H), 6,90-6,80 (m, 2H), 4,20-4,10 (m, 2H), 3,91 (d, 2H, J = 6,4 Гц), 3,14 (s, 3H), 2,90-2,70 (m, 2H), 2,10-1,95 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,35-1,20 (m, 2H); PX-МС (ІЕР), m/z 486 (M+Na).

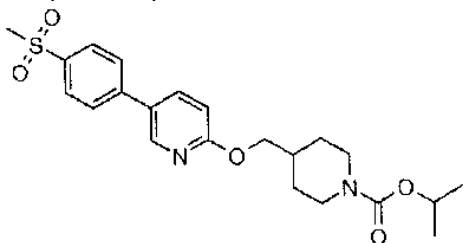
Приклад 70: 1,1-Диметилетил 4-[(5-[4-(метилсульфоніл)феніл]-2-піридиніл)окси]метил]-1-піперидинкарбоксилат



Етап 1: Розчин N-Вос-4-піперидинметанолу (1,0 г, 4,50 ммоль) у ДМСО (2 мл) додавали краплями до суспензії NaH (60% дисперсія у мінеральній оливі, 0,27 г, 6,76 ммоль) у ДМСО (4 мл). Суміш перемішували при температурі доквілля протягом 1 години, тоді 30 хвилин при 50 °C Суміші давали охолонути до температури доквілля, та додавали краплями розчин 2,5-дибромпіридину (1,12 г, 4,73 ммоль) у ДМСО (4 мл), та реакційну суміш перемішували при температурі доквілля протягом ночі, виливали у воду, тоді екстрагували EtOAc. Органічний екстракт промивали водою та розсоллом, сушили безводним натрій сульфатом, фільтрували та фільтрат концентрували, отримуючи сирий продукт як жовту оливу. Сирий продукт очищали хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи 1:8 EtOAc/гексан, отримуючи 1,40 г (84%) 1,1-диметилетил 4-[(5-бром-2-піридиніл)окси]метил]-1-піперидинкарбоксилату як білий твердий продукт після стояння. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,16 (d, 1H, J = 2,2 Гц), 7,64 (dd, 1H, J_a = 8,7 Гц, J_b = 2,3 Гц), 6,64 (d, 1H, J = 8,8 Гц), 7,04 (d, 2H, J = 8,8 Гц), 4,20-4,10 (m, 4H), 2,80-2,65 (m, 2H), 2,00-1,85 (m, 1H), 1,85-1,70 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,30-1,20 (m, 2H); PX-МС (ІЕР), m/z 371/373 (M+H).

Етап 2: Заголовну сполуку (0,39 г, 93%) отримували як білий твердий продукт з [4-(метилсульфоніл)феніл]боронової кислоти (0,23 г, 1,13 ммоль), 1,1-диметилетил 4-[(5-бром-2-піридиніл)окси]метил]-1-піперидинкарбоксилату (0,35 г, 0,94 ммоль), 2М натрій карбонату (5 мл) та $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (10 мг, 0,01 ммоль) у ДМЕ (5 мл) способом, подібним прикладу 1, Етап 1. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,46 (d, 1H, J = 2,7 Гц), 8,05-8,00 (m, 3H), 7,86 (d, 2H, J = 8,5 Гц), 6,92 (d, 1H, J = 8,6 Гц), 4,21 (d, 2H, J = 6,3 Гц), 4,15-4,05 (m, 2H), 3,14 (s, 3H), 2,85-2,70 (m, 2H), 2,00-1,95 (m, 1H), 1,90-1,75 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,35-1,20 (m, 2H); PX-МС (ІЕР), m/z 447 (M+H).

Приклад 71: 1-Метилетил 4-[(5-[4-(метилсульфоніл)феніл]-2-піридиніл)окси]метил]-1-піперидинкарбоксилат

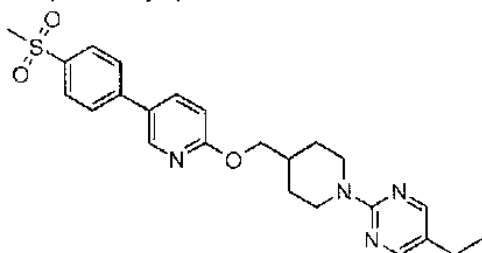


Етап 1: 5-[4-(Метилсульфоніл)феніл]-2-[(4-піперидинілметил)окси]піридин дигідрохлорид (0,32 г, 94%) отримували як світло-жовтий твердий матеріал з 1,1-диметилетил 4-[(5-[4-(метилсульфоніл)феніл]-2-піридиніл)окси]метил]-1-піперидинкарбоксилату (приклад 70, 0,36 г, 0,81 ммоль), 1,4-діоксану (16 мл), етеру (12 мл), 4,0М HCl в 1,4-діоксані (12 мл) та 2М HCl в етері (12 мл) способом, подібним прикладу 66, Етап 1. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,48 (d, 1H, J = 2,5 Гц), 8,06 (dd, 1H, J_a = 8,6 Гц, J_b = 2,5 Гц), 8,03 (d, 2H, J = 8,5 Гц), 7,86 (d, 2H, J = 8,4 Гц),

6,94 (d, 1H, J = 8,6 Гц), 4,28 (d, 2H, J = 6,1 Гц), 3,50-3,40 (m, 2H), 3,14 (s, 3H), 3,10-3,00 (m, 2H), 2,30-2,15 (m, 1H), 2,15-2,05 (m, 2H), 1,70-1,55 (m, 2H); PX-МС (ІЕР), m/z 347 (M+H).

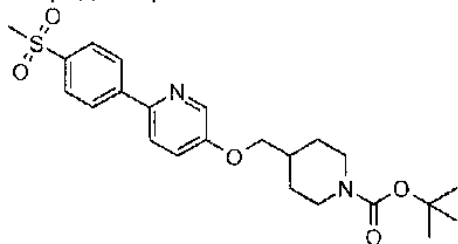
Етап 2: Заголовну сполуку (151 мг, 98%) отримували як білий твердий продукт з 5-[4-(метилсульфоніл)феніл]-2-[(4-піперидинілметил)окси]піридин дигідрохлориду (0,15 г, 0,36 ммоль), діізопропілетиламіну (0,26 мл, 1,43 ммоль), та ізопропілхлорформіату (1,0 М у толуені, 0,40 мл, 0,40 ммоль) способом, подібним прикладу 66, Етап 2. ¹Н ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,46 (d, 1H, J = 2,4 Гц), 8,10-8,00 (m, 3H), 7,86 (d, 2H, J = 8,3 Гц), 6,92 (d, 1H, J = 8,5 Гц), 4,90-4,80 (m, 1H), 4,21 (d, 2H, J = 6,3 Гц), 4,20-4,10 (m, 2H), 3,14 (s, 3H), 2,90-2,75 (m, 2H), 2,10-2,00 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,35-1,20 (m, 8H); PX-МС (ІЕР), m/z 433 (M+H).

Приклад 72: 5-Етил-2-{4-[(5-[4-(метилсульфоніл)феніл]-2-піридиніл)окси]метил}-1-піперидиніл}піримідин



Суміш 5-(4-(метилсульфоніл)феніл)-2-[(4-піперидинілметил)окси]піридин дигідрохлориду (Приклад 71, Етап 1, 0,16 г, 0,38 ммоль), 2-хлор-5-етилпіримідину (0,1 мл, 0,76 ммоль) та калій карбонату (0,26 г, 1,91 ммоль) в ацетонітрилі (3 мл) дегазували, продували азотом та гріли при 80 °С протягом ночі. Ще додавали ацетонітрил (2 мл), реакційну суміш гріли при 80 °С протягом 2 діб. Суміші давали охолонути до температури довкілля, додавали воду та суміш екстрагували EtOAc. Комбінований органічний екстракт промивали розсолем, сушили безводним натрій сульфатом, фільтрували та фільтрат концентрували, отримуючи сирий продукт як світло-жовтий твердий матеріал. Сирий продукт очищали хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи 2:5 EtOAc/дихлорметан, отримуючи 0,114 г (66%) заголовної сполуки як білий твердий продукт. ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,39 (d, 1H, J = 2,5 Гц), 8,20 (bs, 2H), 8,01 (d, 2H, J = 8,3 Гц), 7,82 (dd, 1H, J_a = 8,7 Гц, J_b = 2,6 Гц), 7,70 (d, 2H, J = 8,3 Гц), 6,85 (d, 1H, J = 8,5 Гц), 4,81 (bs, 2H), 4,24 (d, 2H, J = 6,3 Гц), 3,08 (s, 3H), 3,05-2,85 (m, 2H), 2,55-2,40 (m, 2H), 2,20-2,05 (m, 1H), 2,00-1,90 (m, 2H), 1,45-1,30 (m, 2H), 1,19 (t, 3H, J = 7,5 Гц); PX-МС (ІЕР), m/z 453 (M+H).

Приклад 73: 1,1-Диметилетил 4-[(6-[4-(метилсульфоніл)феніл]-3-піридиніл)окси]метил}-1-піперидинкарбоксилат

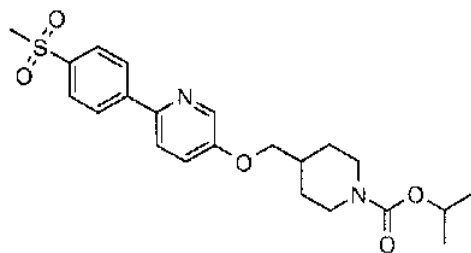


Етап 1: 1,1-Диметилетил 4-[(6-хлор-3-піридиніл)окси]метил}-1-піперидинкарбоксилат (0,80 г, 54%) отримували як білий твердий продукт з 2-хлор-5-гідроксіпіридину (0,60 г, 4,51 ммоль), N-Вос-4-піперидинметанолу (1,0 г, 4,51 ммоль) та Ph₃P (1,20 г, 4,51 ммоль) у ТГФ (25 мл), а потім діізопропілазодикарбоксилату (0,97 г, 94%, 4,51 ммоль) у ТГФ (8 мл) способом, подібним прикладу 1, Етап 2. ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,04 (bs, 1H), 7,25-7,15 (m, 2H), 4,20-4,10 (m, 2H), 3,82 (d, 2H, J = 6,1 Гц), 2,80-2,70 (m, 2H), 2,05-1,90 (m, 1H), 1,85-1,75 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,35-1,20 (m, 2H); PX-МС (ІЕР), m/z 327 (M+H).

Етап 2: Заголовну сполуку отримували як білий твердий продукт з [4-(метилсульфоніл)феніл]боронової кислоти (0,44 г, 2,15 ммоль), 1,1-диметилетил 4-[(6-хлор-3-піридиніл)окси]метил}-1-піперидинкарбоксилату (0,54 г, 1,65 ммоль), 2М натрій карбонату (5 мл) та PdCl₂(PPh₃)₂ (0,12 г) у ДМФ (20 мл). Реакційну суміш гріли при 85 °С під воднем протягом 5 годин, тоді охолоджували до температури довкілля, та екстрагували EtOAc (70 мл x 2). Комбіновані органічні екстракти промивали водою, розсолем, сушили безводним натрій сульфатом, фільтрували та фільтрат концентрували, отримуючи сирий твердий продукт. Сирий продукт очищали хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи 25% EtOAc/дихлорметан, отримуючи заголовну сполуку (0,44 г, 60%) як білий твердий продукт. ¹Н ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,36 (d, 1H, J = 2,9 Гц), 8,18 (d, 2H, J = 8,6 Гц), 8,02 (d, 2H, J = 8,3 Гц), 7,92 (d, 1H, J = 8,8 Гц),

7,49 (dd, 1H, $J_a = 8,8$ Гц, $J_b = 2,9$ Гц), 4,20-4,10 (m, 2H), 3,99 (d, 2H, $J = 6,3$ Гц), 3,15 (s, 3H), 2,90-2,75 (m, 2H), 2,10-2,00 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 2H). 1,46 (s, 9H), 1,35-1,25 (m, 2H); PX-МС (IEP), m/z447(M+H).

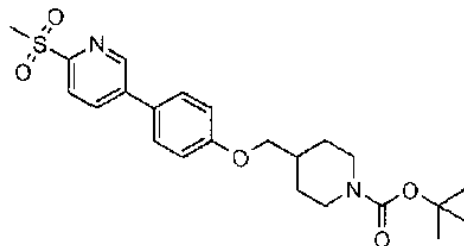
Приклад 74: 1-Метилетил 4-[[{6-[4-(метилсульфоніл)феніл]-3-піридиніл}окси)метил]-1-піперидинкарбоксилат



1,1-Диметилетил 4-[[{6-[4-(метилсульфоніл)феніл]-3-піридиніл}окси)метил]-1-піперидинкарбоксилат (отриманий, як у прикладі 73. 0,132 г, 0,30 ммоль) розчиняли у дихлорметані (9 мл). ТФОК (0,30 мл) додавали до цього розчину та суміш перемішували при температурі доквілля протягом ночі. Надлишок ТФОК та дихлорметану видаляли під зменшеним тиском. Залишок знов розчиняли у дихлорметані (9 мл). Розчин охолоджували до 0 °С у льодяній бані, та додавали діізопропілетиламін (1,5 мл), а потім додавали ізопропілхлорформіат (1,0М у толуені, 0,36 мл, 0,36 ммоль). Реакційній суміші давали нагрітися до температури доквілля, та перемішували протягом 2 годин, тоді розбавляли EtOAc. промивали водою та розсоллом, сушили безводним натрій сульфатом, фільтрували та фільтрат концентрували, отримуючи сирий продукт як світло-жовтий твердий матеріал. Сирий продукт очищали хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи 9:4 EtOAc/гексан, отримуючи 0,12 г (93%) заголовної сполуки як білий твердий продукт. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,40 (d, 1H, $J = 2,7$ Гц), 8,14 (d, 2H, $J = 8,3$ Гц), 8,01 (d, 2H, $J = 8,6$ Гц), 7,74 (d, 1H, $J = 8,8$ Гц), 7,35-7,25 (m, 1H), 4,92 (септет, 1H, $J = 6,2$ Гц), 4,23 (bs, 2H), 3,92 (d, 2H, $J = 6,3$ Гц), 3,08 (s, 3H), 2,85-2,70 (m, 2H), 2,10-1,95 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,40-1,20 (m, 8H); PX-МС (XIAT), m/z433 (M+H).

Альтернативне отримання: [4-(Метилсульфоніл)феніл]боронову кислоту (0,17 г, 0,84 ммоль) та 1-метилетил 4-[[{6-бром-3-піридиніл}окси]метил]-1-піперидинкарбоксилат (отриманий, як у прикладі 81, Етап 1, 0,25 г, 0,70 ммоль) змішували з ДМЕ (4 мл) та 2М натрій карбонатом (4 мл). Суміш дегазували азотом, тоді додавали $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (50 мг, 0,07 ммоль). Реакційну суміш дегазували знов азотом та гріли при 80 °С протягом 6 годин, тоді охолоджували до температури доквілля, та розбавляли EtOAc. Суміш промивали водою та розсоллом та органічний шар сушили безводним натрій сульфатом, фільтрували та фільтрат концентрували, отримуючи сирий продукт як коричневий твердий матеріал. Сирий продукт очищали хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи 25% EtOAc/дихлорметан, а потім розтирали у порошок з гексаном з вмістом 1% MeOH, отримуючи 0,245 г (81%) заголовної сполуки як білий твердий продукт.

Приклад 75: 1,1-Диметилетил 4-[[{4-[6-(метилсульфоніл)-3-піридиніл]феніл}окси)метил]-1-піперидинкарбоксилат



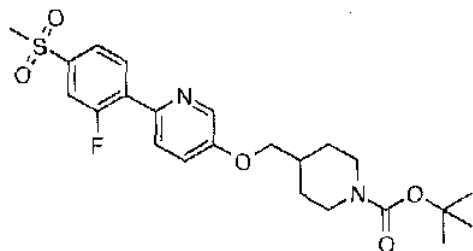
Етап 1: Розчин 2,5-дибромпіридину (1,0 г, 4,22 ммоль) у ДМФ (15 мл) обробляли натрій тіометоксид (0,69 г, 95%, 9,29 ммоль) при температурі доквілля. Реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин, розбавляли водою та тоді екстрагували етером. Комбінований органічний екстракт промивали розсоллом, сушили безводним натрій сульфатом, фільтрували та фільтрат концентрували, отримуючи сирий сульфід як безбарвну оливу. Сирий сульфід розчиняли в ацетоні (120 мл) та залишок обробляли водою (50 мл), а потім Оксон® (7,80 г, 12,7 ммоль). Реакційну суміш перемішували при температурі доквілля протягом 2 годин. Ще додавали воду, суміш екстрагували етером (200 мл) та EtOAc (150 мл). Органічні шари комбінували та промивали водою та розсоллом, сушили безводним натрій сульфатом, фільтрували та фільтрат концентрували, отримуючи сирий продукт як світло-коричневу оливу. Сирий продукт очищали хроматографією на колонці з силікагелем ISCO, елювали 0 - 45% EtOAc:гексан градієнт,

отримуючи 0,54 г (54% з 2,5-дибромпіридину) 5-бром-2-(метилсульфоніл)піридину як білий твердий продукт. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,78 (d, 1H, $J = 2,2$ Гц), 8,10 (dd, 1H, $J_a = 8,3$ Гц, $J_b = 2,2$ Гц), 7,98 (d, 1H, $J = 8,3$ Гц), 3,22 (s, 3H); РХ-МС (ІЕР), m/z 236/238 ($M+H$).

Етап 2: 4-[6-(Метилсульфоніл)-3-піридиніл]фенол отримували як коричневий твердий матеріал продукт з (4-гідроксифеніл)боронової кислоти (0,34 г, 2,40 ммоль), 5-бром-2-(метилсульфоніл)піридину (0,54 г, 2,29 ммоль), 2М натрій карбонату (15 мл) та $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (25 мг, 0,02 ммоль) у ДМЕ (5 мл) способом, подібним прикладу 1, Етап 1. Сирий продукт розтирали у порошок з 1:1 дихлорметан/гексан, отримуючи 0,45 г (79%) 4-[6-(метилсульфоніл)-3-піридиніл]фенолу як коричневий твердий матеріал. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9,88 (s, 1H), 9,01 (d, 1H, $J = 2,2$ Гц), 8,30 (dd, 1H, $J_b = 8,3$ Гц, $J_a = 2,2$ Гц), 8,02 (d, 1H, $J = 8,3$ Гц), 7,66 (d, 2H, $J = 8,8$ Гц), 6,90 (d, 2H, $J = 8,5$ Гц), 3,27 (s, 3H); РХ-МС (ХІАТ), m/z 250 ($M+H$).

Етап 3: Заголовну сполуку (0,34 г, 75%) отримували як білий твердий продукт з 4-[6-(метилсульфоніл)-3-піридиніл]фенолу (0,25 г, 1,00 ммоль), N-Вос-4-піперидинметанолу (0,23 г, 1,00 ммоль) та Ph_3P (0,27 г, 1,00 ммоль) у ТГФ (6 мл), а потім діізопропілазодикарбоксилату (0,22 г, 94%, 1,0 ммоль) у ТГФ (2 мл) способом, подібним прикладу 1. Етап 2. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,96 (d, 1H, $J = 2,2$ Гц), 8,28 (dd, 1H, $J_a = 8,3$ Гц, $J_b = 2,2$ Гц), 8,10 (d, 1H, $J = 8,1$ Гц), 7,70 (d, 2H, $J = 8,8$ Гц), 7,08 (d, 2H, $J = 8,8$ Гц), 4,20-4,10 (m, 2H), 3,92 (d, 2H, $J = 6,1$ Гц), 3,24 (s, 3H), 2,90-2,70 (m, 2H), 2,10-1,95 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,35-1,20 (m, 2H); РХ-МС (ХІАТ), m/z 469 ($M+Na$).

Приклад 76: 1,1-Диметилетил 4-[[6-[2-флуор-4-(метилсульфоніл)феніл]-3-піридиніл]окси]метил]-1-піперидинкарбоксилат

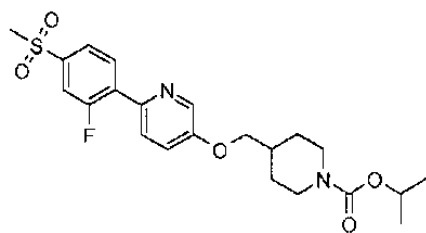


Етап 1: 1,1-Диметилетил 4-[[6-(бром-3-піридиніл)окси]метил]-1-піперидинкарбоксилат (0,88 г, 83%) отримували як світло-жовтий твердий матеріал з 2-бром-5-гідроксіпіридину (0,50 г, 2,87 ммоль), N-Вос-4-піперидинметанолу (0,64 г, 2,87 ммоль) та Ph_3P (0,77 г, 2,87 ммоль) у ТГФ (15 мл), а потім діізопропілазодикарбоксилату (0,62 г, 94%, 2,87 ммоль) у ТГФ (5 мл) способом, подібним прикладу 1, Етап 2. Матеріал очищали хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи 5 - 20% EtOAc /гексани. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,04 (bs, 1H), 7,36 (d, 1H, $J = 8,8$ Гц), 7,15-7,05 (m, 1H), 4,25-4,10 (m, 2H), 3,82 (d, 2H, $J = 6,1$ Гц), 2,80-2,70 (m, 2H), 2,05-1,90 (m, 1H), 1,85-1,75 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,35-1,20 (m, 2H); РХ-МС (ІЕР), m/z 393/395 ($M+Na$).

Етап 2: 1,1-Диметилетил 4-[[6-(4-бром-2-флуорфеніл)-3-піридиніл]окси]метил]-1-піперидинкарбоксилат (0,23 г, 90% чистоти, 42%) отримували як білий твердий продукт з (4-бром-2-флуорфеніл)боронової кислоти (0,30 г, 1,36 ммоль), 1,1-диметилетил 4-[[6-(бром-3-піридиніл)окси]метил]-1-піперидинкарбоксилату (0,44 г, 1,19 ммоль), 2 М натрій карбонату (2 мл) та $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (85 мг, 0,12 ммоль) у ДМЕ (4 мл) способом, подібним прикладу 21. Етап 3. Матеріал очищали хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи 20% EtOAc /гексани. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,38 (d, 1H, $J = 2,7$ Гц), 7,90-7,85 (m, 1H), 7,72 (d, 1H, $J = 8,8$ Гц), 7,45-7,30 (m, 2H), 7,30-7,25 (m, 1H), 4,25-4,10 (m, 2H), 3,99 (d, 2H, $J = 6,4$ Гц), 2,95-2,80 (m, 2H), 2,05-1,95 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,35-1,25 (m, 2H); РХ-МС (ІЕР), m/z 465/467 ($M+H$).

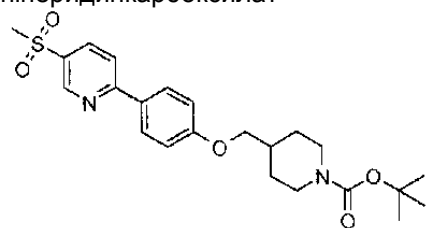
Етап 3: Суміш 1,1-диметилетил 4-[[6-(4-бром-2-флуорфеніл)-3-піридиніл]окси]метил]-1-піперидинкарбоксилат (0,214 г, 0,46 ммоль), натрій метансульфінату (71 мг, 80%, 0,55 ммоль), L-проліну (11 мг, 0,09 ммоль). CuI (9 мг, 0,05 ммоль) та NaOH (4 мг, 0,09 ммоль) у DMSO (2,5 мл) дегазували, продували азотом та гріли при 110 °C протягом 48 годин. Суміш охолоджували до температури доквілля та виливали у воду та екстрагували EtOAc . Комбінований органічний екстракт промивали водою та розсоллом, сушили безводним натрій сульфатом. Фільтрували та фільтрат концентрували, отримуючи сирий жовтий твердий продукт. Сирий продукт очищали хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи 25% EtOAc /дихлорметан, отримуючи 62,5 мг (29%) заголовної сполуки як білий твердий продукт. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,40 (d, 1H, $J = 3,0$ Гц), 8,15-8,10 (m, 1H), 7,90-7,75 (m, 3H), 7,50 (dd, 1H, $J_a = 8,8$ Гц, $J_b = 2,9$ Гц), 4,20-4,10 (m, 2H), 4,00 (d, 2H, $J = 6,4$ Гц), 3,18 (s, 3H), 2,90-2,75 (m, 2H), 2,15-2,00 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,40-1,25 (m, 2H); РХ-МС (ІЕР), m/z 465 ($M+H$).

Приклад 77: 1-Метилетил 4-[[6-[2-флуор-4-(метилсульфоніл)феніл]-3-піридиніл]окси]метил]-1-піперидинкарбоксилат



1,1-Диметилетил 4-((6-[2-флуор-4-(метилсульфоніл)феніл]-3-піридиніл)окси)метил]-1-піперидинкарбоксилат (отриманий, як у прикладі 76, 47 мг, 0,10 ммоль) розчиняли у дихлорметані (3 мл) та обробляли ТФОК (0,20 мл). Суміш перемішували при температурі докільця протягом 6 годин. Суміш тоді охолоджували до 0 °C у льодяній бані, та додавали діізопропілетиламін (1,0 мл), а потім додавали ізопропілхлорформіат (1,0М у толуені, 0,12 мл, 0,12 ммоль). Реакційній суміші давали нагрітися до температури докільця, та перемішували протягом ночі, тоді розбавляли EtOAc, промивали водою та розсолон, сушили безводним натрій сульфатом, фільтрували та фільтрат концентрували, отримуючи сирий продукт як світло-коричневий твердий матеріал. Сирий продукт очищали хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи 25% EtOAc/дихлорметан, отримуючи 32 мг (70%) заголовної сполуки як білий твердий продукт. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,40 (d, 1H, J = 2,9 Гц), 8,20-8,10 (m, 1H), 7,90-7,75 (m, 3H), 7,50 (dd, 1H, J_a = 8,8 Гц, J_b = 3,0 Гц), 4,90-4,80 (m, 1H), 4,25-4,15 (m, 2H), 4,00 (d, 2H, J = 6,1 Гц), 3,18 (s, 3H), 2,95-2,80 (m, 2H), 2,15-2,00 (m, 1H), 1,95-1,85 (m, 2H), 1,40-1,20 (m, 8H); PX-МС (IEP), m/z 451 (M+H).

Приклад 78: 1,1-Диметилетил 4-((4-[5-(метилсульфоніл)-2-піридиніл]феніл)окси)метил]-1-піперидинкарбоксилат

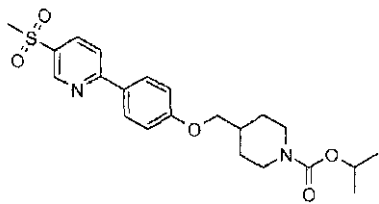


Етап 1: 4-(5-Бром-2-піридиніл)фенол (0,25 г, 24%) отримували як білий твердий продукт з (4-гідроксифеніл)боронової кислоти (0,60 г, 4,22 ммоль), 2,5-дибромпіридину (1,0 г, 4,22 ммоль), 2 М натрій карбонату (6 мл), EtOH (2 мл) та Pd(PPh₃)₄ (0,15 г, 0,13 ммоль) у толуені (4 мл) способом, подібним прикладу 1, Етап 1, за винятком того, що реакційну суміш гріли протягом ночі. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,68 (d, 1H, J = 2,2 Гц), 7,90-7,80 (m, 3H), 7,56 (d, 1H, J = 8,5 Гц), 6,92 (d, 2H, J = 8,5 Гц), 5,18 (bs, 1H); PX-МС (IEP), m/z 250/252 (M+H).

Етап 2: 1,1-Диметилетил 4-((4-(5-бром-2-піридиніл)феніл)окси)метил]-1-піперидинкарбоксилат (0,27 г, 60%) отримували як білий твердий продукт з 4-(5-бром-2-піридиніл)фенолу (0,25 г, 1,0 ммоль). N-Вос-4-піперидинметанолу (0,23 г, 1,0 ммоль) та Ph₃P (0,27 г, 1,0 ммоль) у ТГФ (7 мл), а потім діізопропілазодикарбоксилату (0,22 г, 94%, 1,0 ммоль) у ТГФ (3 мл) способом, подібним прикладу 1, Етап 2. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,69 (s, 1H), 7,92 (d, 2H, J = 8,8 Гц), 7,85 (d, 1H, J = 8,5 Гц), 7,57 (d, 1H, J = 8,5 Гц), 6,97 (d, 2H, J = 8,8 Гц), 4,25-4,10 (m, 2H), 3,86 (d, 2H, J = 6,4 Гц), 2,85-2,70 (m, 2H), 2,05-1,90 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,35-1,20 (m, 2H); PX-МС (IEP), m/z 446/448 (M+H).

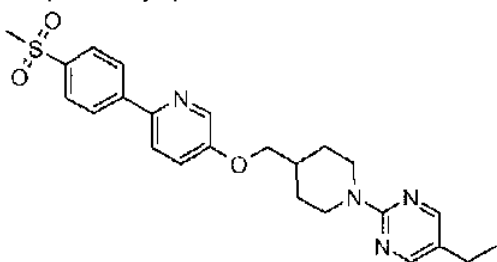
Етап 3: Заголовну сполуку (0,20 г, 80%) отримували як білий твердий продукт з 1,1-диметилетил 4-((4-(5-бром-2-піридиніл)феніл)окси)метил]-1-піперидинкарбоксилату (0,25 г, 0,60 ммоль), натрій метансульфінату (0,12 г, 80%, 0,91 ммоль), L-проліну (14 мг, 0,12 ммоль), CuI (12 мг, 0,06 ммоль) та NaOH (5 мг, 0,12 ммоль) у ДМСО (3 мл) способом, подібним прикладу 76, Етап 3. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 9,05 (d, 1H, J = 2,2 Гц), 8,30 (dd, 1H, J_H = 8,4 Гц, J_b = 2,3 Гц), 8,09 (d, 2H, J = 8,8 Гц), 8,04 (d, 1H, J = 8,5 Гц), 7,06 (d, 2H, J = 8,8 Гц), 4,20-4,10 (m, 2H), 3,93 (d, 2H, J = 6,4 Гц), 3,21 (s, 3H), 2,90-2,70 (m, 2H), 2,10-1,95 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,35-1,20 (m, 2H); PX-МС (IEP), m/z 447 (M+H).

Приклад 79: 1-Метилетил 4-((4-[5-(метилсульфоніл)-2-піридиніл]феніл)окси)метил]-1-піперидинкарбоксилат



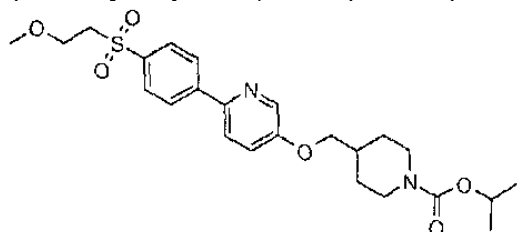
Заголовну сполуку (53 мг, 91%) отримували як білуватий твердий продукт з 1,1-диметилетил 4-[(4-{5-(метилсульфоніл)-2-піридиніл}феніл)окси]метил-1-піперидинкарбоксилату (приклад 78, 60 мг, 0,13 ммоль) та ТФОК (0,25 мл) у дихлорметані (4 мл), тоді діізопропілетиламіну (1,5 мл) та ізопропілхлорформіату (1,0 М у толуені, 0,16 мл, 0,16 ммоль) способом, подібним прикладу 74. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 9,12(s, 1H), 8,21 (d, 1H, J = 8,3 Гц), 8,04 (d, 2H, J = 8,8 Гц), 7,84 (d, 1H, J = 8,3 Гц), 7,00 (d, 2H, J = 8,6 Гц), 4,92 (септет, 1H, J = 6,3 Гц), 4,21 (bs, 2H), 3,88 (d, 2H, J = 6,4 Гц), 3,13 (s, 3H), 2,85-2,70 (m, 2H), 2,10-1,95 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,35-1,20 (m, 8H); PX-МС (IEP), m/z 433 (M + H).

Приклад 80: 5-Етил-2-{4-[(6-[4-(метилсульфоніл)феніл]-3-піридиніл)окси]метил}-1-піперидинілпіримідин



1,1-Диметилетил 4-[(6-[4-(метилсульфоніл)феніл]-3-піридиніл)окси]метил-1-піперидинкарбоксилат (отриманий, як у прикладі 73, Етап 2, 0,15 г, 0,34 ммоль) розчиняли у дихлорметані (10 мл). ТФОК (0,35 мл) додавали та суміш перемішували при температурі доквілля протягом 5 годин. Надлишок ТФОК та дихлорметану видаляли під зменшеним тиском та залишок переносили у ДМСО (6 мл). додавали калій карбонат (1 г), а потім додавали 2-хлор-5-етилпіримідин (63 мкл, 0,50 ммоль). Реакційну суміш дегазували, продували азотом та гріли при 100 °C протягом ночі. Суміш охолоджували до температури доквілля та виливали у воду та екстрагували EtOAc. Комбінований органічний екстракт промивали водою та розсоллом, сушили безводним натрій сульфатом, фільтрували та фільтрат концентрували, отримуючи сирий продукт як світло-коричневий твердий матеріал. Сирий продукт розтирали у порошок з гарячим гексаном з вмістом 1% MeOH, отримуючи 0,14 г (92%) заголовної сполуки як кремово-білий твердий продукт. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,40 (d, 1H, J = 2,7 Гц), 8,19 (bs, 2H), 8,13 (d, 2H, J = 8,6 Гц), 8,00 (d, 2H, J = 8,6 Гц), 7,73 (d, 1H, J = 8,5 Гц), 7,35-7,25 (m, 1H), 4,90-4,75 (m, 2H), 3,94 (d, 2H, J = 6,1 Гц), 3,08 (s, 3H), 3,00-2,90 (m, 2H), 2,55-2,40 (m, 2H), 2,25-2,10 (m, 1H), 2,00-1,90 (m, 2H), 1,50-1,30 (m, 2H), 1,19 (t, 3H, J = 7,5 Гц); PX-МС (XIAT), m/z 453 (M+H).

Приклад 81: 1-Метилетил 4-[(6-[4-([2-(метокси)етил]сульфоніл)феніл]-3-піридиніл)окси]метил-1-піперидинкарбоксилат



Етап 1: 1-Метилетил 4-[(6-бром-3-піридиніл)окси]метил-1-піперидинкарбоксилат (0,71 г, 58%) отримували як світло-жовтий твердий матеріал з 2-бром-5-гідроксипіридину (0,60 г, 3,45 ммоль), 1-метилетил 4-(гідроксиметил)-1-піперидинкарбоксилату (отриманий, як у прикладі 9, Етап 1, 0,71 г, 3,45 ммоль) та Ph_3P (0,92 г, 3,45 ммоль) у ТГФ (18 мл), а потім діізопропілазодикарбоксилату (0,75 г, 94%, 3,45 ммоль) у ТГФ (6 мл) способом, подібним прикладу 1, Етап 2. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,04 (bs, 1H), 7,36 (d, 1H, J = 8,8 Гц), 7,15-7,05 (m, 1H), 4,91 (септет, 1H, J = 6,2 Гц), 4,30-4,10 (m, 2H), 3,82 (d, 2H, J = 6,1 Гц), 2,85-2,70 (m, 2H), 2,05-1,90 (m, 1H), 1,90-1,75 (m, 2H), 1,35-1,15 (m, 8H); PX-МС (IEP), m/z 357/359 (M+H).

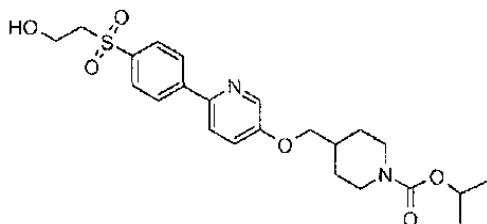
Етап 2: Суміш 4-меркаптофенілборонової кислоти (1,0 г, 90%, 5,84 ммоль), 1-бром-2-метоксіетану (1,8 г, 13 ммоль) та калій карбонату (2,70 г, 19,5 ммоль) у CH_3CN (20 мл)

перемішували при температурі доквілля протягом ночі. Після видалення CH_3CN до залишку додавали воду, та твердий продукт збирали фільтруванням та промивали водою, отримуючи 0,9 г сирові (4-[[2-(метокси)етил]тіо]феніл)боронової кислоти (75% чистоти за РХ-МС). Сирю боронову кислоту застосовували без подальшої очистки.

5 Етап 3: 1-Метилетил 4-((6-(4-[[2-(метокси)етил]тіо]феніл)-3-піридиніл)окси)метил)-1-піперидинкарбоксилат (0,19 г, 61%) отримували як світло-жовтий твердий матеріал з (4-[[2-(метокси)етил]тіо]феніл)боронової кислоти (0,23 г, 75% чистоти, 0,80 ммоль), 1-метилетил 4-[[6-(бром-3-піридиніл)окси]метил]-1-піперидинкарбоксилату (з етапу 1, 0,25 г, 0,70 ммоль), 2М натрій карбонату (2 мл) та $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (50 мг, 0,07 ммоль) у ДМЕ (3 мл) способом, подібним
10 прикладу 21, Етап 3. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,34 (d, 1H, J = 2,7 Гц), 7,86 (d, 2H, J = 8,3 Гц), 7,64 (d, 1H, J = 8,7 Гц), 7,42 (d, 2H, J = 8,3 Гц), 7,30-7,25 (m, 1H), 4,92 (септет, 1H, J = 6,2 Гц), 4,23 (bs, 2H), 3,89 (d, 2H, J = 6,3 Гц), 3,59 (t, 2H, J = 6,7 Гц), 3,37 (s, 3H), 3,15 (t, 2H, J = 6,8 Гц), 2,95-2,80 (m, 2H), 2,10-1,95 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,35-1,20 (m, 8H); РХ-МС (ІЕР), m/z 445(M+H).

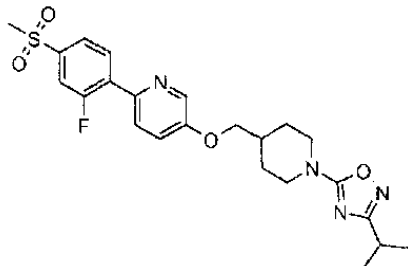
15 Етап 4: Розчин 1-метилетил 4-((6-(4-[[2-(метилокси)етил]тіо]феніл)-3-піридиніл)окси)метил)-1-піперидинкарбоксилату (0,19 г, 0,43 ммоль) в ацетоні (12 мл) та воді (5 мл) обробляли Оксон® (0,79 г, 1,28 ммоль). Реакційну суміш перемішували при температурі доквілля протягом 4 годин. Ще додавали воду, суміш екстрагували EtOAc . Органічні екстракти комбінували та промивали водою та розсоллом, сушили безводним натрій сульфатом, фільтрували та фільтрат концентрували, отримуючи сирий білий твердий продукт. Сирий продукт розтирали у порошок з гарячим гексаном з вмістом 1% MeOH та 1% дихлорметану, отримуючи 0,163 г (80%) заголовної сполуки як білий твердий продукт. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,40 (d, 1H, J = 2,7 Гц), 8,12 (d, 2H, J = 8,6 Гц), 7,98 (d, 2H, J = 8,6 Гц), 7,74 (d, 1H, J = 8,8 Гц), 7,30-7,25 (m, 1H), 4,92 (септет, 1H, J = 6,2 Гц), 4,23 (bs, 2H), 3,92 (d, 2H, J = 6,1 Гц), 3,75 (t, 2H, J = 6,4 Гц), 3,41 (t, 2H, J = 6,2 Гц), 3,24 (s, 3H). 2,85-2,70 (m, 2H), 2,10-1,95 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,35-1,20 (m, 8H); РХ-МС (ІЕР), m/z 477(M+H).

Приклад 82: 1-Метилетил 4-((6-(4-[[2-(гідроксіетил)сульфоніл]феніл)-3-піридиніл)окси)метил)-1-піперидинкарбоксилат



30 Розчин 1-метилетил 4-((6-(4-[[2-(метокси)етил]сульфоніл]феніл)-3-піридиніл)окси)метил)-1-піперидинкарбоксилату (приклад 81, 0,13 г, 0,27 ммоль) у дихлорметані (10 мл) обробляли BBr_3 (1,0 М у дихлорметані 1,64 мл, 1,64 ммоль) при - 78 °С. Реакційній суміші давали нагрітися до 10 °С, та виливали на лід та водний натрій гідрогенкарбонат. Суміш екстрагували EtOAc . Органічні екстракти комбінували та промивали розсоллом, сушили безводним натрій сульфатом,
35 фільтрували та фільтрат концентрували, отримуючи сирий продукт як коричневий твердий матеріал. Сирий продукт очищали хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи 2:4:0,1 $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, отримуючи 66 мг (53%) заголовної сполуки як білуватий твердий продукт. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,36 (d, 1H, J = 2,9 Гц), 8,17 (d, 2H, J = 8,5 Гц), 8,00 (d, 2H, J = 8,3 Гц), 7,92 (d, 1H, J = 8,8 Гц), 7,49 (dd, 1H, J_a = 8,8 Гц, J_b = 2,9 Гц), 4,90-4,80 (m, 1H), 4,25-4,10 (m, 2H), 3,99 (d, 2H, J = 6,1 Гц), 3,88 (t, 2H, J = 6,2 Гц), 3,42 (t, 2H, J = 6,2 Гц), 2,95-2,75 (m, 2H), 2,15-2,00 (m, 1H), 1,95-1,80 (m, 2H), 1,35-1,20 (m, 8H); РХ-МС (ІЕР), m/z 463 (M+H).

Приклад 83: 2-[2-Флуор-4-(метилсульфоніл)феніл]-5-[[1-[3-(1-метилетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-піперидиніл]метил]оксипіридин



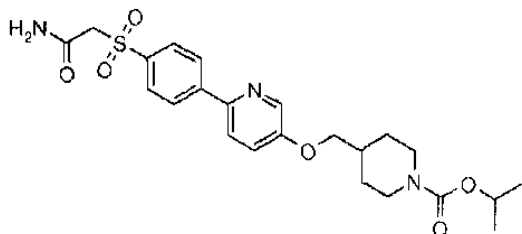
45 Етап 1: Суміш $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0,42 г, 0,57 ммоль) та 2-бром-5-гідроксіпіридину (1,0 г, 5,75 ммоль) у ДМЕ (20 мл) дегазували азотом, додавали 2М натрій карбонат (10 мл), та суміш

перемішували при температурі доквілля протягом 10 хвилин. 4-Бром-2-флуорбензенборонову кислоту додавали (1,48 г, 6,61 ммоль). Реакційну суміш дегазували знов, продували азотом та гріли при 80 °C протягом ночі, тоді охолоджували до температури доквілля, та розподіляли між водою та EtOAc. Концентровану HCl додавали обережно для підгонки pH до 8, суміш
 5 фільтрували через броунмілерит®, та шар EtOAc відокремлювали та промивали розсоллом, сушили безводним натрій сульфатом, фільтрували та фільтрат концентрували, отримуючи сирий продукт як темно-коричневу оливу. Сирий продукт очищали хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи 20% EtOAc/гексан, отримуючи 0,168 г 6-(4-бром-2-флуорфеніл)-3-піридинолу як білуватий твердий продукт. Забруднені фракції комбінували, концентрували та
 10 подали очищали 1:5 ацетон/гексан, отримуючи додатково 78 мг 6-(4-бром-2-флуорфеніл)-3-піридинолу (0,246 г загалом, 16% виходу). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,20 (d, 1H, J = 2,7 Гц), 7,75-7,65 (m, 1H), 7,62 (dd, 1H, J_a = 8,7 Гц, J_b = 2,1 Гц), 7,50-7,40 (m, 2H), 7,28 (dd, 1H, J_a = 8,5 Гц, J_b = 2,9 Гц); PX-МС (IEP), m/z 268/270 (M+H).

Етап 2: Суміш 6-(4-бром-2-флуорфеніл)-3-піридинолу (0,245 г, 0,91 ммоль), натрій метансульфінату (0,47 г, 80%, 3,66 ммоль), CuI (0,70 г, 3,66 ммоль) та NaOH (44 мг, 1,10 ммоль) у ДМСО (20 мл) дегазували азотом три рази та гріли при 120 °C протягом ночі. Після суміш охолоджували до температури доквілля, додавали 1 M HCl для підгонки pH до 8. Суміш екстрагували EtOAc. Комбінований органічний екстракт промивали водою та розсоллом, сушили безводним натрій сульфатом, фільтрували та фільтрат концентрували, отримуючи сирий
 20 продукт як світло-коричневу в'язку оливу. Сирий продукт очищали хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи 2:4:0,1 EtOAc/дихлорметан/MeOH, отримуючи 0,166 г (68%) 6-[2-флуор-4-(метилсульфоніл)феніл]-3-піридинолу як білий твердий продукт. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,26 (d, 1H, J = 2,7 Гц), 8,15-8,05 (m, 1H), 7,90-7,75 (m, 2H), 7,74 (dd, 1H, J_a = 8,6 Гц, J_b = 2,1 Гц), 7,32 (dd, 1H, J_a = 8,6 Гц, J_b = 2,8 Гц), 3,18 (s, 3H); PX-МС (IEP), m/z 268 (M+H).

Етап 3: Заголовну сполуку (54 мг, 38%) отримували як білий твердий продукт з 6-[2-флуор-4-(метилсульфоніл)феніл]-3-піридинолу (80 мг, 0,30 ммоль), 1-[3-(1-метилетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-піперидинілметанолу (отриманий, як у прикладі 20, Етапи 1-3, 71 мг, 0,30 ммоль) та Ph₃P (80 мг, 0,30 ммоль) у ТГФ (3 мл), а потім діізопропілазодикарбоксилату (65 мг, 94%, 0,30 ммоль) у ТГФ (1 мл) способом, подібним прикладу 1. Етап 2. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,40 (d, 1H, J = 2,9 Гц), 8,15-8,10 (m, 1H), 7,90-7,75 (m, 3H), 7,51 (dd, 1H, J_a = 8,8 Гц, J_b = 2,9 Гц), 4,20-4,10 (m, 2H), 4,04 (d, 2H, J = 6,4 Гц), 3,25-3,10 (m, 5H), 2,85 (септет, 1H, J = 6,9 Гц), 2,25-2,10 (m, 1H), 2,05-1,95 (m, 2H), 1,55-1,40 (m, 2H), 1,26 (d, 6H, J = 6,9 Гц); PX-МС (IEP), m/z 475 (M+H).

Приклад 84: 1-Метилетил 4-[[6-{4-[(2-аміно-2-оксоетил)сульфоніл]феніл}-3-піридиніл]окси]метил]-1-піперидинкарбоксилат



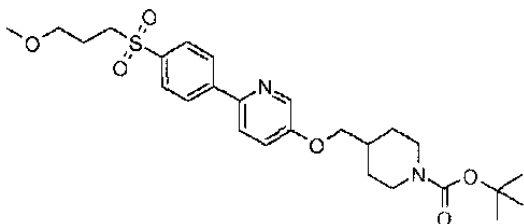
Етап 1: Суміш 4-меркаптофенілборонової кислоти (1,0 г, 90%, 5,84 ммоль), 2-бромацетаміду (1,8 г, 13 ммоль) та калій карбонату (2,70 г, 19,5 ммоль) у CH₃CN (20 мл) перемішували при температурі доквілля протягом ночі. Після CH₃CN видаляли, додавали воду до залишку та твердий продукт збирали фільтруванням та промивали водою, отримуючи 0,6 г (49%) 4-[(2-аміно-2-оксоетил)тіо]фенілборонової кислоти як білий твердий продукт. Боронову кислоту застосовували без подальшої очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,00 (s, 2H), 7,68 (d, 2H, J = 8,2 Гц), 7,55 (bs, 1H), 7,24 (d, 2H, J = 8,2 Гц), 7,15 (bs, 1H), 3,61 (s, 2H); PX-МС (XIAT), m/z 210 (M-H).

Етап 2: 1-Метилетил 4-[[6-{4-[(2-аміно-2-оксоетил)тіо]феніл}-3-піридиніл]окси]метил]-1-піперидинкарбоксилат (0,139 г, 75%) отримували як світло-жовтий твердий матеріал з 4-[(2-аміно-2-оксоетил)тіо]фенілборонової кислоти (0,11 г, 0,50 ммоль), 1-метилетил 4-[[6-бром-3-піридиніл]окси]метил]-1-піперидинкарбоксилату (приклад 81, Етап 1, 0,15 г, 0,42 ммоль), 2M натрій карбонату (2 мл), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (30 мг, 0,04 ммоль) та ДМЕ (2 мл) способом, подібним прикладу 21, Етап 3. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,36 (d, 1H, J = 2,5 Гц), 7,90 (d, 2H, J = 8,2 Гц), 7,65 (d, 1H, J = 8,8 Гц), 7,38 (d, 2H, J = 8,2 Гц), 7,35-7,25 (m, 1H), 6,65 (bs, 1H), 5,41 (bs, 1H), 4,92 (септет, 1H, J = 6,2 Гц), 4,23 (bs, 2H), 3,90 (d, 2H, J = 6,3 Гц), 3,67 (s, 2H), 2,85-2,70 (m, 2H), 2,10-1,95 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,35-1,20 (m, 8H); PX-МС (IEP), m/z 444 (M+H).

Етап 3: Заголовну сполуку (67 мг, 51%) отримували як білий твердий продукт з 1-метилетил 4-[[6-{4-[(2-аміно-2-оксоетил)тіолфеніл]-3-піридиніл]окси]метил]-1-піперидинкарбоксилату

(0,123 г, 0,28 ммоль) та Оксон® (0,52 г, 0,83 ммоль) в ацетоні (7 мл). MeOH (15 мл) та воді (4 мл) способом, подібним прикладу 81, Етап 4, за винятком того, що, що додавали MeOH. Сирий продукт завантажували на колонку з силікагелем. Після промивання 50% EtOAc/дихлорметан, 2:5 ацетон/дихлорметан та 1:1:0,1 EtOAc/дихлорметан/MeOH силікагель переносили у мензурку, перемішували з розчином 1:1:0,1 EtOAc/дихлорметан/MeOH (300 мл). Силікагель відфільтровували, та фільтрат концентрували до білуватого твердого матеріалу, котрий розтирали у порошок з гарячим гексаном з вмістом 1% MeOH, отримуючи заголовну сполуку як білий твердий продукт. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,40 (d, 1H, J = 2,6 Гц), 8,16 (d, 2H, J = 8,3 Гц), 7,99 (d, 2H, J = 8,5 Гц), 7,74 (d, 1H, J = 8,8 Гц), 7,30-7,25 (m, 1H), 6,76 (bs, 1H), 5,57 (bs, 1H), 4,92 (септет, 1H, J = 6,2 Гц), 4,23 (bs, 2H), 4,04 (s, 2H), 3,92 (d, 2H, J = 6,4 Гц), 2,85-2,70 (m, 2H), 2,10-1,95 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,35-1,20 (m, 8H); PX-МС (IEP), m/z 476 (M-H).

Приклад 85: 1,1-Диметилетил 4-({[6-(4-{[3-(метокси)пропіл]сульфоніл}феніл)-3-піридиніл]окси}метил)-1-піперидинкарбоксилат

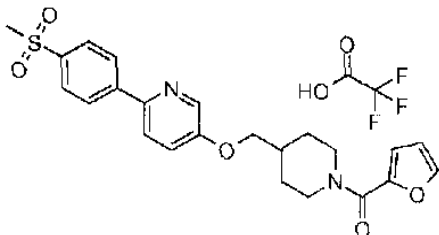


Етап 1: Суміш 4-меркаптофенілборонової кислоти (1,0 г, 90%, 5,84 ммоль), 1-бром-3-метоксипропану (1,83 г, 11,7 ммоль), калій карбонату (2,45 г, 17,5 ммоль) та каталітичну кількість NaI у CH₃CN (20 мл) перемішували при температурі доквілля протягом ночі. Після CH₃CN видаляли, додавали воду до залишку, та суміш екстрагували дихлорметаном. Комбінований органічний екстракт промивали розсолон, сушили безводним натрій сульфатом, фільтрували та фільтрат концентрували, отримуючи мутну оливу. Додавали воду до цього оліїстого залишку та водний шар підкислювали до pH приблизно 2 з концентрованою HCl. Суміші давали стояти при температурі доквілля протягом ночі, та білуватий твердий продукт збирали фільтруванням та промивали водою та гексаном, отримуючи 1,07 г (81%) (4-({[3-(метокси)пропіл]тіо}феніл)боронову кислоту як білуватий твердий продукт. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7,98 (s, 2H), 7,68 (d, 2H, J = 8,0 Гц), 7,22 (d, 2H, J = 8,1 Гц), 3,38 (t, 2H, J = 6,1 Гц), 3,19 (s, 3H), 2,98 (t, 2H, J = 7,2 Гц), 1,85-1,70 (m, 2H); PX-МС (IEP), m/z 225 (M-H).

Етап 2: 1,1-Диметилетил 4-({[6-(4-{[3-(метокси)пропіл]тіо}феніл)-3-піридиніл]окси}метил)-1-піперидинкарбоксилат (0,384 г, 86%) отримували як жовтий твердий продукт з (4-({[3-(метокси)пропіл]тіо}феніл)боронової кислоти (0,27 г, 1,13 ммоль), 1,1-диметилетил 4-({[6-бром-3-піридиніл]окси}метил)-1-піперидинкарбоксилату (отриманий, як у прикладі 76, Етап 1, 0,35 г, 0,94 ммоль), 2M натрій карбонату (5 мл) та PdCl₂(PPh₃)₂ (68 мг, 0,09 ммоль) у DME (6 мл) способом, подібним прикладу 21, Етап 3. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,34 (d, 1H, J = 2,2 Гц), 7,84 (d, 2H, J = 8,3 Гц), 7,63 (d, 1H, J = 8,8 Гц), 7,39 (d, 2H, J = 8,3 Гц), 7,25-7,20 (m, 1H), 4,17 (bs, 2H), 3,88 (d, 2H, J = 6,3 Гц), 3,48 (t, 2H, J = 6,0 Гц), 3,32 (s, 3H), 3,04 (t, 2H, J = 7,2 Гц), 2,85-2,70 (m, 2H), 2,05-1,80 (m, 5H), 1,46 (s, 9H), 1,35-1,20 (m, 2H); PX-МС (IEP), m/z 473 (M+H).

Етап 3: Заголовну сполуку (0,347 г, 85%) отримували як білий твердий продукт з 1,1-диметилетил 4-({[6-(4-{[3-(метокси)пропіл]тіо}феніл)-3-піридиніл]окси}метил)-1-піперидинкарбоксилату (0,382 г, 0,81 ммоль) та Оксон® (1,49 г, 2,43 ммоль) в ацетоні (25 мл) та воді (10 мл) способом, подібним прикладу 81, Етап 4. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,40 (d, 1H, J = 2,7 Гц), 8,12 (d, 2H, J = 8,3 Гц), 7,96 (d, 2H, J = 8,3 Гц), 7,73 (d, 1H, J = 8,5 Гц), 7,29 (dd, 1H, J_a = 8,7 Гц, J_b = 2,8 Гц), 4,18 (bs, 2H), 3,91 (d, 2H, J = 6,4 Гц), 3,42 (t, 2H, J = 5,9 Гц), 3,26 (s, 3H), 3,25-3,20 (m, 2H), 2,85-2,70 (m, 2H), 2,10-1,95 (m, 3H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,35-1,20 (m, 2H); PX-МС (IEP), m/z 505 (M+H).

Приклад 86: 5-({[1-(2-Фуранілкарбоніл)-4-піперидиніл]метил}окси)-2-[4-(метилсульфоніл)феніл]піридин трифлуорацетат

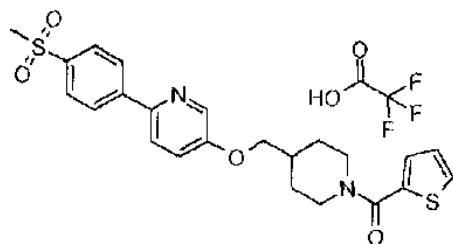


Етап 1: 1,1-Диметилетил 4-[(6-[4-(метилсульфоніл)феніл]-3-піридиніл)окси]метил]-1-піперидинкарбоксилат (6,87 г, 88%) отримували як сірий твердий продукт з 1,1-диметилетил 4-[(6-хлор-3-піридиніл)окси]метил]-1-піперидинкарбоксилату (отриманий, як у прикладі 73. Етап 1, 5,73 г, 17,5 ммоль), [4-(метилсульфоніл)феніл]боронової кислоти (3,85 г, 17,53 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (10,13 г, 8,76 ммоль), 2М натрій карбонату (26 мл) у ДМЕ (170 мл) способом, подібним прикладу 1, Етап 1. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,40 (d, 1H, J = 2,9 Гц), 8,15-8,12 (m, 2H), 8,02-7,99 (m, 2H), 7,73 (d, 1H, J = 8,7 Гц), 7,28 (dd, 1H, J_a = 8,7 Гц, J_b = 3,0 Гц), 4,19 (bs, 2H), 3,91 (d, 2H, J = 6,4 Гц), 3,08 (s, 3H), 2,81-2,71 (m, 2H), 2,07-1,96 (m, 1H), 1,87-1,82 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,36-1,24 (m, 2H); PX-МС (ХІАТ), m/z 447 (M+H).

Етап 2: Розчин 1,1-диметилетил 4-[(6-[4-(метилсульфоніл)феніл]-3-піридиніл)окси]метил]-1-піперидинкарбоксилату (5,47 г, 12,25 ммоль) в 1,4-діоксані (70 мл) обробляли 4,0М НСІ в 1,4-діоксані (30 мл, 122 ммоль). Реакційну суміш перемішували при температурі доквілля протягом 16 годин. Діетил-етер додавали до реакційної суміші та утворений твердий продукт збирали фільтруванням. Сирий продукт тоді розчиняли у метанолі та фільтрували. Фільтрат концентрували, отримуючи 4,36 г (85%) 2-[4-(метилсульфоніл)феніл]-5-[(4-піперидинілметил)окси]піридин дигідрохлориду як білий твердий продукт. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₄OD): δ 8,62 (d, 1H, J = 2,7 Гц), 8,31 (d, 1H, J = 2,7 Гц), 8,23-8,12 (m, 5H), 4,22 (d, 2H, J = 6,1 Гц), 3,51-3,46 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,13-3,05 (m, 2H), 2,34-2,23 (m, 1H), 2,16-2,10 (m, 2H), 1,75-1,64 (m, 2H); PX-МС (ХІАТ), m/z 347 (M+H).

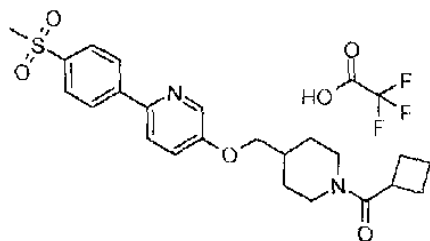
Етап 3: 2-[4-(Метилсульфоніл)феніл]-5-[(4-піперидинілметил)окси]піридин дигідрохлорид (0,035 г, 0,08 ммоль) та триетиламін (0,04 мл, 0,25 ммоль) у хлороформі (1,5 мл) додавали до 2-фурилілхлориду (0,013 г, 0,1 ммоль). Утворену суспензію гріли при 40 °C протягом 16 годин та концентрували до сухого стану. Сирий продукт очищали зворотно-фазовою препаративною ВЕРХ, застосовуючи градієнт ацетонітрил:вода (10:90 - 100:0) з 0,1% ТФОК, як модифікатором, отримуючи 22 мг (60%) заголовної сполуки як білий твердий продукт. PX-МС (ХІАТ). m/z 441 (M+H).

Приклад 87: 2-[4-(Метилсульфоніл)феніл]-5-[(1-(2-тієнілкарбоніл)-4-піперидиніл)метил]окси]піридин трифлуорацетат



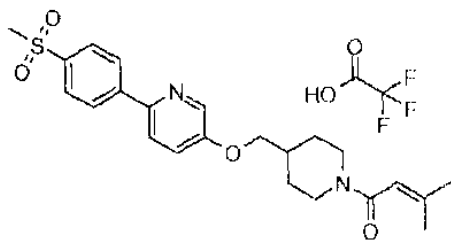
Заголовну сполуку (27 мг, 57%) отримували як білий твердий продукт з 2-[4-(метилсульфоніл)феніл]-5-[(4-піперидинілметил)окси]піридин дигідрохлориду (Приклад 86, Етап 2, 0,035 г, 0,1 ммоль), 2-тіофенкарбонілхлориду (0,015 г, 0,1 ммоль) та триетиламіну (0,04 мл, 0,25 ммоль) у хлороформі (1,5 мл) способом, подібним прикладу 86, Етап 3. PX-МС (ХІАТ), m/z 457 (M+H).

Приклад 88: 5-[(1-(Циклобутилкарбоніл)-4-піперидиніл)метил]окси]-2-[4-(метилсульфоніл)феніл]піридин трифлуорацетат



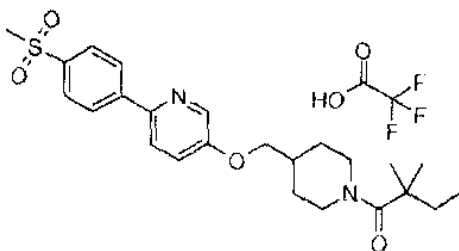
Заголовну сполуку (25 мг, 55%) отримували як білий твердий продукт з 2-[4-(метилсульфоніл)феніл]-5-[(4-піперидинілметил)окси]піридин дигідрохлориду (Приклад 86, Етап 2, 0,035 г, 0,1 ммоль), циклобутанкарбонілхлориду (0,011 г, 0,1 ммоль) та триетиламіну (0,04 мл, 0,25 ммоль) у хлороформі (1,5 мл) способом, подібним прикладу 86, Етап 3. PX-МС (ХІАТ), m/z 429 (M+H).

Приклад 89: 5-[(1-(3-Метил-2-бутеноїл)-4-піперидиніл)метил]окси]-2-[4-(метилсульфоніл)феніл]піридин трифлуорацетат



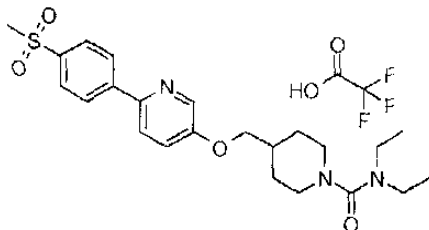
Заголовну сполуку (19 мг, 42%) отримували як білий твердий продукт з 2-[4-(метилсульфоніл)феніл]-5-[(4-піперидинілметил)окси]піридин дигідрохлориду (Приклад 86, Етап 2, 0,035 г, 0,1 ммоль), 3,3-диметилакрилхлориду (0,011 г, 0,1 ммоль) та триетиламіну (0,04 мл, 0,25 ммоль) у дихлорметані (1,5 мл) способом, подібним прикладу 86, Етап 3. РХ-МС (ХІАТ), m/z 429 (M+H).

Приклад 90: 5-((1-(2,2-Диметилбутаноїл)-4-піперидиніл)метил)окси-2-[4-(метилсульфоніл)феніл]піридин трифлуорацетат



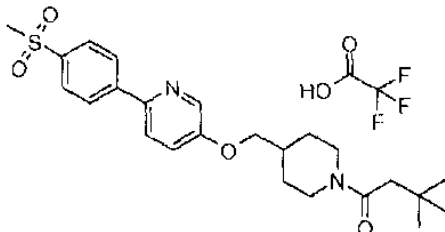
Заголовну сполуку (19 мг, 41%) отримували як білий твердий продукт з 2-[4-(метилсульфоніл)феніл]-5-[(4-піперидинілметил)окси]піридин дигідрохлориду (приклад 86, Етап 2, 0,035 г, 0,1 ммоль), 2,2-диметилбутирилхлорид (0,014 г, 0,1 ммоль) та і триетиламін (0,04 мл, 0,25 ммоль) у хлороформі (1,5 мл) способом, подібним прикладу 86, Етап 3. РХ-МС (ХІАТ). m/z 445 (M+H).

Приклад 91: N,N-Діетил-4-[(6-[4-{метилсульфоніл}феніл]-3-піридиніл)окси)метил]-1-піперидинкарбоксамід трифлуорацетат



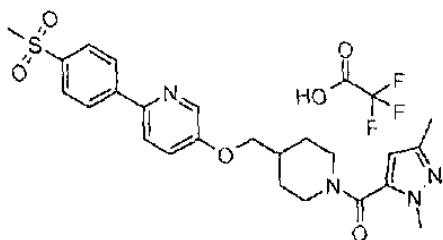
Заголовну сполуку (9 мг, 19%) отримували як білий твердий продукт з 2-[4-(метилсульфоніл)феніл]-5-[(4-піперидинілметил)окси]піридин дигідрохлориду (приклад 86, Етап 2, 0,035 г, 0,1 ммоль), діетилкарбамілхлориду (0,014 г, 0,1 ммоль) та триетиламіну (0,04 мл, 0,25 ммоль) у хлороформі (1,5 мл) способом, подібним прикладу 86, Етап 3. РХ-МС (ХІАТ), m/z 446 (M+H).

Приклад 92: 5-((1-(3,3-Диметилбутаноїл)Н-піперидиніл)метил)окси-2-[4-(метилсульфоніл)феніл]піридин трифлуорацетат



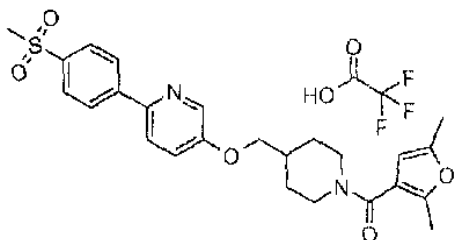
Заголовну сполуку (3 мг, 6%) отримували як білий твердий продукт з 2-[4-(метилсульфоніл)феніл]-5-[(4-піперидинілметил)окси]піридин дигідрохлориду (Приклад 86, Етап 2, 0,035 г, 0,1 ммоль), ?-бутилацетилхлориду (0,014 г, 0,1 ммоль) та триетиламіну (0,04 мл, 0,25 ммоль) у хлороформі (1,5 мл) способом, подібним прикладу 86, Етап 3. РХ-МС (ХІАТ), m/z 445 (M+H).

Приклад 93: 5-[(1-[(1,3-Диметил-1Н-піразол-5-іл)карбоніл]-4-піперидиніл)метил]окси-2-[4-(метилсульфоніл)феніл]піридин трифлуорацетат



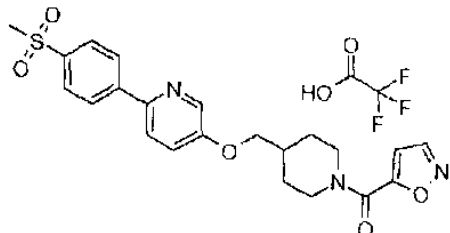
Заголовну сполуку (15 мг, 31%) отримували як білий твердий продукт з 2-[4-(метилсульфоніл)феніл]-5-[(4-піперидинілметил)окси]піридин дигідрохлориду (приклад 86, Етап 2, 0,035 г, 0,1 ммоль), 1,3-диметилпіразол-5-карбонілхлориду (0,016 г, 0,1 ммоль) та триетиламіну (0,04 мл, 0,25 ммоль) у хлороформі (1,5 мл) способом, подібним прикладу 86, Етап 3. РХ-МС (ХІАТ), m/z 469 (M+H).

Приклад 94: 5-[(1-[(2,5-Диметил-3-фураніл)карбоніл]-4-піперидиніл)метил)окси]-2-[4-(метилсульфоніл)феніл]піридин трифлуорацетат



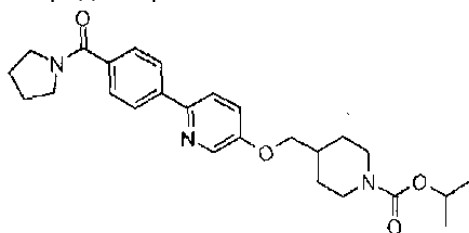
Заголовну сполуку (12 мг, 25%) отримували як білий твердий продукт з 2-[4-(метилсульфоніл)феніл]-5-[(4-піперидинілметил)окси]піридин дигідрохлориду (приклад 86, Етап 2, 0,035 г, 0,1 ммоль), 2,5-диметил-3-фурилхлориду (0,014 г, 0,1 ммоль) та триетиламіну (0,04 мл, 0,25 ммоль) у хлороформі (1,5 мл) способом, подібним прикладу 86, Етап 3. РХ-МС (ХІАТ), m/z 469 (M+H).

Приклад 95: 5-((1-((5-ізоксазолілкарбоніл)-4-піперидиніл)метил)окси)-2-[4-(метилсульфоніл)феніл]піридин трифлуорацетат



Триетиламін (0,04 мл, 0,25 ммоль) додавали до розчину 2-[4-(метилсульфоніл)феніл]-5-[(4-піперидинілметил)окси]піридин дигідрохлориду (приклад 86, Етап 2, 0,035 г, 0,1 ммоль) у хлороформі (1,0 мл), та перемішували при температурі доквілля протягом 10 хвилин, ізоксазол-5-карбонілхлорид (0,013 г, 0,1 ммоль) додавали до реакційної суміші та перемішували при температурі доквілля протягом 16 годин, тоді концентрували під зменшеним тиском. Сирий продукт очищали зворотно-фазовою препаративною ВЕРХ, застосовуючи градієнт ацетонітрил:вода (10:90 - 100:0) з 0,1% ТФОК, як модифікатором, отримуючи 8 мг (17%) заголовної сполуки як білий твердий продукт. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,40 (d, 1H, J = 2,7 Гц), 8,31 (d, 1H, J = 1,5 Гц), 8,13 (d, 2H, J = 8,3 Гц), 8,00 (d, 2H, J = 8,3 Гц), 7,73 (d, 1H, J = 8,8 Гц), 7,30-7,27 (m, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,78-4,74 (m, 1H), 4,26-4,22 (m, 1H), 3,95 (d, 2H, J = 4,9 Гц), 3,24-3,18 (m, 1H), 3,07 (s, 3H), 2,91-2,83 (m, 1H), 2,26-2,14 (m, 1H), 2,04-1,97 (m, 2H), 1,56-1,43 (m, 2H): РХ-МС (ХІАТ), m/z 442 (M+H).

Приклад 96: 1-Метилетил 4-[(6-[4-(1-піролідинілкарбоніл)феніл]-3-піридиніл)окси]метил-1-піперидинкарбоксилат

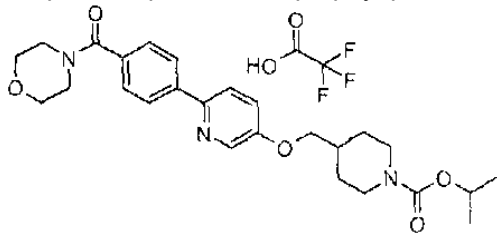


Етап 1: 1-Метилетил-4-[[6-{4-[(етилокси)карбоніл]феніл}-3-піридиніл)окси]метил]-1-піперидинкарбоксилат отримували як білуватий твердий продукт з 1-метилетил 4-[[6-бром-3-піридиніл)окси]метил]-1-піперидинкарбоксилату (отриманий, як у прикладі 81, Етап 1, 0,13 г, 0,67 ммоль), 4-[[6-[(етилокси)карбоніл]феніл]боронової кислоти (0,30 г, 0,84 ммоль), 2 М натрій карбонату (10 мл) та $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,01 г, 0,01 ммоль) у ДМЕ (10 мл) способом, подібним прикладу 1, Етап 1. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,39 (d, 1H, J = 2,7 Гц), 8,11 (d, 2H, J = 8,6 Гц), 7,98 (d, 2H, J = 8,6 Гц), 7,72 (d, 1H, J = 8,8 Гц), 7,31-7,26 (m, 1H), 4,94-4,87 (m, 1H), 4,38 (q, 2H, J = 7,1 Гц), 4,28-4,16 (m, 2H), 3,89 (d, 2H, J = 6,4 Гц), 2,82-2,72 (m, 2H), 2,06-1,94 (m, 1H), 1,87-1,80 (m, 4H), 1,39 (t, 3H, J = 7,1 Гц), 1,23 (d, 6H, J = 6,4 Гц); РХ-МС (ІЕР), m/z 427 (M+H).

Етап 2: 1-Метилетил-4-[[6-{4-[(етилокси)карбоніл]феніл}-3-піридиніл)окси]метил]-1-піперидинкарбоксилат (0,3 г, 0,70 ммоль) додавали до розчину NaOH (0,06 г, 1,4 ммоль) в етанолі (10 мл). Реакційну суміш перемішували протягом ночі, нейтралізували 1 М HCl та сублімували, отримуючи 4-(5-[[1-[[1-метилетил)окси]карбоніл]-4-піперидиніл)метил]окси)-2-піридиніл)бензойну кислоту, котру застосовували без подальшої очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO): δ 8,38 (d, 1H, J = 3,0 Гц), 8,12 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 8,01-7,97 (m, 3H), 7,53-7,49 (m, 1H), 4,77-4,71 (m, 1H), 4,04-3,94 (m, 4H), 2,07 (bs, 3H), 1,80-1,72 (m, 2H), 1,19-1,13 (m, 8H); РХ-МС (ІЕР), m/z 399 (M+H).

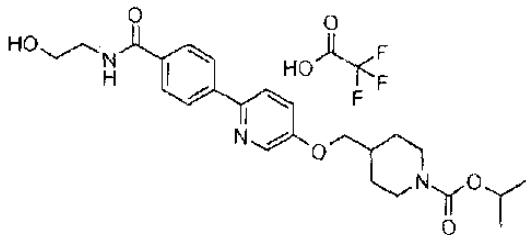
Етап 3: 4-(5-[[1-[[1-метилетил)окси]карбоніл]-4-піперидиніл)метил]окси)-2-піридиніл)бензойну кислоту (0,05 г, 0,13 ммоль) додавали до розчину піролідину (0,01 г, 0,13 ммоль) у ДМФ (2 мл), а потім додавали NATU (0,05 г, 0,13 ммоль), та діізопропілетиламін (0,02 г, 0,13 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. Реакційну суміш тоді очищали зворотно-фазовою препаративною ВЕРХ, застосовуючи градієнт ацетонітрил:вода (0:100 - 90:10) з 0,05% ТФОК як модифікатором. Утворений ліофілізований матеріал перетворювали у вільну основу розчиненням твердого продукту у дихлорметані, промиванням насиченим водним натрій гідрокарбонатом та концентруванням у вакуумі, отримуючи заголовну сполуку (15 мг, 25%) як білий твердий продукт. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,44 (d, 1H, J = 2,9 Гц), 7,93 (d, 2H, J = 8,4 Гц), 7,65 (d, 1H, J = 8,6 Гц), 7,68 (d, 2H, J = 8,4 Гц), 7,27-7,20 (m, 1H), 4,95-4,85 (m, 1H), 4,29-4,12 (m, 2H), 3,87 (d, 2H, J = 6,4 Гц), 3,68-3,59 (m, 2H), 3,47-3,41 (m, 2H), 2,78-2,72 (m, 2H), 2,04-1,78 (m, 7H), 1,34-1,28 (m, 2H), 1,22 (d, 6H, J = 6,2 Гц); РХ-МС (ІЕР), m/z 452 (M+H).

Приклад 97: 1-Метилетил 4-[[6-{4-(4-морфолінілкарбоніл)феніл}-3-піридиніл)окси]метил]-1-піперидинкарбоксилат трифлуорацетат



Заголовну сполуку (5 мг, 6%) отримували як прозору плівку з 4-(5-[[1-[[1-метилетил)окси]карбоніл]-4-піперидиніл)метил]окси)-2-піридиніл)бензойної кислоти (Приклад 96, Етап 2, 0,05 г, 0,13 ммоль), морфоліну (0,01 г, 0,13 ммоль), NATU (0,05 г, 0,13 ммоль), діізопропілетиламіну (0,02 г, 0,13 ммоль) у ДМФ (2 мл) способом, подібним прикладу 96, Етап 3, за винятком того, що не застосовували етап з вільною основою ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,66 (d, 1H, J = 2,4 Гц), 7,89-7,78 (m, 4H), 7,58 (d, 2H, J = 8,2 Гц), 4,97-4,87 (m, 1H), 4,28-4,18 (m, 2H), 4,02 (d, 2H, J = 6,0 Гц), 3,85-3,61 (m, 6H), 3,52-3,39 (m, 2H), 2,85-2,71 (m, 2H), 2,11-2,00 (m, 1H), 1,87-1,80 (m, 2H), 1,39-1,26 (m, 2H), 1,24 (d, 6H, J = 6,2 Гц); РХ-МС (ІЕР), m/z 468 (M+H).

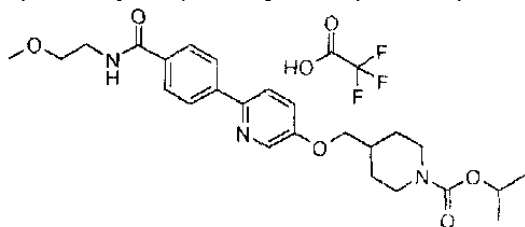
Приклад 98: 1-Метилетил 4-[[6-{4-[(2-гідроксіетил)аміно]карбоніл]феніл}-3-піридиніл)окси]метил]-1-піперидинкарбоксилат трифлуорацетат



Заголовну сполуку (5 мг, 7%) отримували як прозору плівку з 4-(5-[[1-[[1-метилетил)окси]карбоніл]-4-піперидиніл)метил]окси)-2-піридиніл)бензойної кислоти (Приклад 96, Етап 2, 0,05 г, 0,13 ммоль), 2-аміноетанолу (0,01 г, 0,13 ммоль), NATU (0,05 г, 0,13 ммоль),

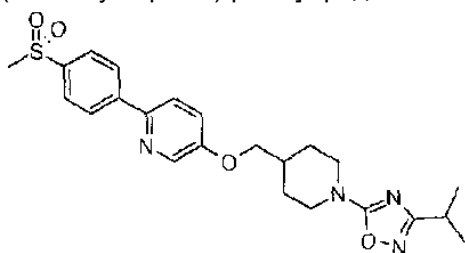
діізопропілетиламіну (0,02 г, 0,13 ммоль) у ДМФ (2 мл) способом, подібним прикладу 96, Етап 3, за винятком того, що не застосовували етап з вільною основою. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,61 (d, 1H, $J = 2,2$ Гц), 7,91-7,78 (m, 5H), 7,67-7,60 (m, 1H), 7,12 (s, 1H), 4,97-4,86 (m, 1H), 4,29-4,15 (m, 2H), 3,97 (d, 2H, $J = 6,2$ Гц), 3,85-3,79 (m, 2H), 3,64-3,57 (m, 2H), 2,83-2,72 (m, 2H), 2,09-2,07 (m, 1H), 1,86-1,78 (m, 2H), 1,39-1,26 (m, 2H), 1,23 (d, 6H, $J = 6,2$ Гц); PX-МС (IEP), m/z 442 (M+H).

Приклад 99: 1-Метилетил 4-[(6-[4-((2-(метилокси)етил)аміно)карбоніл)феніл]-3-піридиніл]окси)метил]-1-піперидинкарбоксилат трифлуорацетат



Заголовну сполуку (5 мг, 7%) отримували як білий твердий продукт з 4-(5-((1-((1-метилетил)окси)карбоніл)-4-піперидиніл)метил)окси)-2-піридиніл)бензойної кислоти (Приклад 96, Етап 2, 0,05 г, 0,13 ммоль), 2-метоксіетиламіну (0,01 г, 0,13 ммоль), НАТУ (0,05 г, 0,13 ммоль), діізопропілетиламіну (0,02 г, 0,13 ммоль) у ДМФ (2 мл) способом, подібним прикладу 96. Етап 3, за винятком того, що не застосовували етап з вільною основою. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,63 (d, 1H, $J = 2,5$ Гц), 7,92-7,86 (m, 4H), 7,82 (d, 1H, $J = 8,8$ Гц), 7,64-7,60 (m, 1H), 6,77-6,72 (m, 1H), 4,96-4,86 (m, 1H), 4,28-4,16 (m, 2H), 3,97 (d, 2H, $J = 6,2$ Гц), 3,70-3,62 (m, 2H), 3,60-3,55 (m, 2H), 3,39 (s, 3H), 2,83-2,73 (m, 2H), 2,09-2,07 (m, 1H), 1,86-1,79 (m, 2H), 1,39-1,26 (m, 1H), 1,23 (d, 6H, $J = 6,2$ Гц); PX-МС (IEP), m/z 456 (M+H).

Приклад 100: 5-[(1-[3-(1-Метилетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-піперидиніл)метил)окси]-2-[4-(метилсульфоніл)феніл]піридин



Етап 1: Суміш 2-метилпропаннітрилу (100 г, 1,45 моль), гідроксиамін гідрохлориду (111 г, 1,59 моль) та NaOH (64 г, 1,59 моль) у EtOH (2 л) та води (500 мл) перемішували при нагріванні під зворотним холодильником протягом ночі. Суміш випарювали до сухого стану та екстрагували дихлорметаном. Органічний екстракт сушили безводним натрій сульфатом та концентрували, отримуючи потрібний N-гідрокси-2-метилпропанімідамід (50 г, 34%).

Етап 2: Розчин 4-піперидинметанолу (140 г, 1,22 моль) у дихлорметані (1 л) обробляли кашкою натрій гідрогенкарбонату (205 г, 2,44 моль) у воді (1,4 л) при 0 °C. Суміш перемішували при 0 °C протягом 15 хвилин, а тоді завантажували розчином ціаногенброміду у дихлорметані, (1,34 моль) при 0 °C. Реакційну суміш перемішували та давали нагрітися до температури доквілля, та перемішували протягом ночі. Водний шар відокремлювали та екстрагували дихлорметаном. Комбіновані органічні екстракти сушили безводним натрій сульфатом, фільтрували та фільтрат концентрували. Сирий продукт комбінували з іншими зробленими подібно партіями та очищали хроматографією на колонці з силікагелем, отримуючи 300 г 4-(гідроксиметил)-1-піперидинкарбонітрилу.

Етап 3; Розчин 1N ZnCl_2 в етері (182 мл, 182 ммоль) додавали до розчину 4-(гідроксиметил)-1-піперидинкарбонітрилу (21,3 г, 152 ммоль) та N-гідрокси-2-метилпропанімідаміду (18,6 г, 182 ммоль) у EtOAc (50 мл) при температурі доквілля. Реакційну суміш залишали при температурі доквілля протягом 30 хвилин, декантували, та залишок обробляли концентрованою HCl (45 мл) та етанолом 20 мл). Суміш гріли при нагріванні при кипінні під зворотним холодильником протягом 2 годин. Суміш випарювали до сухого стану, та утворений залишок завантажували водою та pH робили основним калій карбонатом. Суміш екстрагували EtOAc та отриманий матеріал комбінували з 9 іншими партіями. отриманими подібно, та очищали хроматографією на силікагелі, отримуючи 150 г {1-[3-(1-метилетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-піперидиніл}метанолу.

Етап 4: Розчин {1-[3-(1-метилетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-піперидиніл}метанолу

(отриманий, як на етапі 3, 174 г, 0,77 моль) та триетиламіну (140 мл, 1,0 моль) у дихлорметані (1 л) при 5 °С обробляли розчином метансульфонілхлориду (69 мл, 0,89 моль) у дихлорметані (150 мл) протягом 1 години. Суміш перемішували при 5 °С протягом 30 хвилин, та тоді гасили додаванням води (400 мл). Суміш перемішували протягом 30 хвилин, та тоді органічний екстракт промивали водою (2 x 400 мл), сушили безводним магній сульфатом та концентрували. Залишок обробляли гептаном (1 л), перемішували протягом 3 годин, та утворений твердий продукт збирали фільтруванням (промивання гептаном) та сушили на повітрі, отримуючи {1-[3-(1-метилетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-піперидиніл}метилметансульфонат (219,7 г, 94%) як білуватий твердий продукт. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 4,21-4,15 (m, 2H), 4,08 (d, 2H, J = 6,6 Гц), 3,04 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,86 (септет, 1H, J = 6,9 Гц), 2,05-1,93 (m, 1H), 1,88-1,81 (m, 2H), 1,43-1,31 (m, 2H), 1,26 (d, 6H, J = 6,8 Гц); PX-МС (IEP), m/z 304 (M+H).

Етап 5: Суміш 6-бром-3-піридинолу (36 г, 207 ммоль), [4-(метилсульфоніл)феніл]боронової кислоти (50 г, 250 ммоль), 2М натрій карбонату (315 мл) та ДМЕ (500 мл) дегазували азотом протягом 30 хвилин. Pd(PPh₃)₄ (12 г, 10 ммоль) додавали та суміш гріли при 80 °С протягом 18 годин. Реакційній суміші давали охолонути до кімнатної температури та розбавляли дихлорметаном (500 мл) та водою (500 мл) та перемішували протягом 30 хвилин. Реакційну суміш фільтрували та тверді матеріали промивали дихлорметаном та водний шар екстрагували дихлорметаном. Комбіновані органічні екстракти екстрагували 1 Н NaOH (2 x 600 мл), та тоді охолоджували до 5 °С та рН доводили до ~8 1 Н HCl. Утворений осад збирали фільтруванням (промивання водою) та сушили на повітрі, отримуючи жовтий твердий продукт. Цей спосіб повторювали та тверді матеріали комбінували, отримуючи (71,2 г, 68%) 6-[4-(метилсульфоніл)феніл]-3-піридинол. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10,27 (s, 1H), 8,25 (d, 1H, J = 2,7 Гц), 8,21 (d, 2H, J = 8,5 Гц), 8,00-7,90 (m, 3H), 7,27 (dd, 1H, J_a = 8,7 Гц, J_b = 2,8 Гц), 3,21 (s, 3H); PX-МС (IEP), m/z 250 (M+H).

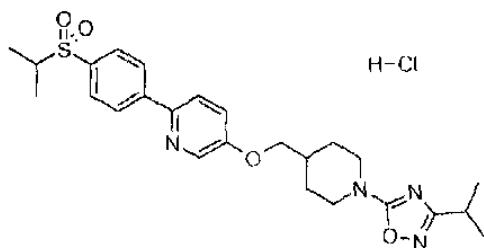
Етап 6: Суміш {1-[3-(1-метилетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-піперидиніл}метилметансульфонату (82,3 г, 271 ммоль), 6-[4-(метилсульфоніл)феніл]-3-піридинолу (71,0 г, 285 ммоль), порошкового калій карбонату (118 г, 855 ммоль) та N,N-диметилформаміду (750 мл) механічно перемішували та гріли при 80 °С під азотом протягом 20 годин. Реакційну суміш охолоджували до температури довкілля, виливали у льодяну воду (3 л) та давали стояти протягом 1 години. Утворений твердий продукт фільтрували, промивали водою (2 x 500 мл) та сушили на повітрі. Твердий продукт переносили у дихлорметан (300 мл) та метанол (500 мл). Дихлорметан повільно видаляли випарюванням при 55 °С. Метанольному розчину давали стояти при температурі довкілля протягом 16 годин. Утворений кристалічний твердий продукт фільтрували, промивали холодним метанолом та сушили у вакуумі при 60 °С протягом 18 годин, отримуючи потрібний продукт (105,7 г, 84%) як світло-жовто-коричневий твердий продукт, ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,41 (d, 1H, J = 2,8 Гц), 8,13 (d, 2H, J = 8,6 Гц), 8,01 (d, 2H, J = 8,6 Гц), 7,74 (d, 1H, J = 8,7 Гц), 7,29 (dd, 1H, J_a = 8,7 Гц, J_b = 3,0 Гц), 4,24 (d, 2H, J = 13,1 Гц), 3,95 (d, 2H, J = 6,2 Гц), 3,17-3,04 (m, 5H), 2,94-2,84 (m, 1H), 2,11 (bs, 1H), 1,97 (d, 2H, J = 12,6 Гц), 1,54-1,42 (m, 2H), 1,29 (d, 6H, J = 7,0 Гц); PX-МС (IEP), m/z 457 (M+H).

Альтернативне отримання: Етап 1: 2-Бром-5-[(1-[3-(1-метилетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-піперидиніл)метил]оксипіридин (220 мг, 29%) отримували як білий твердий продукт з {1-[3-(1-метилетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-піперидиніл}метанолу (отриманий, як у прикладі 20, Етапи 1-3, 348 мг, 2,0 ммоль), 6-бром-3-піридинолу (348 мг, 2,0 ммоль) та Ph₃P (629 мг, 2,4 ммоль) у ТГФ (5 мл), а потім діізопропілазодикарбоксилату (0,51 мл, 2,6 ммоль) способом, подібним прикладу 1.

Етап 2, ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8-04 (s, 1H), 7,37 (d, 1H, J = 8,8 Гц), 7,08 (d, 1H, J = 8,8 Гц), 4,26-4,16 (m, 2H), 3,85 (d, 2H, J = 6,2 Гц), 3,14-3,04 (m, 2H), 2,95-2,76 (m, 1H), 2,11-1,96 (m, 1H), 1,98-1,88 (m, 2H), 1,52-1,36 (m, 2H), 1,28 (d, 6H, J = 6,9 Гц); PX-МС (IEP), m/z 381/383 (M+H).

Етап 2: 5-[(1-[3-(1-метилетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-піперидиніл)метил]оксипіридин (51 мг, 21%) отримували з 2-бром-5-[(1-[3-(1-метилетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-піперидиніл)метил]оксипіридину (220 мг, 0,52 ммоль), [4-(метилсульфоніл)феніл]боронової кислоти (105 мг, 0,52 ммоль), 2М натрій карбонату (5 мл), Pd(PPh₃)₄ (50 мг, 0,04 ммоль) та ДМЕ (5 мл) способом, подібним прикладу 21, Етап 3.

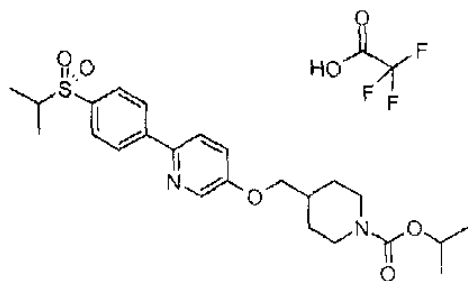
Приклад 101: 5-[(1-[3-(1-метилетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-піперидиніл)метил]оксипіридин гідрохлорид



Етап 1: 6-{4-[(1-Метилетил)сульфоніл]феніл}-3-піридинол (0,47 г, 29%) отримували як жовто-коричневий твердий продукт з {4-[(1-метилетил)сульфоніл]феніл}боронової кислоти (1,97 г, 8,62 ммоль), 6-бром-3-піридинолу (1 г, 5,75 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (200 мг, 0,28 ммоль), 2 М натрій карбонату (5 мл) та ДМЕ (5 мл) способом, подібним прикладу 21, Етап 3. Матеріал очищали хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи 0 - 5% MeOH/дихлорметан. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,36 (d, 1H, J = 2,9 Гц), 8,06 (d, 2H, J = 8,6 Гц), 7,93 (d, 2H, J = 8,6 Гц), 7,68 (d, 1H, J = 8,8 Гц), 7,30 (dd, 1H, J_a = 8,8 Гц, J_b = 2,9 Гц), 3,32-3,16 (m, 1H), 1,30 (d, 6H, J = 6,9 Гц); РХ-МС (ІЕР), m/z 276 (М+Н).

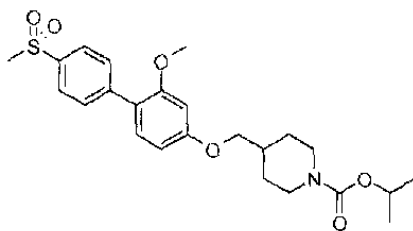
Етап 2: Заголовну сполуку отримували з 6-{4-[(1-метилетил)сульфоніл]феніл}-3-піридинолу (470 мг, 1,69 ммоль), {1-[3-(1-метилетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-піперидиніл}метанолу (отриманий, як у прикладі 20. Етап 3. 571 мг, 2,54 ммоль) та Ph₃P (666 мг, 2,54 ммоль) у ТГФ (10 мл), а потім діізопропілазодикарбоксилату (0,5 мл, 2,54 ммоль) способом, подібним прикладу 1. Етап 2. Сирий продукт очищали зворотньо-фазовою препаративною ВЕРХ, застосовуючи градієнт ацетонітрил:вода (10:90 - 100:0) з 0,05% ТФОК як модифікатором та утворений твердий продукт переносили у дихлорметан та робили вільною основою насиченим натрій карбонатом. Утворений твердий продукт переносили у дихлорметан, обробляли 4Н НСІ у діоксані (0,31 мл), та давали стояти при температурі доквілля протягом 30 хвилин, Суміш концентрували, отримуючи заголовну сполуку (0,67 г, 76%) як білий твердий продукт. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,49 (d, 1H, J = 2,8 Гц), 8,21 (d, 2H, J = 8,6 Гц), 8,01 (d, 2H, J = 8,6 Гц), 7,90 (d, 1H, J = 8,8 Гц), 7,63 (d, 1H, J = 8,8 Гц), 4,32-4,22 (m, 2H), 4,02 (d, 2H, J = 6,2 Гц), 3,27-3,19 (m, 1H), 3,18-3,08 (m, 2H), 2,96-2,85 (m, 1H), 2,20-2,09 (m, 1H), 2,04-1,90 (m, 2H), 1,58-1,43 (m, 2H), 1,33-1,27 (m, 12H); РХ-МС (ІЕР), m/z 485 (М+Н).

Приклад 102: 1-Метилетил 4-[(6-{4-[(1-метилетил)сульфоніл]феніл}-3-піридиніл)окси]метил}-1-піперидинкарбоксилат трифлуорацетат



Заголовну сполуку (40 мг, 19%) отримували як білий твердий продукт з 6-{4-[(1-метилетил)сульфоніл]феніл}-3-піридинолу (з додаткових 0,2 г забрудненого матеріалу з прикладу 101, Етап 1., котрий очищали зворотньо-фазовою препаративною ВЕРХ, застосовуючи градієнт ацетонітрил:вода (10:90 - 100:0) з 0,05% ТФОК як модифікатором, 100 мг, 0,36 ммоль), 1-метилетил 4-(гідроксиметил)-1-піперидинкарбоксилату (отриманий, як у прикладі 9. Етап 1, 109 мг, 0,54 ммоль) та Ph₃P (141 мг, 0,54 ммоль) у ТГФ (2 мл), а потім діізопропілазодикарбоксилату (0,106 мл, 0,54 ммоль) способом, подібним прикладу 1, Етап 2, та очищали зворотньо-фазовою препаративною ВЕРХ, застосовуючи градієнт ацетонітрил:вода (10:90 - 100:0) з 0,05% ТФОК як модифікатором. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,40 (d, 1H, J = 2,9 Гц), 8,11 (d, 2H, J = 8,8 Гц), 7,94 (d, 2H, J = 8,4 Гц), 7,73 (d, 1H, J = 8,8 Гц), 7,29 (dd, 1H, J_a = 8,8 Гц, J_b = 3,1 Гц), 4,97-4,85 (m, 1H), 4,22 (bs, 2H), 3,91 (d, 2H, J = 6,4 Гц), 3,27-3,15 (m, 1H), 2,84-2,74 (m, 2H), 2,08-1,98 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,77 (bs, 2H), 1,31 (d, 6H, J = 6,9 Гц), 1,25 (d, 6H, J = 6,2 Гц); РХ-МС (ІЕР), m/z 461 (М+Н).

Приклад 103: 1-Метилетил 4-[(2-(метокси)-4'-(метилсульфоніл)-4-біфенілil)окси]метил}-1-піперидинкарбоксилат

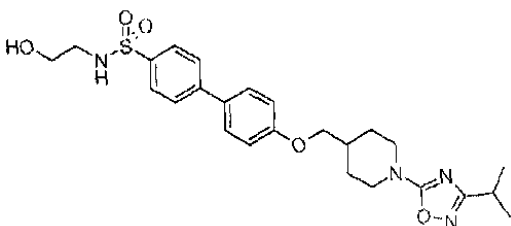


Етап 1: 4'-((Метилсульфоніл)-2,4-біфенілдіол (500 мг, 36%) отримували як прозору оливу з [4-(метилсульфоніл)феніл]боронової кислоти (1,06 г, 5,29 ммоль), 4-бром-1,3-бензендіолу (1 г, 5,29 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (100 мг, 0,14 ммоль), 2 М натрій карбонату (5 мл) та ДМЕ (5 мл) подібно прикладу 21, Етап 3. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9,68 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 7,88-7,80 (m, 2H), 7,75-7,69 (m, 2H), 7,13 (d, 1H, J = 8,4 Гц), 6,41 (d, 1H, J = 2,2 Гц), 6,32 (dd, 1H, J_a = 8,4 Гц, J_b = 2,4 Гц), 3,31 (s, 3H); PX-МС (IEP), m/z 263 (M-H).

Етап 2: 4-({[2-Гідрокси-4'-((метилсульфоніл)-4-біфеніліл)окси]метил}-1-піперидинкарбоксилат (90 мг, 11%) отримували як білий твердий продукт з 4'-((метилсульфоніл)-2,4-біфенілдіолу (500 мг, 1,89 ммоль), 1-метилетил 4-(гідроксиметил)-1-піперидинкарбоксилату (отриманий, як у прикладі 9, Етап 1, 380 мг, 1,89 ммоль) та Ph₃P (595 мг, 2,27 ммоль) у ТГФ (10 мл), а потім діізопропілазодикарбоксилату (0,484 мл, 2,46 ммоль) способом, подібним прикладу 1, Етап 2. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,90 (d, 2H, J = 8,4 Гц), 7,66 (d, 2H, J = 8,6 Гц), 7,16 (d, 1H, J = 8,1 Гц), 6,56-6,51 (m, 2H), 4,95-4,86 (m, 1H), 4,15 (bs, 3H), 3,77 (bs, 2H), 3,09 (s, 3H), 2,79-2,69 (m, 2H), 1,97-1,87 (m, 1H), 1,76-1,66 (m, 2H), 1,24 (d, 6H, J = 6,2 Гц), 1,21-1,14 (m, 2H); PX-МС (IEP), m/z 446 (M-H).

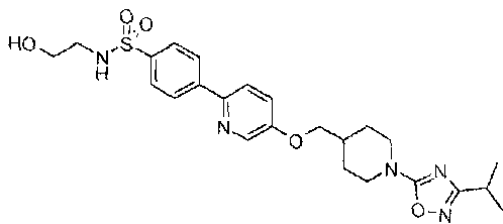
Етап 3: NaN (60% дисперсія у мінеральній оливі, 12 мг, 0,3 ммоль) додавали до розчину 1-метилетил 4-({[2-гідрокси-4'-((метилсульфоніл)-4-біфеніліл)окси]метил}-1-піперидинкарбоксилату (65 мг, 0,15 ммоль) у ТГФ (2 мл). Суміш перемішували при температурі доквілля протягом 30 хвилин. Суміш завантажували 1-хлор-2-(метилокси)етаном (0,014 мл, 0,15 ммоль), та перемішували при температурі доквілля протягом 30 хвилин, тоді при нагріванні під зворотним холодильником протягом 4 годин. Реакція не йшла; тому додавали йодметан (0,014 мл, 0,23 ммоль), та суміш гріли при нагріванні при кипінні під зворотним холодильником протягом ночі. Суміш гасили MeOH та концентрували. Сирий продукт переносили у MeOH, фільтрували та фільтрат концентрували та очищали зворотно-фазовою препаративною ВЕРХ, застосовуючи градієнт ацетонітрил:вода (10:90 - 100:0) з 0,05% ТФОК як модифікатором, отримуючи 39 мг (56%) заголовної сполуки як білий твердий продукт. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,92 (d, 2H, J = 8,6 Гц), 7,68 (d, 2H, J = 8,6 Гц), 7,25 (d, 1H, J = 8,4 Гц), 6,59 (dd, 1H, J_a = 8,4 Гц, J_b = 2,4 Гц), 6,53 (d, 1H, J = 2,4 Гц), 4,96-4,83 (m, 1H), 4,20-4,10 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,84-3,76 (m, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,78-2,68 (m, 2H), 1,97-1,87 (m, 1H), 1,76-1,66 (m, 2H), 1,27-1,11 (m, 8H); PX-МС (IEP), m/z 462 (M+H).

Приклад 104: N-(2-Гідроксіетил)-4'-[({1-[3-(1-метилетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-піперидиніл}метил)окси]-4-біфенілсульфонамід



Заголовну сполуку (4 мг, 2%) отримували як білий твердий продукт з 4-({[2-гідроксіетил]аміно]сульфоніл)феніл]боронової кислоти (98 мг, 0,4 ммоль), 4-({[4'-бромфеніл]окси]метил}-1-[3'(1-метилетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]піперидину (отриманий, як у прикладі 24, Етап 1, 152 мг, 0,4 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (100 мг, 0,14 ммоль), 2М натрій карбонату (2 мл) та ДМЕ (2 мл) способом, подібним прикладу 21, Етап 3. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7-90 (d, 2H, J = 8,6 Гц), 7,68 (d, 2H, J = 8,4 Гц), 7,54 (d, 2H, J = 8,8 Гц), 6,98 (d, 2H, J = 8,8 Гц), 4,84 (t, 1H, J = 6,1 Гц), 4,26-4,16 (m, 2H), 3,89 (d, 2H, J = 6,2 Гц), 3,76-3,70 (m, 2H), 3,20-3,07 (m, 4H), 2,98-2,85 (m, 1H), 2,38-2,18 (m, 1H), 2,10-2,04 (m, 1H), 2,03-1,93 (m, 2H), 1,57-1,40 (m, 2H), 1,29 (d, 6H, J = 7,0 Гц); PX-МС (IEP), m/z 501 (M+H).

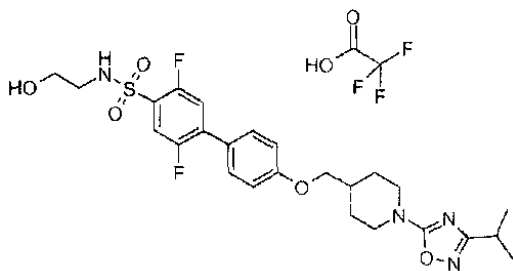
Приклад 105: N-(2-Гідроксіетил)-4-{5-[({1-[3-(1-метилетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-піперидиніл}метил)окси]-2-піридиніл}бензенсульфонамід



Етап 1: 2-Бром-5-[(1-[3-(1-метилетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-піперидиніл)метил]оксипіридин (1 г, 60%) отримували з {1-[3-(1-метилетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-піперидиніл}метанолу (отриманий, як у прикладі 20, Етап 3, 1 г, 4,4 ммоль), 6-бром-3-піридинолу (522 мг, 3 ммоль), Ph_3P (1,15 г, 4,4 ммоль), діізопропілазодикарбоксилату (0,866 мл, 4,4 ммоль), діізопропілазодикарбоксилату (0,866 мл, 4,4 ммоль), та ТГФ (15 мл) способом, подібним прикладу 1, Етап 2, та очищали зворотно-фазовою препаративною ВЕРХ, застосовуючи градієнт ацетонітрил:вода (30:70 - 100:0) з 0,05% ТФОК як модифікатором. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,04 (d, 1H, J = 3,1 Гц), 7,37 (d, 1H, J = 8,7 Гц), 7,08 (dd, 1H, J_a = 8,7 Гц, J_b = 3,2 Гц), 4,22 (d, 2H, J = 13,1 Гц), 3,85 (d, 2H, J = 6,3 Гц). 3,09 (m, 2H). 2,89 (m, 1H), 2,13-1,99 (m, 1H), 1,93 (d, 2H, J = 12,4 Гц), 1,54-1,35 (m, 2H), 1,28 (d, 6H, J = 6,9 Гц); PX-МС (IEP), m/z 381/383 (M+H).

Етап 2: Заголовну сполуку (30 мг, 15%) отримували як білуватий твердий продукт з (4-[[2-гідроксіетил)аміно]сульфоніл]феніл)боронової кислоти (98 мг, 0,4 ммоль), 2-бром-5-[[1-[3-(1-метилетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-піперидиніл]метил)окси]піридину (153 мг, 0,4 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (100 мг, 0,14 ммоль), 2М натрій карбонату (2 мл) та ДМЕ(4 мл) подібно прикладу 21, Етап 3, ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,39 (s, 1H), 8,07 (d, 2H, J = 8,2 Гц), 7,93 (d, 2H, J = 8,2 Гц), 7,72 (d, 1H, J = 8,6 Гц), 7,30 (d, 1H, J = 6,5 Гц), 5,07 (t, 1H, J = 5,8 Гц), 4,28-4,18 (m, 2H), 3,94 (d, 2H, J = 6,0 Гц), 3,73-3,65 (m, 2H), 3,17-3,04 (m, 4H), 2,96-2,80 (m, 1H), 2,06-1,92 (m, 3H), 1,57-1,40 (m, 2H), 1,28 (d, 6H, J = 6,9 Гц); PX-MC (IEP), m/z 502 (M+H).

Приклад 106: 2,5-Дифлуор-N-(2-гідрокіетил)-4'-[({1-[3-(1-метилетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-піперидиніл}метил)окси]-4-біфенілсульфонамід трифлуорацетат



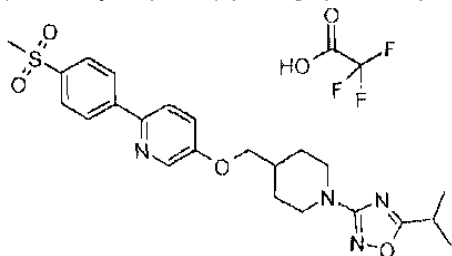
Етап 1: Розчин 4-бром-2,5-дифлуорбензенсульфонілхлориду (1,17 г. 4 ммоль) у дихлорметані (3 мл) додавали до розчину 2-аміноетанолу (0,36 мл, 6 ммоль) та триетиламіну (1,67 мл. 12 ммоль) у дихлорметані (12 мл) при температурі доквілля. Суміш перемішували при температурі доквілля протягом 1 години та концентрували. Сирий продукт очищали хроматографією на колонці з силікагелем, застосовуючи 0 - 10% MeOH/дихлорметан, отримуючи 884 мг (70%) 4-бром-2,5-дифлуор-N-(2-гідроксіетил)бензенсульфонамід як білий твердий продукт. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,67 (dd, 1H, J_a = 7,2 Гц, J_b = 6,0 Гц), 7,47 (dd, 1H, J_a = 8,7 Гц, J_b = 5,1 Гц), 5,39-5,14 (m, 1H), 3,78-3,64 (m, 2H), 3,26-3,10 (m, 2H), 1,73 (bs, 1H); PX-MS (IEP), m/z 314/316 (M-H).

Етап 2: н-бутиллітій (2,5М у гексанах, 0,56 мл, 1,4 ммоль) додавали краплями до розчину 4-
 35 {{{{4'-бромфеніл}окси}метил}-1-[3-(1-метилетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]}піперидину (отриманий, як
 у прикладі 24, Етап 1, 380 мг, 1 ммоль) у ТГФ (5 мл) при -78 °С. Суміш перемішували при -78 °С
 протягом 2 годин, тоді завантажували охолодженим розчином (-78 °С) триізопропілборату (0,46
 мл, 2 ммоль) у ТГФ (3 мл) при 78 °С. Реакційній суміші давали нагрітися до температури
 довкілля та перемішували при температурі довкілля протягом ночі. Реакційну суміш
 завантажували 1 Н НСІ (20 мл) та перемішували при температурі довкілля протягом 1 години.
 40 Суміш тоді екстрагували етером, та органічні екстракти сушили безводним магній сульфатом,
 фільтрували та фільтрат концентрували. Сирий продукт очищали хроматографією на колонці з
 силікагелем, застосовуючи 0 - 7% MeOH/дихлорметан, отримуючи 120 мг (35%) 4-{{{(1-[3-(1-
 метилетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-піперидиніл}метил)окси}феніл}боронової кислоти як білий
 твердий продукт. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7,82 (s, 2H), 7,69 (d, 2H, J = 8,8 Гц), 6,86 (d, 2H,
 45 J = 8,8 Гц). 4,04-3,92 (m, 2H), 3,85 (d, 2H, J = 6,4 Гц), 3,15-3,05 (m, 2H), 2,84-2,73 (m, 1H), 2,04-

1,94 (m, 1H), 1,88-1,78 (m, 2H). 1,37-1,22 (m, 2H), 1,16 (d, 6H, J = 6,9 Гц): PX-МС (ІЕР), m/z 346 (M+H).

Етап 3: Заголовну сполуку (20 мг, 19%) отримували як жовтий твердий продукт з {4-[(1-[3-(1-метилетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-піперидиніл)метил)окси]феніл}боронової кислоти (55 мг, 0,16 ммоль), 4-бром-2,5-дифлуор-N-(2-гідроксіетил)бензенсульфонамід (50 мг, 0,16 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (50 мг, 0,023 ммоль), 2М натрій карбонату (1 мл) та ДМЕ (2 мл) способом, подібним прикладу 1, Етап 1, та обробляли способом, подібним прикладу 9. Етап 3. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,66 (dd, 1H, J_a = 9,4 Гц, J_b = 5,9 Hz), 7,52-7,46 (m, 2H), 7,33-7,24 (m, 1H), 6,98 (d, 2H, J = 8,8 Гц), 5,20 (t, 1H, J = 6,1 Гц), 4,28-4,16 (m, 2H), 3,89 (d, 2H, J = 6,4 Гц), 3,80-3,74 (m, 2H), 3,26-3,18 (m, 2H), 3,19-3,07 (m, 2H), 2,98-2,84 (m, 1H), 2,11 (bs, 2H), 2,02-1,92 (m, 2H). 1,54-1,40 (m, 2H), 1,29 (d, 6H, J = 6,9 Гц); PX-МС (ІЕР), m/z 537 (M+H).

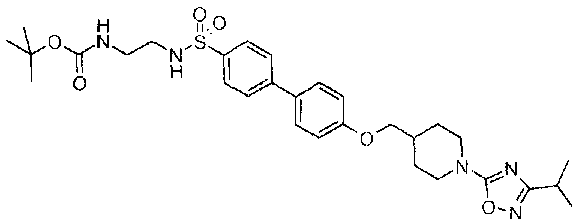
Приклад 107: 5-[(1-[5-(1-Метилетил)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]-4-піперидиніл)метил)окси]-2-[4-(метилсульфоніл)феніл]піридин трифлуорацетат



Етап 1: N-Гідрокси-4-[(6-[4-(метилсульфоніл)феніл]-3-піридиніл)окси]метил-1-піперидинкарбоксимідамід (35 мг, 29%) отримували з 2-[4-(метилсульфоніл)феніл]-5-[(4-піперидинілметил)окси]піридин дигідрохлориду (отриманий, як у прикладі 86. Етап 2, 113 мг, 0,3 ммоль, вміст HCl не визначено) способом, подібним прикладу 40. Етапи 1-2. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10,51 (s, 1H), 9,87 (s, 1H), 8,40 (d, 1H, J = 3,1 Гц), 8,29-8,20 (m, 2H), 8,09-7,91 (m, 4H), 7,51 (dd, 1H, J_a = 8,8 Гц, J_b = 2,9 Гц), 3,99 (d, 2H, J = 6,2 Гц), 3,83-3,71 (m, 2H), 3,21 (s, 3H), 3,10-2,94 (m, 2H), 2,12-2,02 (m, 1H), 1,87-1,74 (m, 2H), 1,37-1,20 (m, 2H); PX-МС (ІЕР), m/z 403 (M-H).

Етап 2: Суміш 2-метилпропанової кислоти (0,008 мл, 0,09 ммоль), TBUTU (29 мг, 0,09 ммоль), HOBT (2,7 мг, 0,02 ммоль) та N-етил-N-(1-метилетил)-2-пропанаміну (0,078 мл, 0,45 ммоль) у ДМФ (2 мл) перемішували при температурі доквілля протягом 5 хвилин. Суміш завантажували N-гідрокси-4-[(6-[4-(метилсульфоніл)феніл]-3-піридиніл)окси]метил-1-піперидинкарбоксимідамідом (35 мг, 0,09 ммоль) та перемішували при температурі доквілля протягом 1 години, тоді при 110 °C протягом 5 годин. Суміш охолоджували до температури доквілля, концентрували, та сирий продукт очищали зворотно-фазовою препаративною ВЕРХ, застосовуючи градієнт ацетонітрил:вода (0,5:99,5 - 90:10) з 0,05% ТФОК як модифікатором, отримуючи 6 мг (12%) заголовної сполуки як жовто-коричневий твердий продукт. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,49 (d, 1H, J = 2,8 Гц), 8,12-7,98 (m, 4H), 7,75 (d, 1H, J = 8,8 Гц), 7,40 (dd, 1H, J_a = 8,6 Гц, J_b = 2,4 Гц), 4,13-4,03 (m, 2H), 3,95 (d, 2H, J = 6,4 Гц), 3,08 (s, 3H), 3,00-2,88 (m, 2H), 2,15 (bs, 2H), 1,98-1,86 (m, 2H), 1,54-1,38 (m, 2H), 1,36-1,30 (m, 6H); PX-МС (ІЕР), m/z 457 (M+H).

Приклад 108: 1,1-Диметилетил {2-[(4'-[(1-[3-(1-метилетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-піперидиніл)метил)окси]-4-біфеніліл]сульфоніл)аміно]етил}карбамат



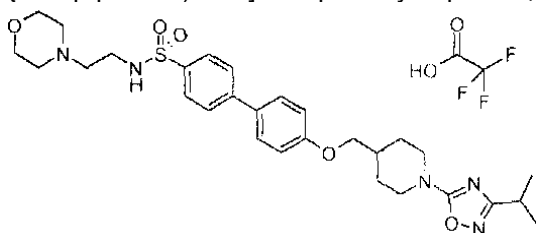
Етап 1: 4-Бромбензенсульфонілхлорид (256 мг, 1 ммоль) додавали краплями до розчину 1,1-диметилетил (2-аміноетил)карбамату (197 мг, 1 ммоль) та триетиламіну (0,42 мл, 3 ммоль) у дихлорметані (5 мл) при температурі доквілля. Суміш перемішували при температурі доквілля протягом ночі. Суміш тоді концентрували, та сирий продукт очищали хроматографією на колонці з силікагелем, застосовуючи 0 - 5% MeOH/дихлорметан, отримуючи 362 мг (96%) 1,1-диметилетил (2-[(4-бромфеніл)сульфоніл]аміно)етил)карбамату як білий твердий продукт. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,75-7,68 (m, 2H), 7,67-7,61 (m, 2H), 5,28 (bs, 1H), 4,78 (bs, 1H), 3,26-3,20 (m, 2H), 3,11-3,03 (m, 2H), 1,43 (s, 9H); PX-МС (ІЕР), m/z 379/381 (M+H).

Етап 2: 1,1-Диметилетил(2-[(4'-гідрокси-4-біфеніліл)сульфоніл]аміно)етил)карбамат (246 мг, 65%) отримували як білуватий твердий продукт з (4-гідроксифеніл)боронової кислоти (132 мг,

0,96 ммоль), 1,1-диметилетил (2-[[[4-бромфеніл)сульфоніл]аміно]етил)карбамату (362 мг, 0,96 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (100 мг, 0,14 ммоль). 2 М натрій карбонату (2 мл) та ДМЕ (4 мл) способом, подібним прикладу 21, Етап 3, та обробляли способом, подібним прикладу 9, Етап 3. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 9,70 (s, 1H), 7,75 (s, 4H), 7,61 (t, 1H, $J = 5,9$ Гц), 7,54 (d, 2H, $J = 8,6$ Гц), 6,84 (d, 2H, $J = 8,6$ Гц), 6,76 (t, 1H, $J = 5,6$ Гц), 2,97-2,89 (m, 2H), 2,76-2,68 (m, 2H), 1,30 (s, 9H): PX-МС (IEP), m/z 391 (M-H).

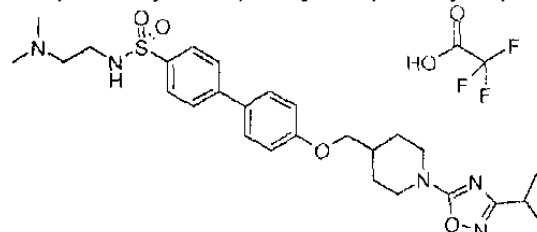
Етап 3: Заголовну сполуку (169 мг, 45%) отримували як білий твердий продукт з 1,1-диметилетил (2-[[[4'-гідрокси-4-біфенілil)сульфоніл]аміно]етил)карбамату (246 мг, 0,63 ммоль), {1-[3-(1-метилетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-піперидиніл}метанолу (отриманий, як у прикладі 20, Етап 3, 214 мг, 0,95 ммоль) та Ph_3P (249 мг, 0,95 ммоль) у ТГФ (5 мл), а потім діізопропілазодикарбоксилату (0,187 мл, 0,95 ммоль) способом, подібним прикладу 1, Етап 2, ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 7,84-7,72 (m, 4H), 7,70-7,60 (m, 3H), 7,03 (d, 2H, $J = 8,8$ Гц), 6,76 (t, 1H, $J = 5,4$ Гц), 4,03-3,91 (m, 2H), 3,90 (d, 2H, $J = 6,4$ Гц), 3,15-3,05 (m, 2H), 2,98-2,88 (m, 2H), 2,83-2,67 (m, 3H), 2,06-1,94 (m, 1H), 1,89-1,79 (m, 2H), 1,38-1,24 (m, 11H), 1,14 (d, 6H, $J = 7,0$ Гц); PX-МС (IEP), m/z 600 (M+H).

Приклад 109: 4'-[[{1-[3-(1-Метилетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4- піперидиніл}метил)окси]-N-[2-{4-морфолініл)етил]-4-біфенілсульфонамід трифлуорацетат



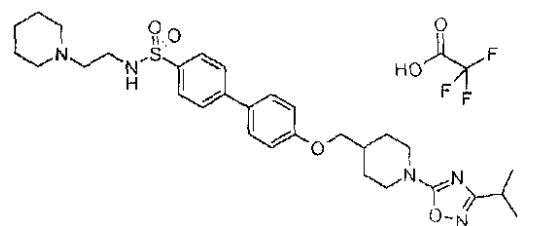
Заголовну сполуку (146 мг, 21%) отримували з 2-(4-морфолініл)етиламіну (0,13 мл, 1 ммоль) способом, подібним прикладу 108, Етапи 1-3. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,86 (d, 2H, $J = 8,6$ Гц), 7,65 (d, 2H, $J = 8,6$ Гц), 7,51 (d, 2H, $J = 8,8$ Гц), 7,02 (bs, 1H), 6,96 (d, 2H, $J = 8,8$ Гц), 4,26-4,14 (m, 2H), 4,04-3,94 (m, 4H), 3,87 (d, 2H, $J = 6,2$ Гц), 3,67-3,57 (m, 2H), 3,45-3,35 (m, 2H), 3,30-3,22 (m, 2H), 3,17-3,05 (m, 2H), 3,02-2,82 (m, 3H), 2,12-2,02 (m, 1H), 2,00-1,90 (m, 2H), 1,52-1,39 (m, 2H), 1,27 (d, 6H, $J = 7,0$ Гц); PX-МС (IEP), m/z 570 (M+H).

Приклад 110: N-[2-(Диметиламіно)етил]-4'-[[{1-[3-(1-метилетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-піперидиніл}метил)окси]-4-біфенілсульфонамід трифлуорацетат



Заголовну сполуку (116 мг, 18%) отримували з N,N-диметил-1,2-етандіаміну (0,11 мл, 1 ммоль) способом, подібним прикладу 108, Етапи 1-3. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,87 (d, 2H, $J = 8,4$ Гц), 7,65 (d, 2H, $J = 8,6$ Гц), 7,51 (d, 2H, $J = 8,8$ Гц), 7,16 (bs, 1H), 6,96 (d, 2H, $J = 8,8$ Гц), 4,26-4,14 (m, 2H), 3,87 (d, 2H, $J = 6,2$ Гц), 3,40-3,25 (m, 4H), 3,15-3,05 (m, 2H), 2,91 (s, 6H), 2,89 (m, 1H), 2,12-2,01 (m, 1H), 2,00-1,90 (m, 2H), 1,53-1,39 (m, 2H), 1,27 (d, 6H, $J = 7,0$ Гц); PX-МС (IEP), m/z 528 (M+H).

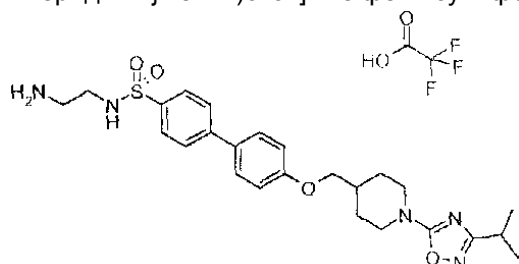
Приклад 111: 4'-[[{1-[3-(1-Метилетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4- піперидиніл}метил)окси]-N-[2-(1-піперидиніл)етил]-4-біфенілсульфонамід трифлуорацетат



Заголовну сполуку (68 мг, 10%) отримували з 2-(1-піперидиніл)етиламіну (0,143 мл, 1 ммоль) способом, подібним прикладу 108, Етапи 1-3. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,86 (d, 2H, $J = 8,4$ Гц), 7,64 (d, 2H, $J = 8,6$ Гц), 7,51 (d, 2H, $J = 8,8$ Гц), 7,06 (bs, 1H), 6,96 (d, 2H, $J = 8,8$ Гц), 4,25-4,15 (m, 2H), 3,87 (d, 2H, $J = 6,2$ Гц), 3,75-3,65 (m, 2H), 3,40-3,33 (m, 2H), 3,28-3,18 (m, 2H), 3,17-3,05 (m,

2H), 2,94-2,85 (m, 1H), 2,80-2,65 (m, 2H), 2,12-2,01 (m, 1H), 2,00-1,80 (m, 7H). 1,54-1,37 (m, 3H), 1,27(d, 6H, J = 7,0 Гц): РХ-МС (ІЕР), m/z 568 (M+H).

Приклад 112: N-(2-аміноетил)-4'-[({1-[3-(1-метилетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-піперидиніл}метил)окси]-4-біфенілсульфонамід трифлуорацетат



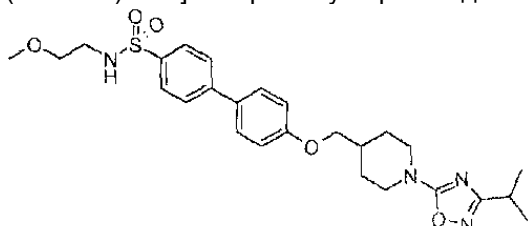
5

Суміш 1,1-диметилетил {2-[({44({1-[3-(1-метилетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-N-піперидиніл}метил)окси]-4-біфеніл)сульфоніл)аміно]етил}карбамату (Приклад 108, 160 мг, 0,27 ммоль) та ТФОК (0,3 мл) у дихлорметані (3 мл) перемішували при температурі доквілля протягом 1 години. Сирий продукт концентрували та очищали зворотно-фазовою препаративною ВЕРХ, застосовуючи градієнт ацетонітрил:вода (0,5:99,5 - 90:10) з 0,05% ТФОК як модифікатором, отримуючи 123 мг (91%) заголовної сполуки як білий твердий продукт. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,09 (bs, 2H). 7,86 (d, 2H, J = 8,2 Гц). 7,60 (d, 2H, J = 8,2 Гц), 7,46 (d, 2H, J = 8,8 Гц), 7,33 (bs, 1H), 6,92 (d, 2H, J = 8,8 Гц), 4,24-4,14 (m, 2H), 3,84 (d, 2H, J = 6,2 Гц), 3,27 (bs, 4H), 3,14-3,04 (m, 2H), 2,94-2,81 (m, 1H), 2,10-2,00 (m, 1H), 1,98-1,88 (m, 2H), 1,51-1,37 (m, 2H), 1,27 (d, 6H, J = 7,0 Гц); РХ-МС(ІЕР), m/z 500 (M+H).

10

15

Приклад 113: 4'-[({1-[3-(1-Метилетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-піперидиніл}метил)окси]-N-[2-(метокси)етил]-4-біфенілсульфонамід

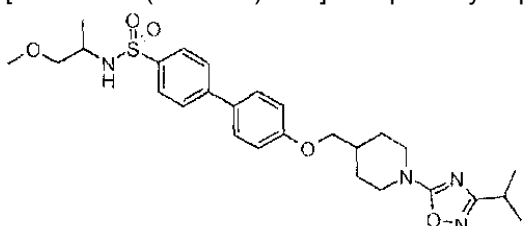


Заголовну сполуку (124 мг, 24%) отримували з 2-(метокси)етиламіну (0,087 мл, 1 ммоль) способом, подібним прикладу 108. Етапи 1-3. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,87 (d, 2H, J = 8,6 Гц), 7,65 (a. 2H, J = 8,8 Гц), 7,52 (d, 2H, J = 8,8 Гц). 6,96 (d, 2H, J = 8,8 Гц), 4,83 (t, 1H, J = 6,0 Гц), 4,25-4,15 (m, 2H), 3,87 (d, 2H, J = 6,4 Гц), 3,45-3,37 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,17-3,04 (m, 4H), 2,93-2,81 (m, 1H), 2,12-2,01 (m, 1H), 2,00-1,90 (m, 2H), 1,53-1,38 (m, 2H), 1,27 (d, 6H, J = 7,0 Гц); РХ-МС (ІЕР), m/z 515 (M+H).

20

25

Приклад 114: (±)-4'-[({1-[3-(1-Метилетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-піперидиніл}метил)окси]-N-[1-метил-2-(метокси)етил]-4-біфенілсульфонамід

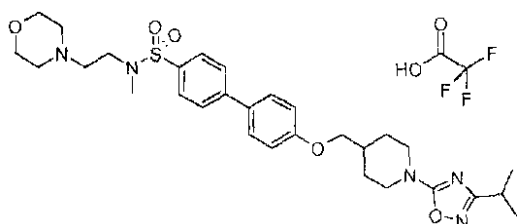


Заголовну сполуку (149 мг, 28%) отримували з (±)-1-(метокси)-2-пропіламіну (0,105 мл, 1 ммоль) способом, подібним прикладу 108, Етапи 1-3. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,88 (d, 2H, J = 8,6 Гц), 7,64 (d, 2H, J = 8,6 Гц), 7,53 (d, 2H, J = 8,8 Гц). 6,96 (d, 2H, J = 9,0 Гц), 4,84 (d, 1H, J = 6,8 Гц), 4,24-4,14 (m, 2H), 3,87 (d, 2H, J = 6,2 Гц), 3,52-3,41 (m, 1H), 3,22-3,18 (m, 5H), 3,16-3,04 (m, 2H), 2,93-2,83 (m, 1H), 2,12-2,01 (m, 1H), 2,00-1,90 (m, 2H), 1,53-1,38 (m, 2H), 1,27 (d, 6H, J = 7,0 Гц). 1,11 (d, 3H, J = 6,8 Гц); РХ-МС (ІЕР), m/z 529 (M+H).

30

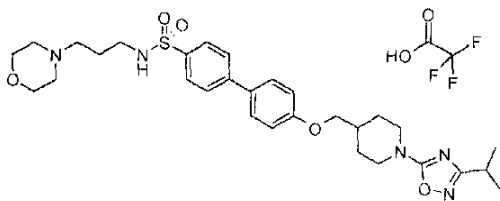
Приклад 115: N-Метил-4'-[({1-[3-(1-метилетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-піперидиніл}метил)окси]-N-[2-(4-морфолініл)етил]-4-біфенілсульфонамід трифлуорацетат

35



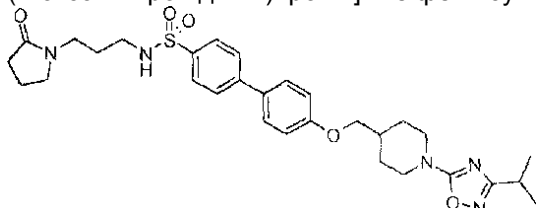
Йодметан (0,004 мл, 0,07 ммоль) додавали до розчину 4'-[({1-[3-(1-метилетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-піперидиніл}метил)окси]-N-[2-(4-морфолініл)етил]-4-біфенілсульфонамід трифлуорацетату (Приклад 109, 46 мг, 0,07 ммоль) та КОН (12 мг, 0,21 ммоль) у EtOH (1 мл) при температурі доквілля. Суміш перемішували при температурі доквілля протягом ночі. Суміш завантажували ще йодметаном (0,006 мл, 0,11 ммоль), та перемішували при температурі доквілля протягом ночі. Суміш завантажували ще йодметаном (0,006 мл, 0,11 ммоль) та перемішували при температурі доквілля протягом ночі. Суміш гасили MeOH та концентрували. Сирий продукт очищали зворотно-фазовою препаративною ВЕРХ, застосовуючи градієнт ацетонітрил:вода (0,5:99,5 - 90:10) з 0,05% ТФОК як модифікатором, отримуючи 19 мг (39%) заголовної сполуки як білий твердий продукт. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,80-7,75 (m, 2H), 7,71-7,66 (m, 2H), 7,52 (d, 2H, J = 8,8 Гц), 6,97 (d, 2H, J = 8,8 Гц), 4,25 4,15 (m, 2H), 4,07-3,83 (m, 6H), 3,78-3,55 (m, 3H), 3,51-3,32 (m, 4H), 3,17-2,97 (m, 3H), 2,95-2,85 (m, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,14-2,02 (m, 1H), 2,01-1,91 (m, 2H), 1,54-1,39 (m, 2H), 1,27 (d, 6H, J = 7,0 Гц); PX-МС (IEP), m/z 584 (M+H).

Приклад 116: 4'-[({1-[3-(1-Метилетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4- піперидиніл}метил)окси]-N-[3-(4-морфолініл)пропіл]-4-біфенілсульфонамід Трифлуорацетат



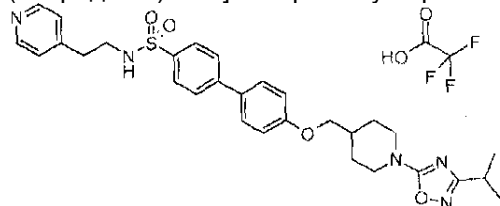
Заголовну сполуку (87 мг, 12%) отримували з 3-(4-морфолініл)-1-пропіламіну (0,146 мл, 1 ммоль) способом, подібним прикладу 108, Етапи 1-3. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,83 (d, 2H, J = 8,4 Гц), 7,64 (d, 2H, J = 8,6 Гц), 7,51 (d, 2H, J = 8,8 Гц), 6,95 (d, 2H, J = 8,8 Гц), 6,19 (bs, 1H), 4,24-4,14 (m, 2H), 4,03-3,79 (m, 6H), 3,60-3,50 (m, 2H), 3,29-3,19 (m, 2H), 3,18-3,08 (m, 2H), 3,03 (t, 2H, J = 6,0 Гц), 2,96-2,81 (m, 3H), 2,13-1,85 (m, 5H), 1,55-1,37 (m, 2H), 1,27 (d, 6H, J = 7,0 Гц); PX-МС (IEP), m/z 584 (M+H).

Приклад 117: 4'-[({1-[3-(1-Метилетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-піперидиніл}метил)окси]-N-[3-(2-оксо-1-піролідиніл)пропіл]-4-біфенілсульфонамід



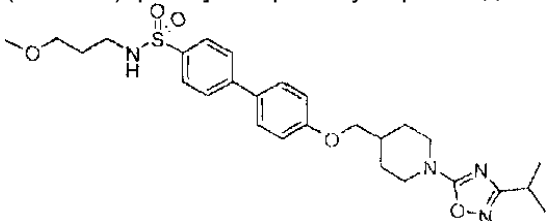
Заголовну сполуку (116 мг, 20%) отримували з 1-(3-амінопропіл)-2-піролідинону (142 мг, 1 ммоль) способом, подібним прикладу 108. Етапи 1-3. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,88 (d, 2H, J = 8,6 Гц), 7,63 (d, 2H, J = 8,8 Гц), 7,52 (d, 2H, J = 9,0 Гц), 6,96 (d, 2H, J = 8,8 Гц), 5,94 (t, 1H, J = 6,6 Гц), 4,27-4,17 (m, 2H), 3,87 (d, 2H, J = 6,4 Гц), 3,40-3,26 (m, 4H), 3,16-3,04 (m, 2H), 2,95-2,82 (m, 3H), 2,32 (t, 2H, J = 8,2 Гц), 2,14-2,02 (m, 1H), 2,00-1,89 (m, 4H), 1,77-1,63 (m, 2H), 1,54-1,36 (m, 2H), 1,28 (d, 6H, J = 7,0 Гц); PX-МС (IEP), m/z 582 (M+H).

Приклад 118: 4'-[({1-[3-(1-Метилетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-піперидиніл}метил)окси]-N-[2-(4-піридиніл)етил]-4-біфенілсульфонамід



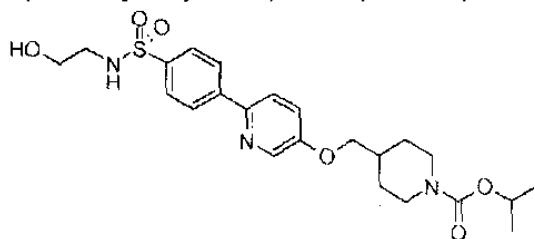
Заголовну сполуку (82 мг, 12%) отримували з 2-(4-піридиніл)етиламін (122 мг, 1 ммоль) способом, подібним прикладу 108. Етапи 1-3. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,84 (d, 2H, J = 8,2 Гц), 7,69-7,60 (m, 5H), 7,53 (d, 2H, J = 8,6 Гц), 6,97 (d, 2H, J = 8,6 Гц), 5,46 (bs, 1H), 4,25-4,15 (m, 2H), 3,87 (d, 2H, J = 6,2 Гц), 3,37 (bs, 2H), 3,17-3,04 (m, 5H), 2,93-2,80 (m, 1H), 2,14-2,01 (m, 1H), 2,00-1,90 (m, 2H), 1,54-1,37 (m, 2H), 1,27 (d, 6H, J = 7,0 Гц); PX-МС (ІЕР), m/z 562 (M+H).

Приклад 119: 4'-[({1-[3-(1-Метилетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-піперидиніл}метил)окси]-N-[3-(метокси)пропіл]-4-біфенілсульфонамід



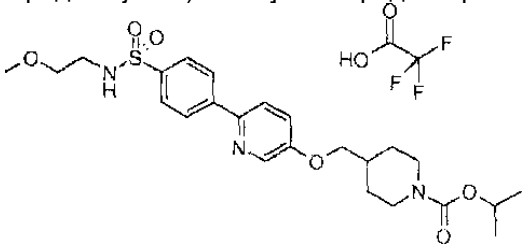
Заголовну сполуку (200 мг, 38%) отримували з 3-(метокси)-1-пропіламіну (89 мг, 1 ммоль) способом, подібним прикладу 108, Етапи 1-3. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,87 (d, 2H, J = 8,6 Гц), 7,65 (d, 2H, J = 8,6 Гц), 7,53 (d, 2H, J = 8,8 Гц), 6,96 (d, 2H, J = 8,8 Гц), 5,08 (t, 1H, J = 5,8 Гц), 4,28-4,18 (m, 2H), 3,87 (d, 2H, J = 6,4 Гц), 3,44-3,36 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,17-3,04 (m, 4H), 2,95-2,82 (m, 1H), 2,14-2,00 (m, 1H), 2,01-1,91 (m, 2H), 1,75-1,67 (m, 2H), 1,55-1,40 (m, 2H), 1,28 (d, 6H, J = 7,0 Гц); PX-МС (ІЕР), m/z 529 (M+H).

Приклад 120: 1-Метилетил 4-({[6-(4-({[2-гідроксіетил)аміно]сульфоніл}феніл)-3-піридиніл]окси}метил)-1-піперидинкарбоксилат



Заголовну сполуку (70 мг, 27%) отримували як білий твердий продукт з 4-({[2-гідроксіетил)аміно]сульфоніл}феніл)боронової кислоти (130 мг, 0,55 ммоль), 1-метилетил 4-({[6-бром-3-піридиніл]окси}метил)-1-піперидинкарбоксилату (отриманий, як у прикладі 81, Етап 1, 197 мг, 0,55 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (100 мг, 0,14 ммоль), 2 М натрій карбонату (2 мл) та ДМЕ (4 мл) способом, подібним прикладу 21. Етап 3. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,36 (d, 1H, J = 2,9 Гц), 8,05 (d, 2H, J = 8,6 Гц), 7,91 (d, 2H, J = 8,6 Гц), 7,69 (d, 1H, J = 8,8 Гц), 7,26 (dd, 1H, J = 8,8 Гц, J = 2,9 Гц), 5,11 (t, 1H, J = 6,0 Гц), 4,96-4,83 (m, 1H), 4,20 (bs, 2H), 3,89 (d, 2H, J = 6,2 Гц), 3,70-3,61 (m, 2H), 3,13-2,99 (m, 2H), 2,83-2,70 (m, 2H), 2,07-1,92 (m, 1H), 1,89-1,79 (m, 2H), 1,70 (bs, 1H), 1,37-1,17 (m, 8H); PX-МС (ІЕР), m/z 478 (M+H).

Приклад 121: 1-Метилетил 4-({[6-[4-({[2-(метокси)етил]аміно]сульфоніл}феніл)-3-піридиніл]окси}метил)-1-піперидинкарбоксилат трифлуорацетат



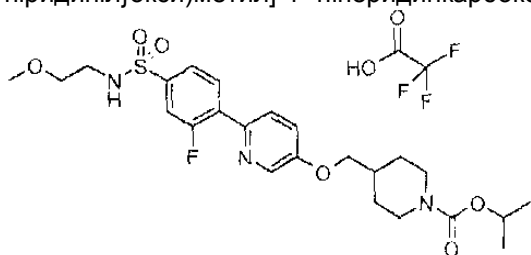
Етап 1: 4-Бром-N-[2-(метокси)етил]бензенсульфонамід (512 мг, 87%) отримували як білий твердий продукт з 4-бромбензенсульфонілхлориду (511 мг, 2 ммоль), 2-(метокси)етиламіну (0,174 мл, 2 ммоль) та триетиламіну (0,836 мл, 6 ммоль) у дихлорметані (10 мл) способом, подібним прикладу 108, Етап 1. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,77-7,67 (m, 2H), 7,66-7,59 (m, 2H), 4,86 (t, 1H, J = 5,7 Гц), 3,45-3,34 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,14-3,04 (m, 2H); PX-МС (ІЕР), m/z 294/296 (M+H).

Етап 2: н-бутиллітій (2,5М у гексанах, 8,36 мл, 20,89 ммоль) додавали краплями до розчину 4-бром-N-[2-(метокси)етил]бензенсульфонамід (0,5 г, 1,72 ммоль) та триізопропілборату (4,8 мл, 20,89 ммоль) у ТГФ (15 мл) при -78 °С. Суміш перемішували при -78;С протягом 3 годин та давали нагрітися до температури доквілля, перемішували при температурі доквілля протягом ночі. Суміш гасили водою (5 мл) та концентрували. Сирий продукт очищали хроматографією на

колонці з силікагелем, застосовуючи 0 - 30% 2М NH₃ у MeOH/дихлорметані, отримуючи 400 мг (89%) [4-({[2-(метокси)етил]аміно}сульфоніл)феніл]боронової кислоти як білий твердий продукт. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,06-7,28 (m, 4H), 3,25-3,19 (m, 2H), 3,16-3,06 (m, 3H), 2,88-2,74 (m, 2H); PX-МС (ІЕР), m/z 258 (M-H).

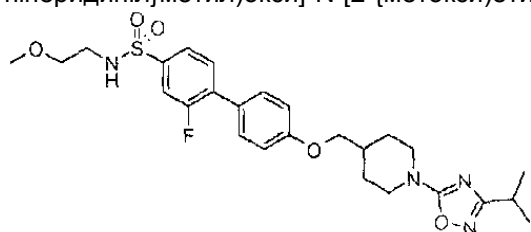
5 Етап 3: Заголовну сполуку (138 мг, 30%) отримували як білий твердий продукт з [4-({[2-(метокси)етил]аміно}сульфоніл)феніл]боронової кислоти (200 мг, 0,77 ммоль), 1-метилетил 4-{{[6-бром-3-піридиніл]окси]метил}-1-піперидинкарбоксилату (приклад 81, Етап 1, 276 мг, 0,77 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (100 мг, 0,14 ммоль), 2М натрій карбонату (2 мл) та ДМЕ (4 мл) способом, подібним прикладу 21, Етап 3. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,49 (d, 1H, J = 2,8 Гц), 7,99 (d, 2H, J = 8,5 Гц), 7,93 (d, 2H, J = 8,4 Гц), 7,73 (d, 1H, J = 8,8 Гц), 7,40 (dd, 1H, J_a = 8,7 Гц, J_b = 2,8 Гц), 4,96-4,84 (m, 2H), 4,21 (bs, 2H), 3,92 (d, 2H, J = 6,2 Гц), 3,41-3,34 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,19-3,09 (m, 2H), 2,84-2,72 (m, 2H), 2,10-1,92 (m, 1H), 1,88-1,78 (m, 2H), 1,39-1,17 (m, 8H); PX-МС (ІЕР), m/z 492 (M+H).

15 Приклад 122: 1-Метилетил 4-{{[6-[2-флуор-4-({[2-(метокси)етил]аміно}сульфоніл)феніл]-3-піридиніл]окси]метил}-1- піперидинкарбоксилат трифлуорацетат



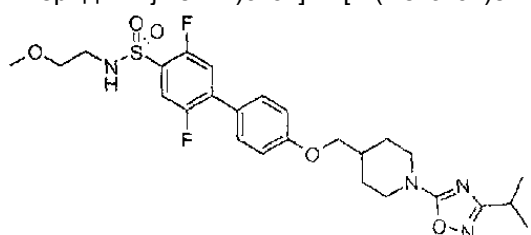
20 Заголовну сполуку (78 мг, 6%) отримували з 4-бром-3-флуорбензенсульфонілхлориду (0,296 мл, 2 ммоль) та 2-(метокси)етиламіну (0,174 мл, 2 ммоль) способом, подібним прикладу 121, Етапи 1-3. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,45(d, 1H, J = 2,8 Гц), 8,10-8,00 (m, 1H), 7,77 (dd, 1H, J_a = 8,9 Гц, J_b = 1,9 Гц), 7,70 (dd, 1H, J_a = 8,2 Гц, J_b = 1,7 Гц), 7,64 (dd, 1H, J_a = 10,4 Гц, J_b = 1,7 Гц), 7,32 (dd, 1H, J_a = 8,8 Гц, J_b = 2,9 Гц), 5,10 (t, 1H, J = 5,8 Гц), 4,96-4,82 (m, 1H), 4,20 (bs, 2H), 3,90 (d, 2H, J = 6,4 Гц), 3,43-3,35 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,19-3,09 (m, 2H), 2,82-2,72 (m, 2H), 2,07-1,93 (m, 1H), 1,88-1,78 (m, 2H), 1,39-1,16 (m, 8H); PX-МС (ІЕР), m/z 510 (M+H).

25 Приклад 123: 2-Флуор-4'-[{{1-[3-(1-метилетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-піперидиніл]метил)окси]-N-[2-{метокси}етил]-4-біфенілсульфонамід



30 Заголовну сполуку (11 мг, 2%) отримували з 4-бром-3-флуорбензенсульфонілхлориду (0,148 мл, 1 ммоль) та 2-(метокси)етиламіну (0,087 мл, 1 ммоль) способом, подібним прикладу 108, Етапи 1-3. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,63-7,49 (m, 3H), 7,44 (dd, 2H, J_b = 8,6 Гц, J_c = 1,7 Гц), 6,92 (d, 2H, J = 8,8 Гц), 4,19-4,09 (m, 2H), 3,50 (t, 2H, J = 5,4 Гц), 3,31 (t, 2H, J = 5,4 Гц), 3,26 (s, 3H), 3,10-3,00 (m, 4H), 2,96-2,83 (m, 1H), 2,03-1,90 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,34-1,20 (m, 8H); PX-МС (ІЕР), m/z 533 (M+H).

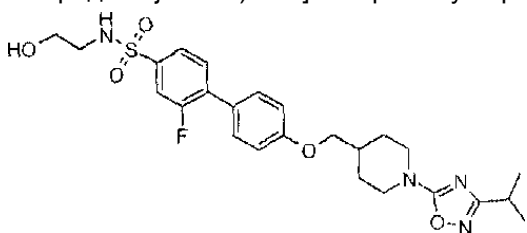
Приклад 124: 2,5-Дифлуор-4'-[{{1-[3-(1-метилетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-піперидиніл]метил)окси]-N-[2-(метокси)етил]-4-біфенілсульфонамід



35 Заголовну сполуку (60 мг, 11%) отримували з 4-бром-2,5-дифлуорбензен сульфонілхлориду (292 мг, 1 ммоль) та 2-(метокси)етиламіну (0,087 мл, 1 ммоль) способом, подібним прикладу 108, Етапи 1-3. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,63 (dd, 1H, J_a = 9,6 Гц, J_b = 5,8 Гц), 7,46-7,38 (m, 2H), 7,26-7,19 (m, 1H), 6,92 (d, 2H, J = 8,8 Гц), 4,20-4,10 (m, 2H), 3,47 (t, 2H, J = 5,0 Гц), 3,40 (t, 2H, J = 5,1 Гц), 3,25-3,18 (m, 5H), 3,10-2,98 (m, 2H), 2,96-2,84 (m, 1H), 2,03-1,89 (m, 1H), 1,88-1,78 (m,

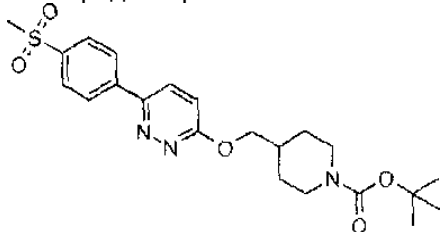
2H), 1,35-1,20 (m, 8H); PX-МС (ІЕР), m/z 551 (M+H).

Приклад 125: 2-Флуор-N-(2-гідроксіетил)-4'-[({1-[3-(1-метилетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-піперидиніл}метил)окси]-4-біфенілсульфонамід



Заголовну сполуку (25 мг, 5%) отримували з 4-бром-3-флуорбензенсульфонілхлориду (0,148 мл 1 ммоль) та 2-аміноетанолу (0,06 мл, 1 ммоль) способом, подібним прикладу 106, Етапи 1-3. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,70-7,59 (m, 2H), 7,57-7,51 (m, 1H), 7,48 (dd, 2H, J_a = 8,7 Гц, J_b = 1,6 Гц), 6,96 (d, 2H, J = 9,0 Гц), 5,04 (t, 1H, J = 5,0 Гц), 4,24-4,14 (m, 2H), 3,87 (d, 2H, J = 6,2 Гц), 3,77-3,70 (m, 2H), 3,44-3,36 (m, 1H), 3,20-3,07 (m, 4H), 2,96-2,84 (m, 1H), 2,14-2,01 (m, 1H), 2,01-1,91 (m, 2H), 1,53-1,39 (m, 2H), 1,27 (d, 6H, J = 7,0 Гц); PX-МС (ІЕР), m/z 519 (M+H).

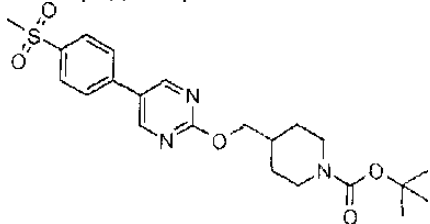
Приклад 126: 1,1-Диметилетил 4-[(6-[4-(метилсульфоніл)феніл]-3-піридазиніл)окси]метил]-1-піперидинкарбоксилат



Етап 1; Розчин N-Вос-4-піперидинметанолу (1,0 г, 4,50 ммоль) додавали краплями до суспензії NaH (60% у мінеральній оливі, 0,27 г, 6,76 ммоль) у ДМСО (2 мл). Суміш перемішували при температурі доквілля протягом 1 години, тоді 30 хвилин при 50 °С. Суміш охолоджували до температури доквілля та розчин 3,6-дихлорпіридазину (0,73 г, 4,73 ммоль) у ДМСО (4 мл) додавали краплями, та реакційну суміш перемішували при температурі доквілля протягом ночі, виливали у воду, тоді екстрагували EtOAc, промивали водою та розсоллом, сушили безводним натрій сульфатом, фільтрували та фільтрат концентрували, отримуючи сирий продукт як темно-коричневу червонувату оливу. Сирий продукт очищали хроматографією на колонці з силікагелем ISCO елювали EtOAc:гексан градієнт (0 - 30%), отримуючи 0,85 г (56%) 1,1-диметилетил 4-[(6-[4-(метилсульфоніл)феніл]-3-піридазиніл)окси]метил]-1-піперидинкарбоксилат як білий твердий продукт. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,36 (d, 1H, J = 9,0 Гц), 6,94 (d, 1H, J = 9,1 Гц), 4,34 (d, 2H, J = 6,6 Гц), 4,20-4,10 (m, 2H), 2,80-2,65 (m, 2H), 2,10-1,95 (m, 1H), 1,85-1,70 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,35-1,20 (m, 2H); PX-МС (ІЕР), m/z 328 (M+H).

Етап 2: Заголовну сполуку (0,22 г, 40%) отримували як білий твердий продукт з [4-(метилсульфоніл)феніл]боронової кислоти (0,30 г, 1,46 ммоль), 1,1-диметилетил 4-[(6-хлор-3-піридазиніл)окси]метил]-1-піперидинкарбоксилату (0,40 г, 1,22 ммоль), 2 М натрій карбонату (7 мл) та Pd(PPh₃)₄ (15 мг, 0,01 ммоль) у ДМЕ (7 мл) способом, подібним прикладу 1, Етап 1. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,25 (d, 2H, J = 8,3 Гц), 8,16 (d, 1H, J = 8,3 Гц), 8,09 (d, 2H, J = 8,3 Гц), 7,30 (d, 1H, J = 8,3 Гц), 4,42 (d, 2H, J = 6,3 Гц), 4,15-4,05 (m, 2H), 3,17 (s, 3H), 2,90-2,75 (m, 2H), 2,20-2,05 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,35-1,25 (m, 2H); PX-МС (ІЕР), m/z 448 (M+H).

Приклад 127: 1,1-Диметилетил 4-[(5-[4-(метилсульфоніл)феніл]-2-піримідиніл)окси]метил]-1-піперидинкарбоксилат

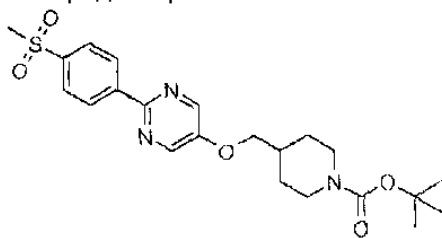


Етап 1: Розчин N-Вос-4-піперидинметанолу (1,0 г, 4,50 ммоль) у ДМСО (2 мл) додавали краплями до суспензії NaH (60% у мінеральній оливі, 0,27 г, 6,76 ммоль) у ДМСО (4 мл). Суміш перемішували при температурі доквілля протягом 1 години, тоді 30 хвилин при 50 °С. Охолоджували до температури доквілля, додавали краплями розчин 5-бром-2-йодпіримідину (1,38 г, 4,73 ммоль) у ДМСО (4 мл), та реакційну суміш перемішували при температурі доквілля

протягом ночі, тоді гріли при 100 °С протягом 5 годин. Охолоджували до температури доквілля, суміш виливали у воду, екстрагували EtOAc. Органічний екстракт промивали водою та розсоллом, сушили безводним натрій сульфатом, фільтрували та фільтрат концентрували, отримуючи сирий продукт як темно-коричневу оливу. Сирий продукт очищали хроматографією на колонці з силікагелем ISCO елювали EtOAc:гексан з градієнтом (гексан до 15% EtOAc), отримуючи 0,455 г (28%) 1,1-диметилетил 4-[(5-бром-2-піримідиніл)окси]метил-1-піперидинкарбоксилат як білий твердий продукт. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,51 (s, 2H), 4,20-4,10 (m, 4H), 2,80-2,65 (m, 2H). 2,05-1,95 (m, 1H), 1,90-1,75 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,35-1,20 (m, 2H); PX-МС (IEP), m/z 372/374 (M+H).

Етап 2: Заголовну сполуку (0,51 г, 94%) отримували як білий твердий продукт з [4-(метилсульфоніл)феніл]боронової кислоти (0,30 г, 1,45 ммоль), 1,1-диметилетил 4-[(5-бром-2-піримідиніл)окси]метил-1-піперидинкарбоксилату (0,45 г, 1,21 ммоль), 2M Na₂CO₃ (7 мл) та Pd(PPh₃)M15 мг, 0,013 ммоль) у ДМЕ (7 мл) способом, подібним прикладу 1, Етап 1. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,92 (s, 2H), 8,06 (d, 2H, J = 8,3 Гц), 7,92 (d, 2H, J = 8,5 Гц), 4,33 (d, 2H, J = 6,6 Гц), 4,20-4,10 (m, 2H), 3,15 (s, 3H). 2,90-2,70 (m, 2H), 2,15-2,00 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 2H). 1,45 (s, 9H). 1,35-1,25 (m, 2H); PX-МС (IEP), m/z 448 (M + H).

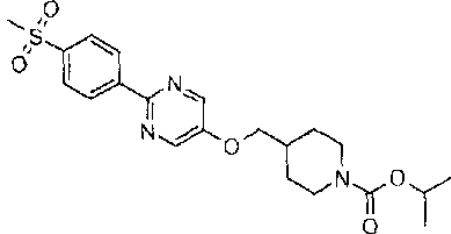
Приклад 128: 1,1-Диметилетил 4-[(2-[4-(метилсульфоніл)феніл]-5-піримідиніл)окси]метил-1-піперидинкарбоксилат



Етап 1: 1,1-Диметилетил 4-[(2-(4-бромфеніл)-5-піримідиніл)окси]метил-1-піперидинкарбоксилат отримували (0,387 г, 76%) як білий твердий продукт з 2-(4-бромфеніл)-піримідин-5-олу (0,30 г, 1,19 ммоль), N-Вос-4-піперидинметанолу (0,27 г, 1,19 ммоль) та Ph₃P (0,32 г, 1,19 ммоль) у ТГФ (8 мл), а потім діізопропілазодикарбоксилату (0,26 г, 94%, 1,19 ммоль) у ТГФ (3 мл) способом, подібним прикладу 1, Етап 2. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,44 (s, 2H), 8,22 (d, 2H, J = 8,3 Гц), 7,59 (d, 2H, J = 8,3 Гц), 4,25-4,10 (m, 2H), 3,94 (d, 2H, J = 6,1 Гц), 2,85-2,70 (m, 2H), 2,10-1,95 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,46 (s, 9H). 1,35-1,20 (m, 2H); PX-МС (IEP), m/z 448/450 (M+H).

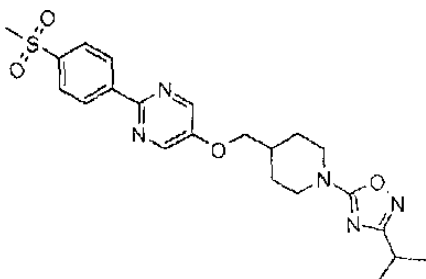
Етап 2: Заголовну сполуку (0,12 г, 31%) отримували як білий твердий продукт з 1,1-диметилетил 4-[(2-(4-бромфеніл)-5-піримідиніл)окси]метил-1-піперидинкарбоксилату (0,385 г, 0,86 ммоль), натрій метансульфінату (0,16 г, 80%, 1,29 ммоль), L-проліну (20 мг, 0,17 ммоль), CuI (17 мг, 0,09 ммоль) та NaOH (7 мг, 0,17 ммоль) у ДМСО (5 мл) способом, подібним прикладу 76. Етап 3. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,60 (s, 2H), 8,57 (d, 2H, J = 8,5 Гц), 8,03 (d, 2H, J = 8,6 Гц), 4,20-4,10 (m, 2H), 4,08 (d, 2H, J = 6,1 Гц), 3,15 (s, 3H), 2,90-2,75 (m, 2H), 2,15-2,00 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,40-1,25 (m, 2H); PX-МС (IEP), m/z 448 (M+H).

Приклад 129: 1-Метилетил 4-[(2-[4-(метилсульфоніл)феніл]-5-піримідиніл)окси]метил-1-піперидинкарбоксилат



Заголовну сполуку (80 мг, 92%) отримували як білий твердий продукт з 1,1-диметилетил 4-[(2-[4-(метилсульфоніл)феніл]-5-піримідиніл)окси]метил-1-піперидинкарбоксилату (приклад 128, 90 мг, 0,20 ммоль) та ТФОК (1,0 мл) у дихлорметані (6 мл) тоді діізопропілетиламіну (1,0 мл) та ізопропілхлорформіату (1,0M у толуені, 0,22 мл, 0,22 ммоль) способом, подібним прикладу 74. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,56 (d, 2H, J = 8,5 Гц), 8,48 (s, 2H), 8,02 (d, 2H, J = 8,6 Гц), 4,92 (септет, 1H, J = 6,2 Гц), 4,24 (bs, 2H), 3,97 (d, 2H, J = 6,3 Гц), 3,08 (s, 3H), 2,85-2,70 (m, 2H), 2,10-1,95 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,40-1,20 (m, 8H); PX-МС (XIAT), m/z 434 (M+H).

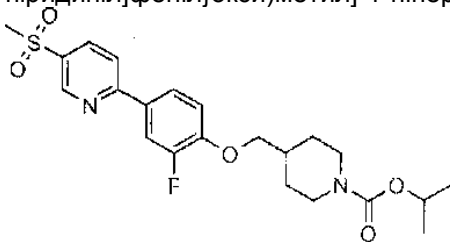
Приклад 130: 5-[(1-[3-(1-Метилетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-піперидиніл)метил]окси-2-[4-(метилсульфоніл)феніл]піримідин



Етап 1: 2-[4-(Метилсульфоніл)феніл]-5-піримідинол (0,19 г, 40%) отримували як світло-коричневий твердий матеріальний продукт з 2-(4-бромфеніл)-піримідин-5-олу (0,50 г, 1,89 ммоль), натрій метансульфінату (0,73 г, 80%, 5,68 ммоль) та CuI (1,08 г, 5,68 ммоль) у ДМСО (15 мл) способом, подібним прикладу 83, Етап 2. Сирий продукт очищали хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи 2:4:0,1 EtOAc/дихлорметан/MeOH, отримуючи 0,116 г 2-[4-(метилсульфоніл)феніл]-5-піримідинол, як світло-коричневий твердий матеріал. Забруднені фракції комбінували та подали очищали хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи 2:6:0,1 EtOAc/дихлорметан/MeOH, отримуючи додаткові 0,075 г 2-[4-(метилсульфоніл)феніл]-5-піримідинолу як світло-коричневий твердий матеріал (40% виходу загалом). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,82 (s, 1H), 8,60-8,40 (m, 4H), 8,00 (d, 2H, J = 8,5 Гц), 3,23 (s, 3H); РХ-МС (ІЕР), m/z 251 (M+H).

Етап 2: Заголовну сполуку (0,145 г, 75%) отримували як білий твердий продукт з 2-[4-(метилсульфоніл)феніл]-5-піримідинолу (0,106 г, 0,42 ммоль), 1-[3-(1-метилетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-піперидинілметанолу (отриманий, як у прикладі 20. Етап 3, 0,10 г, 0,42 ммоль) та Ph₃P (0,12 г, 0,42 ммоль) у (3 мл), а потім діізопропілазодикарбоксилату (92 мг, 94%, 0,42 ммоль) у ТГФ (1 мл) способом, подібним прикладу 1, Етап 2. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,61 (s, 2H), 8,58 (d, 2H, J = 8,6 Гц), 8,04 (d, 2H, J = 8,3 Гц), 4,25-4,10 (m, 2H), 4,12 (d, 2H, J = 6,2 Гц), 3,25-3,10 (m, 5H), 2,85 (септет, 1H, J = 7,0 Гц), 2,25-2,10 (m, 1H), 2,05-1,90 (m, 2H), 1,55-1,40 (m, 2H), 1,26 (d, 6H, J = 1A Гц); РХ-МС (ІЕР), m/z 458 (M+H).

Приклад 131: 1-Метилетил 4-[(2-флуор-4-[5-(метилсульфоніл)-2-піридиніл]феніл)окси]метил-1-піперидинкарбоксилат



Етап 1: (4-Бензилокси-3-флуорфеніл)боронову кислоту (1,06 г, 4,22 ммоль) додавали до суспензії 2,5-дибромпіридину (1,0 г, 4,22 ммоль) у толуєні (8 мл), а потім додавали 2 М натрій карбонат (6 мл) та Pd(PPh₃)₄ (0,15 г, 0,13 ммоль) і EtOH (2 мл). Реакційну суміш дегазували азотом та гріли при 90 °С протягом ночі. Суміш охолоджували до температури доквілля, додавали воду, та суміш екстрагували EtOAc. Комбінований органічний екстракт промивали розсоллом, сушили безводним натрій сульфатом. Фільтрували крізь шар силікагелю, та фільтрат концентрували, отримуючи твердий матеріал, котрий перекристалізовували з MeOH, отримуючи 1,16 г (77%) 5-бром-2-{3-флуор-4-[(фенілметил)окси]феніл}піридину, як блідо-жовтий твердий продукт. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,69(d, 1H, J = 2,2 Гц), 7,85 (dd, 1H, J_a = 8,4 Гц, J_b = 2H Гц), 7,77 (dd, 1H, J_a = 12,4 Гц, J_a = 2A Гц), 7,67 (d, 1H, J = 8,6 Гц), 7,54 (d, 1H, J = 8,5 Гц), 7,50-7,30 (m, 5H), 7,07 (t, 1H, J = 8,4 Гц), 5,20 (s, 2H); РХ-МС (ІЕР), m/z 358/360 (M+H).

Етап 2: 2-{3-Флуор-4-[(фенілметил)окси]феніл}-5-(метилсульфоніл)піридин (0,168 г, 34%) отримували як білий твердий продукт з 5-бром-2-{3-флуор-4-[(фенілметил)окси]феніл}піридину (0,50 г, 1,40 ммоль), натрій метансульфінату (0,72 г, 80%, 5,58 ммоль) CuI (0,80 г, 4,19 ммоль), NaOH (67 мг, 1,68 ммоль) та води (0,4 мл) у ДМСО (15 мл) способом, подібним прикладу 83, Етап 2. Сирий продукт розтирали у порошок з гарячим метанолом з вмістом 5% CHCl₃, ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 9,14(d, 1H, J = 2,4 Гц), 8,22 (dd, 1H, J_a = 8,3 Гц, J_b = 2,5 Гц), 7,91 (d, 1H, J = 2,2 Гц), 7,90-7,70 (m, 2H), 7,50-7,30 (m, 5H), 7,11 (t, 1H, J = 8,6 Гц), 5,23 (s, 2H), 3,13 (s, 3H); РХ-МС (ІЕР), m/z 358 (M+H).

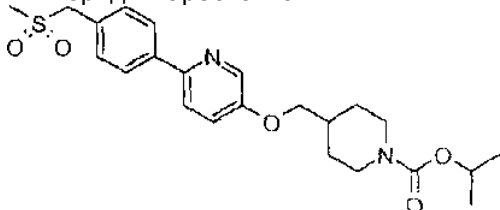
Етап 3: Розчин 2-{3-флуор-4-[(фенілметил)окси]феніл}-5-(метилсульфоніл)піридину (0,166 г, 0,46 ммоль) у дихлорметані (20 мл) охолоджували до -78 °С. BBr₃ (0,18 мл, 1,86 ммоль) додавали краплями. Реакційну суміш перемішували при -78 °С до 0 °С протягом 2 годин, виливали у лід та водний натрій гідрогенкарбонат та екстрагували EtOAc (60 мл x 2).

Комбінований органічний екстракт промивали розсоллом, сушили безводним натрій сульфатом, фільтрували та фільтрат концентрували, отримуючи твердий матеріал, котрий розтирали у порошок з гарячими гексанами з вмістом 1% дихлорметану та 1% MeOH, отримуючи 0,115 г (93%) 2-флуор-4-[5-(метилсульфоніл)-2-піридиніл]фенол, як жовтий твердий продукт. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 9,05(d, 1H, J = 2,4 Гц), 8,29 (dd, 1H, J_a = 8,4 Гц, J_b = 2,4 Гц), 8,03 (d, 1H, J = 8,3 Гц), 7,92 (dd, 1H, J_a = 12,6 Гц, J_b = 2,2 Гц), 7,85-7,75 (m, 1H), 7,03 (t, 1H, J = 8,6 Гц), 3,21 (s, 3H): PX-МС (IEP), m/z 268 (M+H).

Етап 4: Розчин 1-метилетил 4-(гідроксиметил)-1-піперидинкарбоксилату (отриманий, як у прикладі 9, Етап 1, 0,5 г, 2,36 ммоль) у дихлорметані (5 мл) охолоджували до 0 °C. Et₃N (0,5 мл, 3,54 ммоль) додавали, а потім краплями метансульфонілхлорид (0,2 мл, 2,60 ммоль). Реакційній суміші давали нагрітися до температури довкілля та перемішували протягом 1 години і розбавляли дихлорметаном. Суміш промивали водою, насиченим водним натрій гідрогенкарбонатом, розсоллом та сушили безводним натрій сульфатом, фільтрували та фільтрат концентрували, отримуючи 0,71 г сирого 1-метилетил 4-[[[(метилсульфоніл)окси]метил]-1-піперидинкарбоксилату як світло-коричневий твердий матеріал, котрий застосовували без подальшої очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 4,90 (септет, 1H, J = 6,2 Гц), 4,25-4,15 (m, 2H), 4,06 (d, 2H, J = 6,6 Гц), 3,01 (s, 3H), 2,80-2,65 (m, 2H), 2,00-1,85 (m, 1H), 1,80-1,65 (m, 2H), 1,30-1,15 (m, 8H).

Етап 5: Суміш 2-флуор-4-[5-(метилсульфоніл)-2-піридиніл]фенолу (0,114 г, 0,43 ммоль), 1-метилетил 4-[[[(метилсульфоніл)окси]метил]-1-піперидинкарбоксилату (0,18 г, 0,55 ммоль) та калій карбонату (0,12 г, 0,85 ммоль) у ДМФ (5 мл) перемішували при температурі довкілля протягом 30 хвилин, тоді гріли при 70 °C протягом ночі. Охолоджували до температури довкілля, суміш виливали у воду (30 мл), та осад збирали, промивали водою та сушили на повітрі. Твердий продукт подальше розтирали у порошок з гарячим метанолом, отримуючи 0,125 г (65%) заголовної сполуки як білий твердий продукт. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 9-14 (d, 1H, J = 1,7 Гц), 8,23 (dd, 1H, J_a = 8,4 Гц, J_b = 2,0 Гц), 7,90-7,75 (m, 3H), 7,05 (t, 1H, J = 8,4 Гц), 4,92 (септет 1H, J = 6,2 Гц), 4,30-4,10 (m, 2H), 3,94 (d, 2H, J = 6,6 Гц), 3,13 (s, 3H), 2,85-2,70 (m, 2H), 2,15-2,00 (m, 1H), 1,95-1,80 (m, 2H), 1,40-1,25 (m, 2H), 1,24 (d, 6H, J = 6,3 Гц); PX-МС (IEP), m/z 451 (M+H).

Приклад 132: 1-Метилетил 4-[[[(6-[4-[(метилсульфоніл)метил]феніл]-3-піридиніл)окси]метил]-1-піперидинкарбоксилат



Етап 1: 1-Метилетил 4-[[[(6-[4-(гідроксиметил)феніл]-3-піридиніл)окси]метил]-1-піперидинкарбоксилат (208 мг, 77%) отримували як білий твердий продукт з 4-(гідроксиметил)фенілборонової кислоти (130 мг, 0,84 ммоль), 1-метилетил 4-[[[(6-бром-3-піридиніл)окси]метил]-1-піперидинкарбоксилату (отриманий, як у прикладі 81, Етап 1, 250 мг, 0,70 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (50 мг, 0,07 ммоль), 2 М натрій карбонат (4 мл) та ДМЕ (4 мл) способом, подібним прикладу 21. Етап 3. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,37 (bs, 1H), 7,94 (d, 2H, J = 7,9 Гц), 7,70 (d, 1H, J = 8,6 Гц), 7,46 (d, 2H, J = 8,1 Гц), 7,45-7,30 (bs, 1H), 4,91 (септет, 1H, J = 6,2 Гц), 4,74 (s, 2H), 4,21 (bs, 2H), 3,90 (d, 2H, J = 6,2 Гц), 2,85-2,70 (m, 2H), 2,10-1,95 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,35-1,20 (m, 8H); PX-МС (IEP), m/z 385 (M+H).

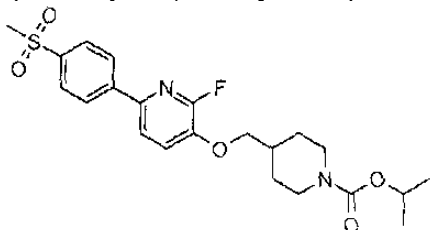
Етап 2: Оксалілхлорид (42 мкл, 0,47 ммоль) додавали до розчину 1-метилетил 4-[[[(6-[4-(гідроксиметил)феніл]-3-піридиніл)окси]метил]-1-піперидинкарбоксилату (0,165 г, 0,43 ммоль) у дихлорметані (5 мл) та ДМФ (0,5 мл) при 0 °C. Суміш нагрівали до температури довкілля та перемішували протягом 1 години. Видалення дихлорметану та надлишку оксалілхлориду під зменшеним тиском дало сирий 1-метилетил 4-[[[(6-[4-(хлорметил)феніл]-3-піридиніл)окси]метил]-1-піперидинкарбоксилат як темно-коричневу оливу. Сирий 1-метилетил 4-[[[(6-[4-(хлорметил)феніл]-3-піридиніл)окси]метил]-1-піперидинкарбоксилат змішували із натрій тіометоксидом (64 мг, 0,86 ммоль) у ДМФ та гріли при 100 °C протягом ночі. Ще додавали натрій тіометоксид (64 мг, 0,86 ммоль), та нагрівання продовжували при 100 °C протягом ночі. Охолоджували до температури довкілля, суміш виливали у воду та екстрагували етером. Комбінований органічний екстракт промивали водою, розсоллом, сушили безводним натрій сульфатом, фільтрували та фільтрат концентрували, отримуючи жовтий твердий продукт. Сирий матеріал очищали хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи 1:11 EtOAc/дихлорметан - 1:8 EtOAc/дихлорметан, отримуючи 32 мг (18%) 1-метилетил 4-[[[(6-[4-(метилтіо)метил]феніл)-3-піридиніл)окси] метил]-1-піперидинкарбоксилат як білий твердий

продукт. PX-МС (ІЕР), m/z 415 (M+H).

Етап 3: Заголовну сполуку (26 мг, 78%) отримували як білий твердий продукт з 1-метилетил 4-[[6-{4-[(метилтіо)метил]феніл}-3-піридиніл)окси]метил]-1-піперидинкарбоксилату (31 мг, 0,07 ммоль) та Оксон© (0,19 г, 0,3 ммоль) в ацетоні (4 мл) та воді (1,5 мл) способом, подібним

прикладу 81, Етап 4. Сирий продукт розтирали у порошок з гарячим гексаном з вмістом 1% MeOH, отримуючи заголовну сполуку як білий твердий продукт. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,37 (d, 1H, J = 2,7 Гц), 7,97 (d, 2H, J = 8,1 Гц), 7,67 (d, 1H, J = 8,8 Гц), 7,49 (d, 2H, J = 8,3 Гц), 7,30-7,20 (m, 1H), 4,92 (септет, 1H, J = 6,2 Гц), 4,29 (s, 2H), 4,22 (bs, 2H), 3,90 (d, 2H, J = 6,3 Гц), 2,85-2,70 (m, 5H), 2,10-1,95 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 2H). 1,40-1,20 (m, 8H); PX-МС (ІЕР), m/z 447 (M+H).

Приклад 133: 1-Метилетил 4-[[{2-флуор-6-[4-(метилсульфоніл)феніл]-3-піридиніл)окси]метил]-1-піперидинкарбоксилат



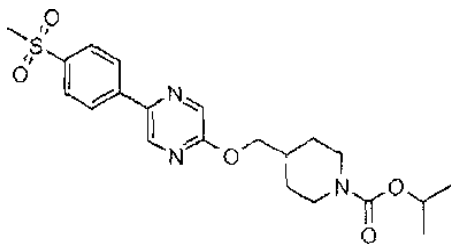
Етап 1: Розчин 2-аміно-3-гідроксипіридину (2 г, 17,8 ммоль) у водній 48% HBr (75 мл) охолоджували до 0 °C і обережно порціями обробляли NaNO_2 (10,0 г, 0,14 моль). Суміш перемішували при 0 °C протягом 1 години, тоді нейтралізували до pH приблизно 7 2 N NaOH, та екстрагували EtOAc (100 мл x 3). Комбінований органічний екстракт промивали водою, розсоллом, сушили безводним натрій сульфатом, фільтрували та фільтрат концентрували, отримуючи коричневий твердий матеріал. Сирий матеріал очищали флеш-хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи 50% EtOAc/гексани, отримуючи 1,10 г (55%) 2-флуор-3-піридинолу як білий твердий продукт. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,80-7,70 (m, 1H), 7,60-7,50 (m, 1H), 7,15-7,05 (m, 1H); PX-МС (ІЕР), m/z 114 (M+H).

Етап 2: При перемішуванні розчин 2-флуор-3-піридинолу (1,10 г, 9,73 ммоль) та NaOAc (0,80 г, 9,73 ммоль) у HOAc (10 мл) обробляли Br_2 (1,56 г, 9,73 ммоль) при 5 °C, та реакційній суміші давали нагрітись до температури доквілля, та перемішували при температурі доквілля протягом 4 годин. Суміш виливали на лід та нейтралізували 2 N NaOH до pH приблизно 7, та тоді екстрагували EtOAc. Комбінований органічний екстракт промивали водою, розсоллом, сушили безводним натрій сульфатом, фільтрували та фільтрат концентрували, отримуючи жовту оливу. Сирий матеріал очищали флеш-хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи 1:20 EtOAc/дихлорметан, отримуючи безбарвну оливу, котра тверднула після стояння. Твердий продукт перекристалізовували гексани, отримуючи 0,2 г (11%) 6-бром-2-флуор-3-піридинолу як білий твердий продукт. Фільтрат концентрували до твердого продукту, котрий перекристалізовували з 2:1 гексани/бензену, отримуючи ще 0,57 г (31%) 6-бром-2-флуор-3-піридинолу як білий твердий продукт. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10,77 (s, 1H), 7,40-7,30 (m, 2H); PX-МС (ІЕР), m/z 192/194 (M+H).

Етап 3: 1-Метилетил 4-[[6-бром-2-флуор-3-піридиніл)окси]метил]-1-піперидинкарбоксилат (0,238 г, 68%) отримували як білий твердий продукт з 6-бром-2-флуор-3-піридинолу (0,18 г, 0,94 ммоль), 1-метилетил 4-[[метилсульфоніл)окси]метил]-1-піперидинкарбоксилату (отриманий, як у прикладі 131, Етап 4. 0,38 г, 1,22 ммоль) та калій карбонат (0,26 г, 1,88 ммоль) у ДМФ (10 мл) способом, подібним прикладу 131, Етап 5. Сирий продукт очищали флеш-хроматографією на колонці з силікагелем ISCO, застосовуючи 0 - 35% EtOAc/гексани. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,27 (d, 1H, J = 8,3 Гц), 7,20-7,10 (m, 1H), 4,91 (септет, 1H, J = 6,2 Гц), 4,30-4,10 (m, 2H), 3,85 (d, 2H, J = 6,3 Гц), 2,85-2,70 (m, 2H), 2,10-1,95 (m, 1H), 1,90-1,75 (m, 2H), 1,45-1,20 (m, 8H); PX-МС (ІЕР), m/z 375/377 (M+H).

Етап 4: Заголовну сполуку (197 мг, 70%) отримували як світло-сірий твердий продукт з [4-(метилсульфоніл)феніл]боронової кислоти (160 мг, 0,75 ммоль), 1-метилетил 4-[[6-бром-2-флуор-3-піридиніл)окси]метил]-1-піперидинкарбоксилат (235 мг, 0,63 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (45 мг, 0,06 ммоль), 2 M натрій карбонат (4 мл) та ДМЕ (4 мл) способом, подібним прикладу 21. Етап 3. Сирий продукт розтирали у порошок із MeOH, отримуючи заголовну сполуку, як світло-сірий твердий продукт. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,12 (d, 2H, J = 8,3 Гц), 7,99 (d, 2H, J = 8,6 Гц), 7,63 (d, 1H, J = 8,3 Гц), 7,40-7,30 (m, 1H), 4,92 (септет, 1H, J = 6,2 Гц), 4,30-4,15 (m, 2H), 3,92 (d, 2H, J = 6,4 Гц), 3,07 (s, 3H), 2,85-2,70 (m, 2H), 2,15-2,00 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,40-1,20 (m, 8H); PX-МС (ІЕР), m/z 451 (M+H).

Приклад 134: 1-Метилетил 4-[[{5-[4-(метилсульфоніл)феніл]-2-піразиніл)окси]метил]-1-піперидинкарбоксилат

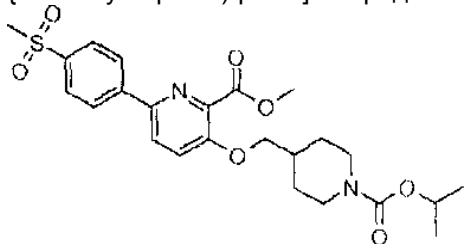


Етап 1: Натрій нітрит (0,54 г, 7,53 ммоль) додавали порціями до концентрованої H_2SO_4 (3,8 мл) при 0 °С. Суміш гріли при 50 °С, доки увесь $NaNO_2$ не розчинився та суміш знов охолоджували до 0 °С. Розчин 2-аміно-5-бромпіразину (1 г, 5,57 ммоль) у концентрованій H_2SO_4 (5,8 мл) додавали краплями до розчину нітронію. Льодяну баню видаляли, та суміш нагрівали до температури довкілля та перемішували протягом 15 хвилин, тоді гріли до 45 °С протягом 10 хвилин. Суміш охолоджували до температури довкілля та виливали у льодяну воду (40 мл). рН доводили 4 2 Н NaOH. Суміш екстрагували EtOAc (60 мл x 3). Комбіновані органічні екстракти промивали водою, розсоллом, сушили безводним натрій сульфатом, фільтрували та фільтрат концентрували до жовтого твердого матеріалу, котрий розтирали у порошок з гексанами, отримуючи 0,664 г (68%) 5-бром-2-піразинолу (та його таутомерів) як жовтий твердий продукт. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,07 (s, 1H), 7,62 (s, 1H); PX-МС (ІЕР), m/z 175/177 (M+H).

Етап 2: Суміш 5-бром-2-піразинолу (та його таутомерів) (0,2 г, 1,14 ммоль), 1-метилетил 4-[[метилсульфоніл]окси]метил-1-піперидинкарбоксилату (отриманий, як у прикладі 131, Етап 4. 0,51 г, 1,71 ммоль) та калій карбонату (0,32 г, 2,29 ммоль) у ДМФ (12 мл) перемішували при температурі довкілля протягом 30 хвилин. Тоді гріли при 70 °С. протягом ночі. Суміш охолоджували до температури довкілля та виливали у воду, та тоді екстрагували EtOAc (60 мл x 2). Комбінований органічний екстракт промивали водою, розсоллом та сушили безводним натрій сульфатом, фільтрували та фільтрат концентрували, отримуючи сирий 1-метилетил 4-[[5-бром-2-піразиніл]окси]метил-1-піперидинкарбоксилат як коричневу оливу, котру застосовували без подальшої очистки.

Етап 3: Заголовну сполуку (0,303 г, 61%) отримували як білий твердий продукт з [4-(метилсульфоніл)феніл]боронової кислоти (0,28 г, 1,37 ммоль), 1-метилетил 4-[[5-бром-2-піразиніл]окси]метил-1-піперидинкарбоксилату (сирий матеріал отримано на етапі 2), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (82 мг, 0,11 ммоль), 2 М натрій карбонату (8 мл) та ДМЕ (8 мл) способом, подібним прикладу 21, Етап 3. Сирий матеріал очищали флеш-хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи 1:20 ацетон/дихлорметан - 1:10 ацетон/дихлорметан, а потім розтирали у порошок з гарячими гексанами з вмістом 1% MeOH, отримуючи заголовну сполуку як білий твердий продукт. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,56 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,12 (d, 2H, J = 8,3 Гц), 8,03 (d, 2H, J = 8,3 Гц), 4,92 (септет, 1H, J = 6,2 Гц), 4,30-4,10 (m, 4H), 3,09 (s, 3H), 2,85-2,70 (m, 2H), 2,10-1,95 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,40-1,20 (m, 8H); PX-МС (ІЕР), m/z 434 (M+H).

Приклад 135: Метил 3-[[1-[[1-метилетил]окси]карбоніл]-4-піперидиніл]метил]окси-6-[4-[[метилсульфоніл]феніл]-2-піридинкарбоксилат



Етап 1: Суміш 3-гідроксипіколінової кислоти (2 г, 14,1 ммоль) у MeOH (100 мл) з вмістом концентрованої H_2SO_4 (4 мл) гріли при кипінні під зворотним холодильником протягом 18 годин. Суміш концентрували до 40 мл, розбавляли водою (150 мл), доводили до рН приблизно 6 натрій карбонатом та тоді екстрагували $CHCl_3$ (100 мл x 3). Комбіновані органічні екстракти промивали водою, розсоллом та сушили безводним натрій сульфатом. Фільтрували та фільтрат концентрували, отримуючи 1,71 г (79%) метил 3-гідрокси-2-піридинкарбоксилату як білуваті кристали. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 10,63 (s, 1H), 8,30-8,25 (m, 1H), 7,50-7,35 (m, 2H), 4,06 (s, 3H); PX-МС (ІЕР), m/z 154 (M+H).

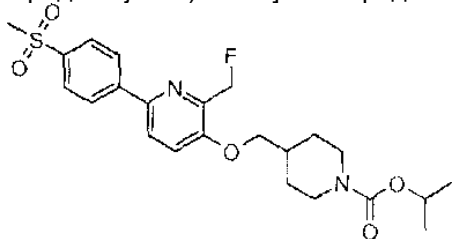
Етап 2: При перемішуванні розчин метил 3-гідрокси-2-піридинкарбоксилату (1,69 г, 11,0 ммоль) у воді (75 мл) при температурі довкілля обробляли краплями бромом (2,39 г, 15,0 ммоль). Реакційну суміш перемішували при температурі довкілля протягом 3 годин, протягом чого утворився дрібний білий осад. Суміш екстрагували дихлорметаном (100 мл x 2), Комбіновані органічні екстракти промивали водою, розсоллом та сушили безводним натрій

сульфатом, фільтрували та фільтрат концентрували, отримуючи 2,11 г (82%) метил 6-бром-3-гідрокси-2-піридинкарбоксилату як білуватий твердий продукт. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 10,69 (s, 1H), 7,55 (d, 1H, $J = 8,8$ Гц), 7,27 (d, 1H, $J = 8,8$ Гц), 4,04 (s, 3H); PX-MC (XIAT), m/z 232/234 (M+H).

Етап 3: Метил 6-бром-3-[[1-[(1-метилетил)окси]карбоніл]-4-піперидиніл]метил]окси-2-піридинкарбоксилат (0,945 г, 86% чистоти) отримували як безбарвну оливу з метил 6-бром-3-гідрокси-2-піридинкарбоксилату (0,70 г, 2,78 ммоль). 1-метилетил 4-[[1-[(метилсульфоніл)окси]метил]-1-піперидинкарбоксилату (отриманий, як у прикладі 131, Етап 4, 1,23 г, 4,16 ммоль) та калій карбонату (0,78 г, 5,55 ммоль) у ДМФ (30 мл) способом, подібним прикладу 131, Етап 5. Сирий продукт очищали флеш-хроматографією на колонці з силікагелем ISCO, застосовуючи 0 - 45% EtOAc/гексани. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,53 (d, 1H, $J = 8,5$ Гц), 7,21 (d, 1H, $J = 8,8$ Гц), 4,91 (септет, 1H, $J = 6,2$ Гц), 4,30-4,10 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,86 (d, 2H, $J = 6,3$ Гц), 2,85-2,70 (m, 2H), 2,10-1,95 (m, 1H), 1,90-1,75 (m, 2H), 1,35-1,20 (m, 8H); PX-MC (IEP), m/z 415/417 (M+H).

Етап 4: Заголовну сполуку (0,785 г, 82%) отримували як світло-жовтий твердий матеріал з 4-(метилсульфоніл)феніл]боронової кислоти (0,48 г, 2,36 ммоль), метил 6-бром-3-[[1-[(1-метилетил)окси]карбоніл]-4-піперидиніл]метил]окси-2-піридинкарбоксилату (0,945 г, 86% чистоти), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0,14 г, 0,20 ммоль), 2М натрій карбонату, (6 мл) та ДМЕ (20 мл) способом, подібним прикладу 21. Етап 3. Сирий матеріал очищали хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи 1:10 ацетон/дихлорметан, а потім розтирали у порошок з гарячими гексанами з вмістом 1% MeOH, отримуючи заголовну сполуку. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,15 (d, 2H, $J = 8,3$ Гц), 8,01 (d, 2H, $J = 8,5$ Гц), 7,86 (d, 1H, $J = 8,8$ Гц), 7,41 (d, 1H, $J = 8,8$ Гц), 4,92 (септет, 1H, $J = 6,2$ Гц), 4,30-4,10 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,94 (d, 2H, $J = 6,3$ Гц), 3,06 (s, 3H), 2,85-2,70 (m, 2H), 2,15-2,00 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,40-1,20 (m, 8H); PX-MC (IEP), m/z 491 (M+H).

Приклад 136: 1-Метилетил 4-[[2-[(флуорметил)-6-[4-(метилсульфоніл)феніл]-3-піридиніл]окси]метил]-1-піперидинкарбоксилат

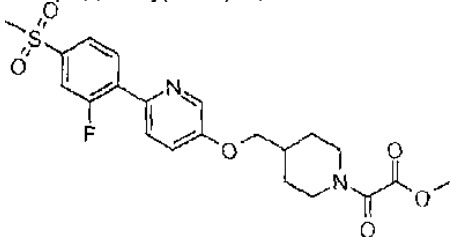


Етап 1: NaBH_4 (32 мг, 0,82 ммоль) додавали при перемішуванні до розчину метил 3-[[1-[(1-метилетил)окси]карбоніл]-4-піперидиніл]метил]окси-6-[4-(метилсульфоніл)феніл]-2-піридинкарбоксилату (приклад 135, 0,20 г, 0,41 ммоль) у ТГФ (4 мл) при 0 °C. MeOH (2 мл) додавали краплями. Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 2 годин, тоді давали нагрітися до температури доквілля та перемішували протягом ночі. Суміш гріли при 70 °C протягом 2 годин, ще додавали NaBH_4 (100 мг, 2,56 ммоль). Нагрівання продовжували при 70 °C протягом 2 годин. Тоді ще додавали NaBH_4 (100 мг, 2,56 ммоль). Суміш гріли при 70 °C протягом 2 годин, охолоджували до температури доквілля, гасили насиченим водним NH_4Cl та екстрагували EtOAc (70 мл x 2). Комбіновані органічні екстракти промивали розсолем та сушили безводним натрій сульфатом, фільтрували та фільтрат концентрували до світло-коричневої оливи. Сирий матеріал очищали флеш-хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи 1:8 ацетон/дихлорметан, отримуючи 0,153 г (81%) 1-метилетил 4-[[2-(гідроксиметил)-6-[4-(метилсульфоніл)феніл]-3-піридиніл]окси]метил]-1-піперидинкарбоксилату як білий твердий продукт. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,15 (d, 2H, $J = 8,5$ Гц), 8,02 (d, 2H, $J = 8,5$ Гц), 7,71 (d, 1H, $J = 8,6$ Гц), 7,24 (d, 1H, $J = 8,6$ Гц), 4,93 (септет, 1H, $J = 6,2$ Гц), 4,82 (s, 2H), 4,22 (bs, 2H), 3,91 (d, 2H, $J = 6,1$ Гц), 3,09 (s, 3H), 2,85-2,70 (m, 2H), 2,15-2,00 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,40-1,20 (m, 8H); PX-MC (IEP), m/z 463 (M+H).

Етап 2: Розчин 1-метилетил 4-[[2-(гідроксиметил)-6-[4-(метилсульфоніл)феніл]-3-піридиніл]окси]метил]-1-піперидинкарбоксилату (131 мг, 0,28 ммоль) у дихлорметані (5 мл) охолоджували до -78 °C ДАСТ (0,12 мл, 0,85 ммоль) додавали краплями. Реакційній суміші давали нагрітися до температури доквілля та перемішували протягом ночі. Суміш виливали у водний натрій гідрогенкарбонат та екстрагували EtOAc (50 мл x 2). Комбінований органічний екстракт промивали розсолем та сушили безводним натрій сульфатом, фільтрували та фільтрат концентрували до червоної оливи. Сирий матеріал очищали флеш-хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи 20% EtOAc/дихлорметан, отримуючи 86 мг (66%) заголовної сполуки як білий твердий продукт. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,16 (d, 2H, $J = 8,6$ Гц), 8,00 (d, 2H, $J = 8,3$ Гц), 7,80-7,75 (m, 1H), 7,31 (d, 1H, $J = 8,8$ Гц), 5,58 (d, 2H, $J = 4,7$ А Гц), 4,92 (септет,

1H, J = 6,2 Гц). 4,22 (bs, 2H), 3,92 (d, 2H, J = 6,1 Гц). 3,07 (s, 3H), 2,85-2,70 (m, 2H), 2,15-2,00 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,40-1,20 (m, 8H); PX-МС (ІЕР), m/z 465 (M+H).

Приклад 137: Метил {4-[(6-[2-флуор-4-(метилсульфоніл)феніл]-3-піридиніл)окси]метил}-1-піперидиніл(оксо)ацетат



Етап 1: Суміш N-Вос-4-піперидинметанолу (5,0 г, 23,22 ммоль), Et₃N (4,85 мл, 34,83 ммоль) у дихлорметані (100 мл) при 0 °С обробляли краплями метансульфонілхлоридом (2,16 мл, 27,86 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 0,5 годин, розбавляли дихлорметаном та промивали водою та розсолон. Шар дихлорметану сушили безводним натрій сульфатом, фільтрували та фільтрат концентрували. Залишок змішували з 6-бром-3-піридином (6,06 г, 34,83 ммоль) та калій карбонатом (6,41 г, 46,44 ммоль) у ДМФ. Утворену суміш гріли при 65 °С протягом ночі, охолоджували до температури довкілля та розподіляли між водою та EtOAc. Органічний шар відокремлювали та промивали 2 Н NaOH, водою, розсолон, сушили безводним натрій сульфатом, фільтрували та фільтрат концентрували, отримуючи сирий продукт, котрий очищали хроматографією на колонці з силікагелем, отримуючи 5,88 г (68%) 1,1-диметилетил 4-[(6-бром-3-піридиніл)окси]метил}-1-піперидинкарбоксилату. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,00 (1H, d, J = 3,1 Гц), 7,32 (d, 1 H, J_{ab} 8,6 Гц), 7,05 (dd, 1H, J_a = 8,7 Гц, J_b = 3,2 Гц), 4,13 (bs, 2H), 3,79 (d, 2H, J = 6,5 Гц), 2,80-2,65 (m, 2H), 2,00-1,85 (m, 1H), 1,80-1,70 (m, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,30-1,15 (m, 2H).

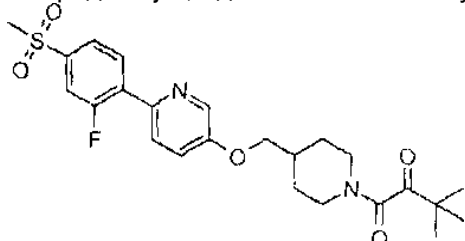
Етап 2: 4-Бром-2-флуорбензенборонову кислоту (0,69 г, 3,10 ммоль) додавали до розчину 1,1-диметилетил 4-[(6-бром-3-піридиніл)окси]метил}-1-піперидинкарбоксилату (1,0 г, 2,70 ммоль) у ДМЕ (30 мл), а потім додавали 2М натрій карбонат (8 мл) та Pd(PPh₃)₄ (0,16 г, 0,13 ммоль). Реакційну суміш дегазували азотом та гріли при 80 °С протягом 4 годин, тоді охолоджували до температури довкілля. Додавали воду та суміш екстрагували EtOAc (70 мл x 2). Комбінований органічний екстракт промивали розсолон, сушили безводним натрій сульфатом, фільтрували та фільтрат концентрували, отримуючи сирий продукт. Сирий продукт очищали хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи 1:5 EtOAc/гексани, отримуючи 0,785 г (63%) 1,1-диметилетил 4-[(6-(4-бром-2-флуорфеніл)-3-піридиніл)окси]метил}-1-піперидинкарбоксилату як білуватий твердий продукт. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,38 (d, 1H, J = 2,6 Гц), 7,90-7,85 (m, 1H), 7,75-7,65 (m, 1H), 7,40-7,30 (m, 2H), 7,30-7,20 (m, 1H), 4,18 (bs, 2H), 3,89 (d, 2H, J = 6,3 Гц), 2,85-2,70 (m, 2H), 2,05-1,95 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,35-1,25 (m, 2H); PX-МС (ІЕР), m/z 465/467 (M+H).

Етап 3: Суміш 1,1-диметилетил 4-[(6-(4-бром-2-флуорфеніл)-3-піридиніл)окси] метил}-1-піперидинкарбоксилату (0,781 г, 1,68 ммоль), натрій метансульфіналу (0,86 г, 80%, 6,71 ммоль), CuI (1,28 г, 6,71 ммоль) та NaOH (81 мг, 2,02 ммоль) у ДМСО (20 мл) та вод (0,5 мл) дегазували, продували азотом та гріли при 110 °С протягом 48 годин. Після охолодження до температури довкілля, суміш виливали у воду (75 мл) та EtOAc (75 мл), та фільтрували крізь броунмілерит®. Твердий продукт на броунмілериті ще промивали EtOAc. Фільтрат та промивання комбінували та переносили у ділільну лійку. Органічний шар відокремлювали та промивали водою та розсолон, сушили безводним натрій сульфатом, фільтрували та фільтрат концентрували, отримуючи сирий жовтий твердий продукт. Сирий продукт очищали хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи 25% EtOAc/дихлорметан, а потім розтирали у порошок з гарячими гексанами з вмістом 1% MeOH, отримуючи 0,5 г (64%) 1,1-диметилетил 4-[(6-[2-флуор-4-(метилсульфоніл)феніл]-3-піридиніл)окси]метил}-1-піперидинкарбоксилату як білий твердий продукт. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): (5 8,40 (d, 1H, J = 3,0 Гц), 8,15-8,10 (m, 1H), 7,90-7,75 (m, 3H), 7,50 (dd, 1H, J_a = 8,8 Гц, J_b = 3,0 Гц), 4,20-4,10 (m, 2H), 4,00 (d, 2H, J = 6,3 Гц), 3,18 (s, 3H), 2,90-2,75 (m, 2H), 2,15-2,00 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,40-1,25 (m, 2H); PX-МС (ІЕР), m/z 465 (M+H).

Етап 4: Розчин 1,1-диметилетил 4-[(6-[2-флуор-4-(метилсульфоніл)феніл]-3-піридиніл)окси]метил}-1-піперидинкарбоксилату (0,15 г, 0,32 ммоль) у дихлорметані (10 мл) обробляли ТФОК (0,3 мл). Суміш перемішували при температурі довкілля протягом ночі. Дихлорметан та надлишок ТФОК видаляли під зменшеним тиском. Залишок знов розчиняли у дихлорметані (5 мл) та охолоджували у льодяній бані. Діізопропілетиламін (1,5 мл) додавали, а потім додавали метил оксалілхлорид (34 мкл, 0,36 ммоль). Реакційній суміші давали нагрітися

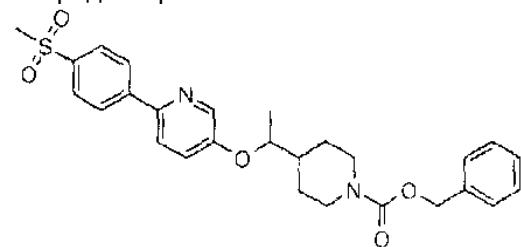
до температури доквілля та перемішували протягом ночі, гасили водним натрій гідрокарбонатом та екстрагували EtOAc (50 мл x2). Комбінований органічний екстракт промивали розсоллом та сушили безводним натрій сульфатом, фільтрували та фільтрат концентрували до в'язкої коричневої оливи. Сирий матеріал очищали хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи 1:5 ацетон/дихлорметан, отримуючи 0,112 г (77%) заголовної сполуки як білий твердий продукт. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,42 (d, 1H, J = 2,9 Гц), 8,23 (t, 1H, J = 7,8 Гц), 7,85-7,80 (m, 2H), 7,73 (dd, 1H, J_a = 10,3 Гц, J_b = 1,5 Гц), 7,27 (dd, 1H, J_a = 10,8 Гц, J_b = 2,9 Гц), 4,65-4,55 (m, 1H), 4,00-3,90 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,80-3,70 (m, 1H), 3,25-3,10 (m, 1H), 3,09 (s, 3H), 2,80-2,70 (m, 1H), 2,25-2,10 (m, 1H), 2,00-1,90 (m, 2H), 1,50-1,35 (m, 2H); PX-МС (ХІАТ). m/z 451 (M+H).

Приклад 138: 1-{4-[(6-[2-Флуор-4-{метилсульфоніл}феніл]-3-піридиніл)окси]метил}-1-піперидиніл}-3,3-диметил-1-оксо-2-бутанон



Розчин метил {4-[(6-[2-флуор-4-(метилсульфоніл)феніл]-3-піридиніл)окси]метил}-1-піперидиніл(оксо)ацетату (Приклад 137. 95 мг, 0,21 ммоль) у ТГФ (4 мл) при -78 °С обробляли трет-бутилмагній хлоридом (1 М у ТГФ, 0,26 мл, 0,26 ммоль). Суміш перемішували при -78 °С протягом 3 годин. Ще додавали трет-бутилмагній хлорид (1М у ТГФ, 0,22 мл, 0,22 ммоль). Суміш перемішували при -78 °С протягом 3 годин. Ще трет-бутилмагній хлорид додавали (1 М у ТГФ, 0,25 мл, 0,25 ммоль). Реакційну суміш перемішували при -78 °С протягом 1 години, гасили насиченим водним NH₄Cl та екстрагували EtOAc (50 мл x 2). Комбіновані органічні екстракти промивали розсоллом та сушили безводним натрій сульфатом, фільтрували та фільтрат концентрували до в'язкої світло-коричневої оливи. Сирий матеріал очищали флеш-хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи 1:10 ацетон/дихлорметан, отримуючи 50 мг (50%) заголовної сполуки як білий твердий продукт. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,42 (d, 1H, J = 2,9 Гц), 8,23 (t, 1H, J = 7,8 Гц), 7,85-7,77 (m, 2H), 7,73 (dd, 1H, J_a = 10,3 Гц, J_b = 1,5 Гц), 7,30-7,25 (m, 1H), 4,65-4,55 (m, 1H), 3,95-3,85 (m, 2H), 3,55-3,45 (m, 1H), 3,15-3,05 (m, 4H), 2,80-2,70 (m, 1H), 2,25-2,10 (m, 1H), 2,00-1,85 (m, 2H), 1,50-1,30 (m, 2H), 1,27 (s, 9H); PX-МС (ІЕР), m/z 477 (M+H).

Приклад 139: (±)-Фенілметил 4-[1-[(6-[4-(метилсульфоніл)феніл]-3-піридиніл)окси]етил]-1-піперидинкарбоксилат



Етап 1: Розчин N-(бензилоксикарбоніл)-4-форміл-піперидину (1 г, 3,92 ммоль) в етері (40 мл) при -78 °С обробляли метилмагній бромідом (3М в етері, 3,2 мл, 9,60 ммоль). Реакційну суміш перемішували при -78 °С протягом 2 годин, гасили насиченим водним NH₄Cl та екстрагували етером. Комбінований органічний екстракт промивали розсоллом та сушили безводним натрій сульфатом, фільтрували та фільтрат концентрували до безбарвної оливи. Сирий продукт очищали флеш-хроматографією на колонці з силікагелем ISCO, застосовуючи 0 - 70% EtOAc/гексани, отримуючи 0,64 г (62%) (±)-фенілметил 4-(1-гідроксіетил)-1-піперидинкарбоксилату як безбарвну оливу. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,40-7,25 (m, 5H), 5,11 (s, 2H), 4,30-4,15 (m, 2H), 3,65-3,55 (m, 1H), 2,80-2,65 (m, 2H), 1,90-1,80 (m, 1H), 1,80-1,70 (m, 1H), 1,70-1,55 (m, 1H), 1,30-1,10 (m, 5H).

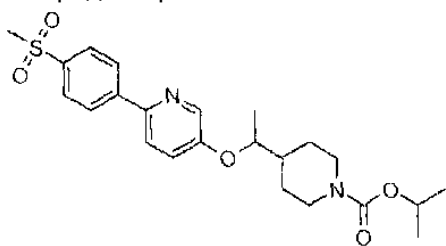
Етап 2: Суміш (±)-фенілметил 4-(1-гідроксіетил)-1-піперидинкарбоксилату (0,64 г, 2,43 ммоль), Et₃N (1,03 мл, 7,29 ммоль) у дихлорметані (50 мл) при 0 °С обробляли краплями метансульфонілхлоридом (0,38 мл, 4,86 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 1 години. Тоді при температурі доквілля протягом 1,5 годин розбавляли дихлорметаном (100 мл.) та промивали 1М NaH₂PO₄ (50 мл x 2) та розсоллом (25 мл). Шар

дихлорметану сушили безводним натрій сульфатом. фільтрували та фільтрат концентрували, отримуючи сирий продукт як світло-коричневу оливу. Сирий продукт очищали флеш-хроматографією на колонці з силікагелем ISCO, застосовуючи 0 - 45% EtOAc/гексани, отримуючи 0,73 г (88%) (О-фенілметил 4-{1-[(метилсульфоніл)окси]етил}-1-піперидинкарбоксилат як безбарвну оливу. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,40-7,25 (m, 5H), 5,12 (s, 2H), 4,70-4,60 (m, 1H), 4,25 (bs, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,80-2,65 (m, 2H), 1,85-1,60 (m, 3H), 1,40 (d, 3H, J = 6,4 Гц), 1,35-1,20 (m, 2H).

Етап 3: Суміш 6-бром-3-піридинолу (0,31 г, 1,78 ммоль), (±)-фенілметил 4-{1-[(метилсульфоніл)окси]етил}-1-піперидинкарбоксилату (0,73 г, 2,14 ммоль) та калій карбонату (0,50 г, 3,57 ммоль) у ДМФ (12 мл) перемішували при температурі доквілля протягом 30 хвилин, тоді гріли при 70 °С протягом ночі, тоді гріли при 100 °С протягом 27 годин. Суміш охолоджували до температури доквілля та виливали у воду, та екстрагували EtOAc (60 мл x 2). Комбінований органічний екстракт промивали водою, розсолем та сушили безводним натрій сульфатом, фільтрували та фільтрат концентрували, отримуючи сирий (±)-фенілметил 4-{1-[(6-бром-3-піридиніл)окси]етил}-1-піперидинкарбоксилат як коричневу оливу, котру застосовували без подальшої очистки.

Етап 4: Заголовну сполуку (0,415 г, 47%) отримували як білу пінку з [(4-метилсульфоніл)феніл]боронової кислоти (0,44 г, 2,14 ммоль), (О-фенілметил 4-{1-[(6-бром-3-піридиніл)окси]етил}-1-піперидинкарбоксилату, Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,12 г, 0,18 ммоль), 2 М натрій карбонату (6 мл) та ДМЕ (20 мл) способом, подібним прикладу 21, Етап 3. Сирий матеріал очищали флеш-хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи 1:20 ацетон/дихлорметан - 1:15 ацетон/дихлорметан, отримуючи заголовну сполуку як білу пінку. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,38 (d, 1H, J = 2,9 Гц), 8,14 (d, 2H, J = 8,5 Гц), 8,01 (d, 2H, J = 8,6 Гц), 7,74 (d, 1H, J = 8,8 Гц), 7,40-7,25 (m, 6H), 5,13 (s, 2H), 4,40-4,20 (m, 3H), 3,08 (s, 3H), 2,85-2,70 (m, 2H), 1,95-1,65 (m, 3H), 1,45-1,20 (m, 5H); PX-МС (IEP), m/z 495 (M+H).

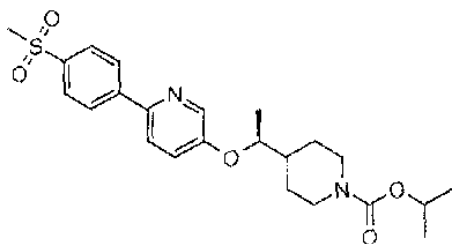
Приклад 140: (±)-1-Метилетил 4-[1-({6-[4-(метилсульфоніл)феніл]-3-піридиніл}окси)етил]-1-піперидинкарбоксилат



Етап 1: (±)-Фенілметил 4-[1-({6-[4-(метилсульфоніл)феніл]-3-піридиніл}окси)етил]-1-піперидинкарбоксилату (приклад 139, 0,37 г, 0,75 ммоль) розчиняли у MeOH (10 мл) та ТГФ (5 мл). Додавали 10% Pd/C (40 мг, тип Degussa), та суміш розміщали під воднем, при температурі доквілля протягом 4 годин. Суміш фільтрували крізь броунмілерит® та фільтрат концентрували, отримуючи 0,27 г (100%) (±)-2-[4-(метилсульфоніл)феніл]-5-{[1-(4-піперидиніл)етил]окси}піридин як в'язку безбарвну оливу. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,38 (d, 1H, J = 2,9 Гц), 8,12 (d, 2H, J = 0,5 Гц), 8,00 (d, 2H, J = 8,3 Гц), 7,72 (d, 1H, J = 8,8 Гц), 7,30-7,25 (m, 1H), 4,30-4,20 (m, 1H), 3,20-3,10 (m, 2H), 3,08 (s, 3H), 2,70-2,60 (m, 2H), 1,95-1,65 (m, 3H), 1,45-1,25 (m, 5H); PX-МС (IEP), m/z 361 (M+H).

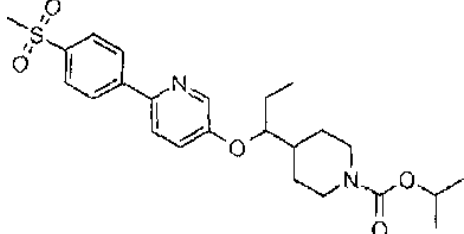
Етап 2: Суміш (±)-2-[4-(метилсульфоніл)феніл]-5-{[1-(4-піперидиніл)етил]окси}піридину (0,27 г, 0,75 ммоль) у дихлорметані (10 мл) та ТГФ (5 мл) обробляли діізопропілетиламіном (0,27 мл, 1,50 ммоль). Суміш охолоджували до 0 °С, та тоді додавали краплями ізопропілхлорформіат (1,0 М у толуєні, 0,82 мл, 0,82 ммоль). Реакційній суміші давали нагрітисся до температури доквілля та перемішували протягом ночі, розбавляли дихлорметаном (100 мл) та промивали водою, розсолем та сушили безводним натрій сульфатом, фільтрували та фільтрат концентрували до світло-коричневої оливи. Сирий матеріал очищали флеш-хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи 1:5 ацетон/дихлорметан, отримуючи 0,31 г (93%) заголовної сполуки як білу пінку. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,38 (d, 1H, J = 2,9 Гц), 8,13 (d, 2H, J = 8,5 Гц), 8,01 (d, 2H, J = 8,5 Гц), 7,73 (d, 1H, J = 8,8 Гц), 7,35-7,25 (m, 1H), 4,91 (септет, 1H, J = 6,2 Гц), 4,35-4,15 (m, 3H), 3,08 (s, 3H), 2,80-2,65 (m, 2H), 1,95-1,65 (m, 3H), 1,45-1,25 (m, 5H), 1,23 (d, 6H, J = 6,3 Гц); PX-МС (IEP), m/z 447 (M+H).

Приклад 141: 1-Метилетил 4-[1(1S)-1-({6-[4-(метилсульфоніл)феніл]-3-піридиніл}окси)етил]-1-піперидинкарбоксилат



Рацемічний 1-метилетил 4-[1-((6-[4-(метилсульфоніл)феніл]-3-піридиніл)окси)етил]-1-піперидинкарбоксилат (отриманий, як у прикладі 140) хроматографували на колонці Chiral BЕРХ: AS-H, рухома фаза колонки: 80% CO₂: 20% MeOH (2 мл/хвил), тиск 140 бар, температура 40 °С, 280 нм] та тоді розділяли, отримуючи два (R та S) енантіомери. Заголовну сполуку виділяли як білу пінку з Чу = 13,23 хвилин (другий пік елювання). (S) абсолютну стереохімію оцінювали аналізом VCD з самого початку.

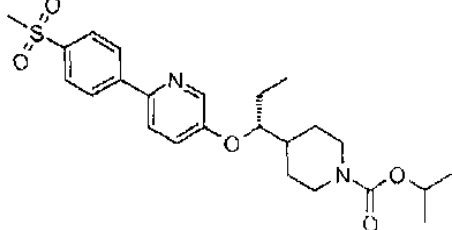
Приклад 142: (±)-1-Метилетил 4-[1-((6-[4-(метилсульфоніл)феніл]-3-піридиніл)окси)пропіл]-1-піперидинкарбоксилат



Етап 1: (±)-Фенілметил 4-[1-((6-[4-(метилсульфоніл)феніл]-3-піридиніл)окси)пропіл]-1-піперидинкарбоксилат (0,29 г, 18%) отримували як білу пінку з N-(бензилоксикарбоніл)-4-формілпіперидину (1 г, 3,92 ммоль) та етилмагній броміду (3M в етері, 5,2 мл, 15,6 ммоль) способом, подібним прикладу 139, Етапи 1-4. ¹H ЯМР(400 МГц, CDCl₃): δ 8,39 (d, 1H, J = 2,9 Гц), 8,13 (d, 2H, J = 8,3 Гц), 8,01 (d, 2H, J = 8,3 Гц), 7,73 (d, 1H, J = 8,8 Гц), 7,40-7,25 (m, 6H), 5,12 (s, 2H), 4,26 (bs, 2H), 4,20-4,10 (m, 1H), 3,08 (s, 3H), 2,85-2,65 (m, 2H), 1,95-1,60 (m, 5H), 1,45-1,30 (m, 2H), 0,97 (t, 3H, J = 7,5 Гц); PX-MC (IEP), m/z 509 (M+H).

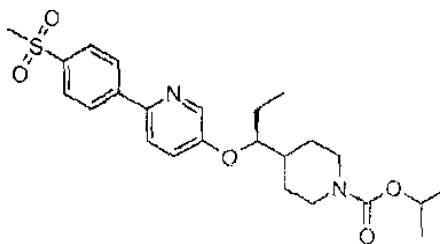
Етап 2: Заголовну сполуку (0,147 г, 63%) отримували як білу пінку з (±)-фенілметил 4-[1-((6-[4-(метилсульфоніл)феніл]-3-піридиніл)окси)пропіл]-1-піперидинкарбоксилату (0,26 г, 0,51 ммоль) способом, подібним прикладу 140, Етапи 1-2. Сирий продукт очищали хроматографією на колонці з силікагелем ISCO, застосовуючи 0 - 70% EtOAc/гексани, отримуючи заголовну сполуку як білу пінку. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,41 (d, 1H, J = 2,5 Гц), 8,15 (d, 2H, J = 8,1 Гц), 8,03 (d, 2H, J = 8,4 Гц), 7,76 (d, 1H, J = 8,8 Гц), 7,45-7,30 (m, 1H), 4,90 (септет, 1H, J = 6,2 Гц), 4,30-4,10 (m, 3H), 3,09 (s, 3H), 2,80-2,65 (m, 2H), 1,95-1,60 (m, 5H), 1,45- 1,25 (m, 2H), 1,23 (d, 6H, J = 6,4 Гц), 0,98 (t, 3H, J = 7,3 Гц); PX-MC (IEP), m/z 461 (M+H).

Приклад 143: 1-Метилетил 4-[(1R)-1-((6-[4-(метилсульфоніл)феніл]-3-піридиніл)окси)пропіл]-1-піперидинкарбоксилат



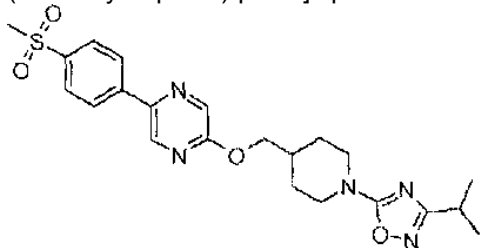
Рацемічний 1-метилетил 4-[1-((6-[4-(метилсульфоніл)феніл]-3-піридиніл)окси)пропіл]-1-піперидинкарбоксилат (отриманий, як у прикладі 142) хроматографували на колонці Chiral BЕРХ [колонка: AS-H, рухома фаза колонки: 80% CO₂: 20% MeOH (2 мл/хвил), тиск 140 бар, температура 40 °С, 215 нм] та тоді розділяли, отримуючи два (R та S) енантіомери. Заголовну сполуку виділяли як білу пінку з Чу = 10,65 хвилин (перший пік елювання). (R)-абсолютну стереохімію оцінювали аналізом VCD з самого початку.

Приклад 144: 1-Метилетил 4-[(1S)-1-((6-[4-(метилсульфоніл)феніл]-3-піридиніл)окси)пропіл]-1-піперидинкарбоксилат



Рацемічний 1-метилетил 4-[1-((6-[4-(метилсульфоніл)феніл]-3-піридиніл)окси) пропіл]-1-піперидинкарбоксилат (отриманий, як у прикладі 142) хроматографували на колонці Chiral
 ВЕРХ: AS-H, рухома фаза колонки: 80% CO₂ 20% MeOH (2 мл/хвил), тиск 140 бар, температура
 40 °C, 215 нм] та тоді розділяли, отримуючи два (R та S) енантіомери. Заголовну сполуку
 5 виділяли як білу пінку з Чу = 14,60 хвилин (другий пік елювання). (S) абсолютну стереохімію оцінювали аналізом VCD з самого початку.

Приклад 145: 2-[(1-[3-{1-Метилетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-піперидиніл]метил)окси]-5-[4-(метилсульфоніл)феніл]піразин



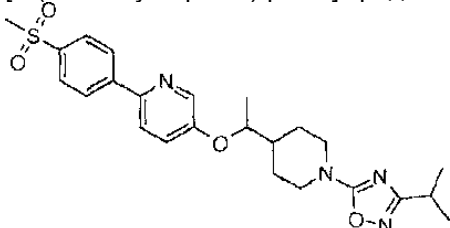
Етап 1: Суміш 2-аміно-5-бромпіразину (0,5 г, 2,79 ммоль) та [4-(метилсульфоніл)феніл]боронової кислоти (0,57 г, 2,79 ммоль) в 1,4-діоксані (10 мл) та MeOH (4 мл) обробляли 2М натрій карбонатом (4 мл) та Pd(PPh₃)₄ (65 мг, 0,06 ммоль). Реакційну суміш
 10 дегазували азотом та гріли при 100 °C протягом 3 годин. Більшість 1,4-діоксану та MeOH видаляли під зменшеним тиском. Додавали воду, та суміш екстрагували EtOAc (50 мл x 4).
 15 Комбіновані органічні екстракти промивали розсолем, сушили безводним натрій сульфатом, фільтрували та фільтрат концентрували до коричневого твердого матеріалу, котрий розтирали у порошок з дихлорметаном, отримуючи 0,465 г (67%) 5-[4-(метилсульфоніл)феніл]-2-піразинаміну як жовтий твердий продукт. Фільтрат промивали 1М HCl (25 мл), та водний шар відокремлювали та підлужували 4 Н NaOH. Суміш екстрагували EtOAc (50 мл x 2) та
 20 комбіновані органічні екстракти промивали розсолем, сушили безводним натрій сульфатом, фільтрували та фільтрат концентрували, отримуючи ще 0,045 г (7%) 5-[4-(метилсульфоніл)феніл]-2-піразинаміну як жовтий твердий продукт. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,63 (s, 1H), 8,15 (d 2H, J = 8,5 Гц), 7,97 (s, 1H), 7,91 (d, 2H, J = 8,5 Гц), 6,81 (s, 2H), 3,20 (s, 3H); PX-MC (IEP), m/z 250(M+H).

Етап 2: NaNO₂ (0,20 г, 2,76 ммоль) додавали порціями до концентрованої H₂SO₄ (1,4 мл) при 0°C. Суміш гріли при 50 °C, доки увесь NaNO₂ не розчинився та суміш знов охолоджували до 0 °C. Розчин 5-[4-(метилсульфоніл)феніл]-2-піразинаміну (0,51 г, 2,05 ммоль) у концентрованій H₂SO₄ (4,2 мл) додавали краплями до розчину нітронію. Льодяну баню видаляли, та суміш
 30 нагрівали до температури доквілля та перемішували протягом 15 хвилин. Тоді гріли до 45 °C протягом 30 хвилин. Суміш охолоджували до температури доквілля та виливали у льодяну баню. pH доводили до 4 4 Н NaOH та твердий продукт збирали, промивали водою, та сушили на повітрі, отримуючи 0,415 г (81%) 5-[4-(метилсульфоніл)феніл]-2-піразинолу (та його таутомерів) як коричневий твердий матеріал. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 12,77 (bs, 1H), 8,30-8,05 (m, 4H), 7,92 (d, 2H, J = 8,6 Гц), 3,21 (s, 3H); PX-MC (IEP), m/z 251 (M+H).

Етап 3: Суміш 5-[4-(метилсульфоніл)феніл]-2-піразинолу (та його таутомерів) (0,15 г, 0,60 ммоль),
 1-[3-(1-метилетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-піперидинілметилметансульфонату (отримано, як у прикладі 100. Етап 4, за винятком того, що на невеликих партіях не проводили промивання гептаном, 0,25 г, 0,81 ммоль) та калій карбонату (0,17 г, 1,20 ммоль) у ДМФ (6 мл)
 40 перемішували при температурі доквілля протягом ночі, тоді гріли при 100 °C протягом 5 годин. Суміш охолоджували до температури доквілля, додавали воду, та суміш екстрагували EtOAc (60 мл x 2). Комбіновані органічні екстракти промивали водою, розсолем та сушили безводним натрій сульфатом, фільтрували та фільтрат концентрували до коричневого твердого матеріалу. Сирий матеріал очищали хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи 1:20 ацетон/дихлорметан - 1:15 ацетон/дихлорметан, отримуючи 0,14 г (51%) заголовної сполуки як білий твердий продукт. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,55 (d, 1H, J = 0,9 Гц), 8,31 (s, 1H), 8,11 (d, 2H, J = 8,6 Гц), 8,02 (d, 2H, J = 8,6 Гц), 4,30-4,20 (m, 4H), 3,10-3,05 (m, 5H), 2,91 (септет, 1H, J =

7,0 Гц), 2,10-2,00 (m, 1H), 2,00-1,90 (m, 2H), 1,55-1,40 (m, 2H), 1,27 (d, 6H, J = 6,6 Гц); PX-МС (IEP), m/z 458 (M+H).

Приклад 146: (±)-5-[(1-{1-[3-(1-Метилетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-піперидиніл}етил)окси]-2-[4-(метилсульфоніл)феніл]піридин



Етап 1: Розчин {1-[3-(1-метилетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-піперидиніл}метанолу {отримано, як у прикладі 20, Етап 3. 1,50 г. 6,33 ммоль} у дихлорметані (30 мл) обробляли піридиній хлорхроматом (2,09 г, 9,49 ммоль). Реакційну суміш перемішували при температурі доквілля протягом 5 годин. Етер (50 мл) додавали, та суміш перемішували протягом 10 хвилин, фільтрували крізь броунмілерит® зверху шару силікагелю та фільтрат концентрували. Утворений коричневий залишок змішували з етером (100 мл) та фільтрували. Фільтрат сушили безводним натрій сульфатом, фільтрували та концентрували, отримуючи 1,10 г (78%) 1-[3-(1-метилетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-піперидинкарбальдегіду як світло-коричневу оливу, котру застосовували без подальшої очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 9,69 (s, 1H), 4,15-4,00 (m, 2H), 3,30-3,20 (m, 2H), 2,88 (септет, 1H, J = 7,0 Гц), 2,55-2,45 (m, 1H), 2,10-1,95 (m, 2H), 1,80-1,65 (m, 2H), 1,27 (d, 6H, J = 6,9 Гц).

Етап 2: Розчин 1-[3-(1-метилетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-піперидинкарбальдегіду (1,1 г, 4,93 ммоль) у ТГФ (25 мл) при -10 °C обробляли краплями метилмагній бромідом (3М в етері, 3,94 мл, 11,8 ммоль). Суміш перемішували при -10 °C - -5 °C протягом 2 годин. Реакційну суміш обережно гасили додаванням насиченого водного NH₄Cl та водний шар екстрагували етером (6 мл x 2). Комбіновані органічні екстракти промивали розсолем, сушили безводним натрій сульфатом та концентрували. Сирий матеріал очищали хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи 0 - 70% EtOAc/гексани, отримуючи 0,39 г (33%) (±)-1-{1-[3-(1-метилетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-піперидиніл}етанол, як світло-жовту оливу.

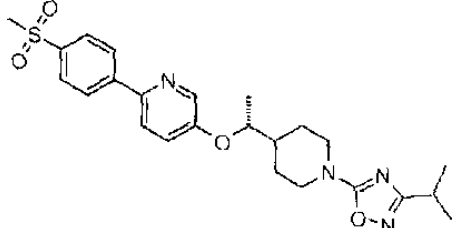
Етап 3: Розчин (±)-1-{1-[3-(1-метилетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-піперидиніл}етанолу (0,39 г) у дихлорметані (35 мл) при 0 °C обробляли метансульфонілхлоридом (0,26 мл, 3,26 ммоль) та Et₃N (0,69 мл, 4,89 ммоль) та перемішували при 0 °C протягом 1 години, тоді кімнатній температурі протягом 15 годин. Суміш розбавляли дихлорметаном (80 мл), промивали 1 М NaH₂PO₄ (50 мл x 2) та розсолем {35 мл}, та сушили безводним натрій сульфатом та концентрували, отримуючи сирий (±)-1-{1-[3-(1-метилетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-піперидиніл}етилметансульфонат (0,53 г, 100%) як світло-коричневу оливу. Сирий продукт застосовували без подальшої очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 4,75-4,65 (m, 1H), 4,30-4,15 (m, 2H), 3,10-2,95 (m, 5H), 2,89 (септет, 1H, J = 7,0 Гц), 1,95-1,70 (m, 3H), 1,55-1,35 (m, 5H), 1,28 (d, 6H, J = 6,9 Гц).

Етап 4: (4-Метилсульфонілфеніл)боронову кислоту (4,40 г, 21,55 ммоль) додавали до розчину 6-бром-3-піридинолу (2,5 г, 14,37 ммоль) у ДМЕ (125 мл), а потім додавали 2 М натрій карбонат (75 мл) та Pd(PPh₃)₄ (0,83 г, 0,72 ммоль). Реакційну суміш дегазували азотом та гріли при 80 °C протягом ночі, тоді охолоджували до температури доквілля. Воду (50 мл), 1Н NaOH (50 мл), розсіл {50 мл} та дихлорметан (150 мл) додавали. Шар дихлорметану відокремлювали та водний шар промивали дихлорметаном (100 мл). Комбінований екстракт дихлорметаном ще промивали сумішшю води (50 мл), 1 Н NaOH (50 мл) та розсолу (50 мл). Водні шари комбінували та промивали дихлорметаном (100 мл), нейтралізували концентрованою HCl та екстрагували EtOAc (250 мл x 2). Комбінований EtOAc-екстракт фільтрували крізь броунмілерит на шар силікагелю, котрий ще промивали EtOAc (100 мл). EtOAc-фільтрат промивали розсолем та сушили безводним натрій сульфатом. Фільтрували та концентрували до світло-жовтого твердого продукту, котрий розтирали у порошок з невеликою кількістю гарячого метанолу, отримуючи 2,20 г (61%) 6-[4-(метилсульфоніл)феніл]-3-піридинол як білий твердий продукт.

Етап 5: Заголовну сполуку (0,295 г, 54%) отримували як білу пінку з 6-[4-(метилсульфоніл)феніл]-3-піридинолу (0,29 г, 1,16 ммоль), (±)-1-{1-[3-(1-метилетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-піперидиніл}етилметансульфонату (0,53 г, сирий), калій карбонату (0,32 г, 2,32 ммоль) у ДМФ (10 мл) способом, подібним прикладу 139, Етап 3. Сирий матеріал очищали хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи 1:7 ацетон/дихлорметан, отримуючи заголовну сполуку як білу пінку. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,38(d, 1H, J = 3,0 Гц), 8,13 (d, 2H, J = 8,5 Гц), 8,00 (d, 2H, J = 8,6 Гц), 7,74 (d, 1H, J = 8,8 Гц), 7,35-7,25 (m, 1H), 4,35-4,25 (m, 1H),

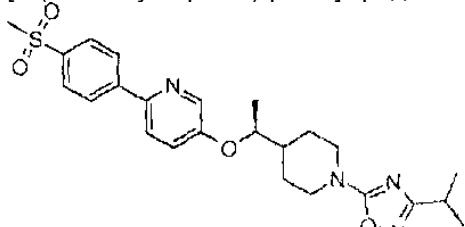
4,25-4,15 (m, 2H), 3,10-3,00 (m, 5H), 2,87 (септет, 1H, J = 7,0 Гц), 2,05-1,95 (m, 1H), 1,95-1,75 (m, 2H), 1,40-1,20 (m, 2H), 1,34 (d, 3H, J = 6,3 Гц), 1,27 (d, 6H, J = 6,9 Гц); PX-МС (ІЕР), m/z 471 (M+H).

Приклад 147: 5-(((1R)-1-{1-[3-(1-Метилетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-піперидиніл}етил)окси)-2-[4-(метилсульфоніл)феніл]піридин



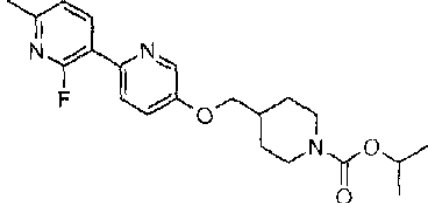
Рацемічний 5-[(1-{1-[3-(1-метилетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-піперидиніл}етил)окси]-2-[4-(метилсульфоніл)феніл]піридин (отриманий, як у прикладі 146), хроматографували на колонці Chiral ВЕРХ; AS-H, рухома фаза колонки: 75% CO₂: 25% MeOH (2 мл/хвил), тиск 140 бар, температура 40 °С, 215 нм] та тоді розділяли, отримуючи два (R та S) енантіомери. Заголовну сполуку виділяли як білу пінку з Чу = 10,25 хвилин (перший пік елювання). (R) абсолютну стереохімію оцінювали аналізом VCD з самого початку.

Приклад 148: 5-(((1S)-1-{1-[3-(1-Метилетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-піперидиніл}етил)окси)-2-[4-(метилсульфоніл)феніл]піридин



Рацемічний 5-[(1-{1-[3-(1-метилетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-піперидиніл}етил)окси]-2-[4-(метилсульфоніл)феніл]піридину (отриманий, як у прикладі 146) хроматографували на колонці Chiral ВЕРХ: AS-H, рухома фаза колонки: 75% CO₂: 25% MeOH (2 мл/хвил), тиск 140 бар, температура 40 °С, 215 нм] та тоді розділяли, отримуючи два (R та S) енантіомери. Заголовну сполуку виділяли як білу пінку з Чу = 14,89 хвилин (другий пік елювання). (S) абсолютну стереохімію оцінювали аналізом VCD з самого початку.

Порівняльний приклад 149: 1-Метилетил 4-{{(2'-флуор-6'-метил-2,3'-біпіридин-5-іл)окси}метил}-1-піперидинкарбоксилат

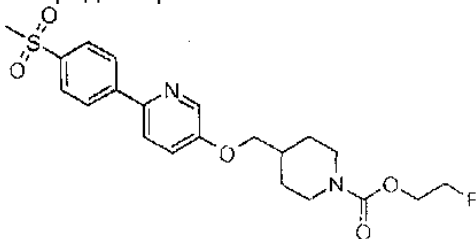


Етап 1: 1,1-Диметилетил 4-{{(2'-флуор-6'-метил-2,3'-біпіридин-5-іл)окси}метил}-1-піперидинкарбоксилат (0,21 г. 72%) отримували як білуватий твердий продукт з 2-флуор-6-піколін-3-боронової кислоти (0,14 г, 0,87 ммоль), 1,1-диметилетил 4-{{(6-бром-3-піридиніл)окси}метил}-1-піперидинкарбоксилату (отриманий, як у прикладі 76, Етап 1, 0,27 г, 0,72 ммоль), 2М натрій карбонату (2,5 мл) та PdCl₂(PPh₃)₂ (26 мг, 0,04 ммоль) у ДМЕ (8 мл) способом, подібним прикладу 21, Етап 3. Сирий матеріал очищали хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи 1:10 ацетон/дихлорметан, отримуючи 1,1-диметилетил 4-{{(2'-флуор-6'-метил-2,3' біпіридин-5-іл)окси}метил}-1-піперидин карбоксилат як білуватий твердий продукт. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,45-8,35 (m, 2H). 7,81 (d, 1H, J = 8,0 Гц). 7,30-7,25 (m, 1H), 7,15-7,10 (m, 1H), 4,16 (bs, 2H). 3,88 (d, 2H, J = 6,4 Гц). 2,80-2,65 (m, 2H), 2,53 (s, 3H). 2,10-1,90 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,35-1,20 (m, 2H); PX-МС (ІЕР), m/z 402 (M+H).

Етап 2: Заголовну сполуку (0,166 г, 96%) отримували як білий твердий продукт з 1,1-диметилетил 4-{{(2'-флуор-6'-метил-2,3' бірпидин-5-іл)окси}метил}-1-піперидинкарбоксилату (0,18 г. 0,45 ммоль) та ТФОК (0,35 мл) у дихлорметані (10 мл) тоді діізопропілетиламіну (2,0 мл) та ізопропілхлорформіату (1,0М у толуені, 0,54 мл, 0,54 ммоль) способом, подібним прикладу 74. Сирий матеріал очищали хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи 1:10 ацетон/дихлорметан, отримуючи заголовну сполуку як білий твердий продукт. ¹H ЯМР (400 МГц,

CDCl_3): δ 8,45-8,35 (m, 2H), 7,82 (d, 1H, $J = 8,6$ Гц), 7,30-7,25 (m, 1H), 7,20-7,10 (m, 1H), 4,91 (септет, 1H, $J = 6,3$ Гц), 4,22 (bs, 2H), 3,89 (d, 2H, $J = 6,4$ Гц), 2,85-2,70 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,10-1,95 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,40-1,20 (m, 8H); PX-МС (IEP), m/z 388 (M+H).

Приклад 150: 2-Флуоретил 4-[(6-[4-(метилсульфоніл)феніл]-3-піридиніл)окси]метил-1-піперидинкарбоксилат

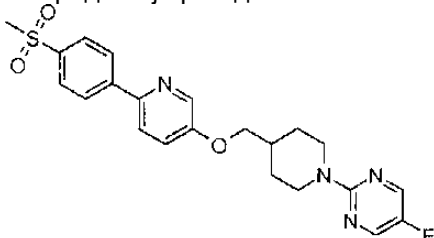


Етап 1: Суміш N-Вос-4-піперидинметанолу (1,0 г, 4,51 ммоль), Et_3N (1,30 мл, 9,01 ммоль) у дихлорметані (20 мл) при 0°C обробляли краплями метансульфонілхлоридом (0,39 мл, 4,96 ммоль). Реакційну суміш перемішували при $0^\circ\text{C} - 5^\circ\text{C}$ протягом 1,5 годин, розбавляли дихлорметаном (100 мл) та промивали 1 M NaH_2PO_4 (50 мл x 2) та розсолем (25 мл). Шар дихлорметану сушили безводним натрій сульфатом, фільтрували та фільтрат концентрували до коричневої оливи, котра тверднула при охолодженні, отримуючи 1,35 г (100%) 1,1-диметилетил 4-[(метилсульфоніл)окси]метил-1-піперидинкарбоксилат як коричневий твердий матеріал, котрий застосовували без подальшої очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 4,20-4,10 (m, 2H), 4,04 (d, 2H, $J = 6,5$ Гц), 2,99 (s, 3H), 2,75-2,60 (m, 2H), 1,95-1,85 (m, 1H), 1,75-1,65 (m, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,30-1,10 (m, 2H).

Етап 2: 1,1-Диметилетил 4-[(6-[4-(метилсульфоніл)феніл]-3-піридиніл)окси]метил-1-піперидинкарбоксилат (0,34 г, 95%) отримували як білий твердий продукт з 6-[4-(метилсульфоніл)феніл]-3-піридинолу (Приклад 146, Етап 4, 0,20 г, 0,80 ммоль), 1,1-диметилетил 4-[(метилсульфоніл)окси]метил-1-піперидинкарбоксилату (0,33 г, 1,12 ммоль), калій карбонату (0,23 г, 1,60 ммоль) у ДМФ (7 мл) способом, подібним прикладу 139, Етап 3. Реакційну суміш охолоджували до температури доквілля, та виливали у воду (50 мл). Осад збирали та промивали водою, сушили на повітрі, отримуючи 1,1-диметилетил 4-[(6-[4-(метилсульфоніл)феніл]-3-піридиніл)окси]метил-1-піперидинкарбоксилат як білий твердий продукт. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,40 (bs, 1H), 8,14 (d, 2H, $J = 7,5$ Гц), 8,01 (d, 2H, $J = 7,3$ Гц), 7,80-7,70 (m, 1H), 7,34 (bs, 1H), 4,18 (bs, 2H), 3,91 (d, 2H, $J = 6,1$ Гц), 3,07 (s, 3H), 2,85-2,65 (m, 2H), 2,10-1,95 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,40-1,20 (m, 2H); PX-МС (IEP), m/z 447 (M+H).

Етап 3: Заголовну сполуку (0,105 г, 90%) отримували як білий твердий продукт з 1,1-диметилетил 4-[(6-[4-(метилсульфоніл)феніл]-3-піридиніл)окси]метил-1-піперидинкарбоксилату (0,12 г, 0,27 ммоль) та ТФОК (0,20 мл) у дихлорметані (6 мл) тоді діізопропілетиламіну (1,2 мл) та 2-флуоретилхлорформіату (42 мкл, 0,32 ммоль) способом, подібним прикладу 74. Сирий матеріал очищали хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи 1:7 ацетон/дихлорметан, отримуючи заголовну сполуку як білий твердий продукт. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,39 (d, 1H, $J = 2,7$ Гц), 8,13 (d, 2H, $J = 8,3$ Гц), 8,00 (d, 2H, $J = 8,5$ Гц), 7,73 (d, 1H, $J = 8,8$ Гц), 7,35-7,25 (m, 1H), 4,70-4,55 (m, 2H), 4,40-4,15 (m, 4H), 3,91 (d, 2H, $J = 6,4$ Гц), 3,06 (s, 3H), 2,84 (bs, 2H), 2,10-1,95 (m, 1H), 1,95-1,80 (m, 2H), 1,40-1,25 (m, 2H); PX-МС (IEP), m/z 437 (M+H).

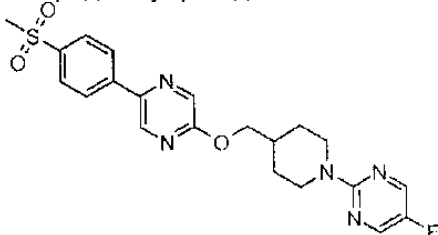
Приклад 151: 5-Флуор-2-{4-[(6-[4-(метилсульфоніл)феніл]-3-піридиніл)окси]метил-1-піперидиніл}піримідин



Заголовну сполуку (91 мг, 84%) отримували як білий твердий продукт з 1,1-диметилетил 4-[(6-[4-(метилсульфоніл)феніл]-3-піридиніл)окси]метил-1-піперидинкарбоксилату (отриманий, як у прикладі 150, Етап 2, 0,11 г, 0,25 ммоль) та ТФОК (0,20 мл) у дихлорметані (6 мл) тоді калій карбонату (0,75 г) та 2-хлор-5-флуорпіримідину (47 мкл, 0,27 ммоль) у ДМСО (5 мл) подібно прикладу 80. Сирий матеріал очищали хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи 1:15 ацетон/дихлорметан, отримуючи заголовну сполуку як білий твердий продукт. ^1H ЯМР (400 МГц,

CDCl_3): δ 8,42 (d, 1H, $J = 2,7$ Гц), 8,18 (s, 2H), 8,14 (d, 2H, $J = 8,3$ Гц), 8,02 (d, 2H, $J = 8,3$ Гц), 7,76 (d, 1H, $J = 8,8$ Гц), 7,45-7,35 (m, 1H), 4,80-4,70 (m, 2H), 3,94 (d, 2H, $J = 6,1$ Гц), 3,07 (s, 3H), 3,00-2,85 (m, 2H), 2,10-2,05 (m, 1H), 2,00-1,90 (m, 2H); 1,45-1,30 (m, 2H); PX-МС (IEP), m/z 443 (M+H).

Приклад 152: 5-Флуор-2-{4-[(5-[4-(метилсульфоніл)феніл]-2-піразиніл)окси]метил}-1-піперидиніл}піримідин

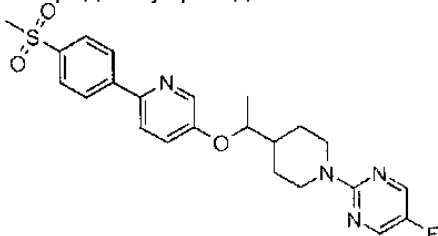


Етап 1: Розчин 2-хлор-5-флуорпіримідину (1,1 г, 8,05 ммоль) та 4-піперидинметанолу (1,14 г, 9,66 ммоль) у ДМСО (20 мл) обробляли калій карбонатом (2,23 г, 16,10 ммоль). Реакційну суміш гріли при 100°C протягом ночі. Суміш охолоджували до температури доквілля та виливали у воду та екстрагували дихлорметаном (60 мл x 3). Органічні екстракти комбінували та промивали розсоллом, сушили безводним натрій сульфатом, фільтрували та фільтрат концентрували, отримуючи сирий продукт як коричневу оливу. Сирий продукт очищали хроматографією на колонці з силікагелем ISCO, застосовуючи 0 - 40% EtOAc/гексани, отримуючи 1,62 г (95%) [1-(5-флуор-2-піримідиніл)-4-піперидиніл]метанолу як білий твердий продукт при стоянні. ^1H ЯМР (400 МГц CDCl_3): δ 8,18 (s, 2H), 4,75-4,65 (m, 2H), 3,51 (d, 2H, $J = 6,1$ Гц), 2,95-2,80 (m, 2H), 1,85-1,70 (m, 3H), 1,30-1,15 (m, 2H); PX-МС (IEP), m/z 212 (M+H).

Етап 2: [1-(5-Флуор-2-піримідиніл)-4-піперидиніл]метилметансульфонат (0,235 г, 89%) отримували як білий твердий продукт з 1-[1-(5-флуор)-2-піримідиніл]-4-піперидиніл]метанолу (виділений як побічний продукт на етапі додавання метил-реагенту Гриньяра у прикладі 153, 0,192 г, 0,91 ммоль), метансульфонілхлориду (0,09 мл, 1,09 ммоль), Et_3N (0,26 мл, 1,82 ммоль) та дихлорметану (15 мл) способом, подібним прикладу 150, Етап 1. Сирий продукт очищали хроматографією на колонці з силікагелем ISCO, застосовуючи 0 - 45% EtOAc/гексани. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,18 (s, 2H), 4,75-4,65 (m, 2H), 4,07 (d, 2H, $J = 6,3$ Гц), 3,00 (s, 3H), 2,95-2,80 (m, 2H), 2,10-1,95 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,35-1,20 (m, 2H); PX-МС (IEP), m/z 290 (M+H).

Етап 3: Суміш 5-[4-(метилсульфоніл)феніл]-2-піразинолу (та його таутомерів) (отримано, як у прикладі 145, Етап 2, 0,15 г, 0,60 ммоль), [1-(5-флуор-2-піримідиніл)-4-піперидиніл]метилметансульфонату (0,234 г, 0,81 ммоль) та калій карбонату (0,17 г, 1,20 ммоль) у ДМФ (6 мл) перемішували при 100°C у оливній бані протягом 2,5 годин. Суміш охолоджували до температури доквілля, обробляли водою, та суміш екстрагували EtOAc (60 мл x 2). Комбіновані органічні екстракти промивали водою, розсоллом та сушили безводним натрій сульфатом, фільтрували та фільтрат концентрували, отримуючи сирий продукт як світло-коричневий твердий матеріал. Сирий продукт очищали хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи 1:30 ацетон/дихлорметан тоді 1:20 ацетон/дихлорметан, отримуючи 0,132 г (50%) заголовної сполуки як білий твердий продукт. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,55 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,18 (s, 2H), 8,11 (d, 2H, $J = 8,0$ Гц), 8,02 (d, 2H, $J = 8,1$ Гц), 4,80-4,65 (m, 2H), 4,25 (d, 2H, $J = 6,6$ Гц), 3,07 (s, 3H), 3,00-2,85 (m, 2H), 2,10-2,05 (m, 1H), 2,00-1,85 (m, 2H), 1,45-1,30 (m, 2H); PX-МС (IEP), m/z 444 (M+H).

Приклад 153: (\pm)-5-Флуор-2-{4-[1-(6-[4-(метилсульфоніл)феніл]-3-піридиніл)окси]етил}-1-піперидиніл}піримідин



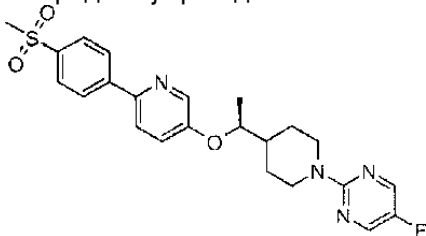
Етап 1: 1-(5-Флуор-2-піримідиніл)-4-піперидинкарбальдегід (0,96 г, 60%) отримували як білий твердий продукт з [1-(5-флуор-2-піримідиніл)-4-піперидиніл]метанолу (отриманий, як у прикладі 152, Етап 1, 1,62 г, 7,67 ммоль) та PCC (піридиній хлорхромат, 2,53 г, 11,50 ммоль) у дихлорметані (36 мл) способом, подібним прикладу 146, Етап 1. Сирий продукт очищали хроматографією на колонці з силікагелем ISCO, застосовуючи 0 - 20% EtOAc/гексани, отримуючи 1-(5-флуор-2-піримідиніл)-4-піперидинкарбальдегід як твердий матеріал. ^1H ЯМР

(400 МГц, CDCl₃): δ 9,68 (s, 1H), 8,20 (s, 2H), 4,55-4,45 (m, 2H), 3,25-3,10 (m, 2H), 2,60-2,45 (m, 1H), 2,05-1,90 (m, 2H), 1,70-1,55 (m, 2H); PX-МС (IEP), m/z 210 (M+H).

Етап 2: (±)-1-[1-(5-Флуор-2-піримідиніл)-4-піперидиніл]етилметансульфонат (0,24 г) отримували як безбарвну оливу з 1-(5-флуор-2-піримідиніл)-4-піперидинкарбальдегіду та метилмагній броміду (3М в етері), тоді метансульфонілхлориду та триетиламіну способом, подібним прикладу 139, Етапи 1-2. Сирий продукт очищали хроматографією на колонці з силікагелем ISCO, застосовуючи 0 - 40% EtOAc/гексани, отримуючи (±)-1-[1-(5-флуор-2-піримідиніл)-4-піперидиніл]етилметансульфонат, як безбарвну оливу. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,17 (s, 2H), 4,80-4,70 (m, 2H), 4,70-4,60 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,90-2,75 (m, 2H), 1,95-1,70 (m, 3H), 1,40 (d, 3H, J = 6,3 Гц), 1,35-1,25 (m, 2H); PX-МС (IEP), m/z 304 (M+H).

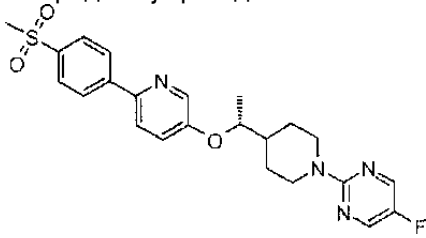
Етап 3: Заголовну сполуку (0,184 г, 51%) отримували як білий твердий продукт з 6-[4-(метилсульфоніл)феніл]-3-піридинолу (Приклад 146, Етап 3, 0,16 г, 0,63 ммоль), (±)-1-[1-(5-флуор-2-піримідиніл)-4-піперидиніл]етилметансульфонат (0,24 г, 0,79 ммоль) та калій карбонат (0,18 г, 1,27 ммоль) у ДМФ (6 мл) способом, подібним прикладу 152, Етап 3. Сирий продукт очищали хроматографією на колонці з силікагелем ISCO, застосовуючи 0 - 55% EtOAc/гексани, отримуючи заголовну сполуку як білий твердий продукт. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,37 (d, 1H, J = 2,9 Гц), 8,17 (s, 2H), 8,12 (d, 2H, J = 8,3 Гц), 8,00 (d, 2H, J = 8,3 Гц), 7,72 (d, 1H, J = 8,8 Гц), 7,35-7,25 (m, 1H), 4,80-4,70 (m, 2H), 4,35-4,25 (m, 1H), 3,07 (s, 3H), 2,95-2,80 (m, 2H), 2,05-1,75 (m, 3H), 1,45-1,25 (m, 5H); PX-МС (IEP), m/z 457 (M + H).

Приклад 154: 5-Флуор-2-{4-[1-(1S)-1-({6-[4-(метилсульфоніл)феніл]-3-піридиніл}окси)етил]-1-піперидиніл}піримідин



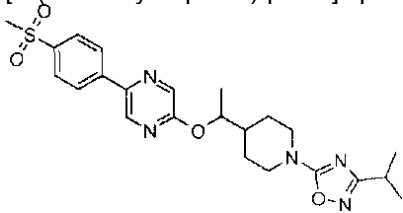
Рацемічний 5-флуор-2-{4-[1-({6-[4-(метилсульфоніл)феніл]-3-піридиніл}окси)етил]-1-піперидиніл}піримідин (отриманий, як у прикладі 153) хроматографували на колонці Chiral ВЕРХ: ОJ-H, рухома фаза колонки: 70% CO₂ 30% MeOH (2 мл/хвил), тиск 140 бар, температура 40 °С, 215 нм] та тоді розділяли, отримуючи два (R та S) енантіомери. Заголовну сполуку виділяли як білуватий твердий продукт з Чу = 21,34 хвилин (перший пік елювання). (S) абсолютну стереохімію оцінювали аналізом VCD з самого початку.

Приклад 155: 5-Флуор-2-{4-[1-(1R)-1-({6-[4-(метилсульфоніл)феніл]-3-піридиніл}окси)етил]-1-піперидиніл}піримідин



Рацемічний 5-флуор-2-{4-[1-({6-[4-(метилсульфоніл)феніл]-3-піридиніл}окси)етил]-1-піперидиніл}піримідин (отриманий, як у прикладі 153) хроматографували на колонці Chiral ВЕРХ: ОJ-H, рухома фаза колонки: 70% CO₂ 30% MeOH (2 мл/хвил), тиск 140 бар, температура 40 °С, 254 нм] та тоді розділяли, отримуючи два (R та S) енантіомери. Заголовну сполуку виділяли як білуватий твердий продукт з Чу = 30,59 хвилин (другий пік елювання). (R) абсолютну стереохімію оцінювали аналізом VCD з самого початку.

Приклад 156: (±)-2-[(1-{1-[3-(1-Метилетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-піперидиніл}етил)окси]-5-[4-(метилсульфоніл)феніл]піразин



Етап 1: Розчин 3-(1-метилетил)-5-(трихлорметил)-1,2,4-оксадіазолу (отриманий, як у прикладі 158, Альтернативний синтез. Етап 3, 179 г, 0,78 моль) у MeOH (300 мл) обробляли 4-

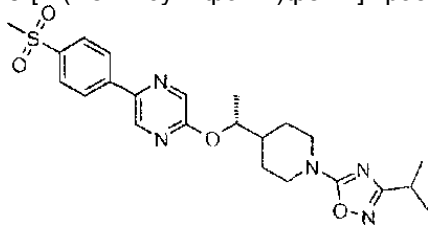
піперидинметанолом (108 г, 0,94 моль) та перемішували та гріли при 50 °С протягом ночі. Розчинники видаляли та залишок очищали флеш-хроматографією на колонці з силікагелем, отримуючи {1-[3-(1-метилетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-піперидиніл}метанол (60 г, 34%) як блідо-жовту оливу.

- 5 Етап 2: Розчин {1-[3-(1-метилетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-піперидиніл}метанолу (1,50 г, 6,66 ммоль) у дихлорметані (50 мл) при 0 °С обробляли перйодинаном Десса-Мартіна (2,91 г, 6,66 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до температури доквілля та перемішували протягом ночі. Реакційну суміш гасили водним 20% натрій тіосульфатом (100 мл) та водним насиченим натрій гідрогенкарбонатом (100 мл) та тоді перемішували протягом 10 хвилин. Шар дихлорметану відокремлювали та промивали розсолон, сушили безводним натрій сульфатом, фільтрували та фільтрат концентрували, отримуючи сирий продукт як мутну безбарвну оливу. Сирий продукт розчиняли у 100 мл 1:1 EtOAc/гексани, фільтрували крізь шар силікагелю, промивали 200 мл 1:1 EtOAc/гексанами. Фільтрат концентрували, отримуючи 1,07 г (72%) 1-[3-(1-метилетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-піперидинкарбальдегіду як прозору безбарвну оливу, котру застосовували без подальшої очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 9,68 (s, 1H), 4,15-4,00 (m, 2H), 3,30-3,20 (m, 2H), 2,86 (септет, 1H, J = 7,0 Гц), 2,55-2,45 (m, 1H), 2,10-1,95 (m, 2H), 1,80-1,65 (m, 2H), 1,26 (d, 6H, J = 6,8 Гц).

- Етап 3: (±)-1-{1-[3-(1-Метилетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-піперидиніл}етилметансульфонат (0,74 г, 49%) отримували як світло-коричневу оливу з 1-[3-(1-метилетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-піперидинкарбальдегіду (1,07 г, 4,79 ммоль) та метилмагній бромід (3M в етері, 3,51 мл, 10,54 ммоль) тоді метансульфонілхлориду (0,22 мл, 2,81 ммоль) та Et₃N (0,66 мл, 4,68 ммоль) способом, подібним прикладу 139, Етапи 1-2. Сирий продукт застосовували без подальшої очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 4,70-4,60 (m, 1H), 4,30-4,15 (m, 2H), 3,10-2,95 (m, 5H), 2,87 (септет, 1H, J = 7,0 Гц), 1,95-1,70 (m, 3H), 1,55-1,35 (m, 5H), 1,26(d, 6H, J = 6,8 Гц).

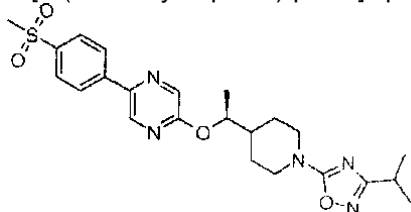
- Етап 4: Заголовну сполуку (0,212 г, 26%) отримували як білу пінку з 5-[4-(метилсульфоніл)феніл]-2-піразинолу (та його таутомерів) (отримано, як у прикладі 145, Етапи 1-2, 0,43 г, 1,72 ммоль). (±)1-{1-[3-(1-метилетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-піперидиніл}етилметансульфонату (0,74 г, 2,32 ммоль) та калій карбонату (0,48 г, 3,44 ммоль) у ДМФ (15 мл) способом, подібним прикладу 152, Етапи 3. Сирий продукт очищали хроматографією на колонці з силікагелем ISCO, застосовуючи 0 - 25% EtOAc/дихлорметан, а потім хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи 50% EtOAc/гексанами, отримуючи (±)-2-[(1-{1-[3-(1-метилетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-піперидиніл}етил)окси]-5-[4-(метилсульфоніл)феніл]піразин як білий твердий продукт. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,53 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,10 (d, 2H, J = 8,5 Гц), 8,02 (d, 2H, J = 8,5 Гц), 5,20-5,10 (m, 1H), 4,35-4,20 (m, 2H), 3,15-3,00 (m, 5H), 2,91 (септет, 1H, J = 7,0 Гц), 2,00-1,80 (m, 3H), 1,60-1,40 (m, 2H), 1,34 (d, 3H, J = 6,1 Гц), 1,28 (d, 6H, J = 7,1 Гц); PX-МС (IEP), m/z 472 (M+H).

Приклад 157: 2-[(1R)-1-{1-[3-(1-Метилетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-піперидиніл}етил)окси]-5-[4-(метилсульфоніл)феніл]піразин



- 40 Рацемічний 2-[(1-{1-[3-(1-метилетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-піперидиніл}етил)окси]-5-[4-(метилсульфоніл)феніл]піразин (отриманий, як у прикладі 156) хроматографували на колонці Chiral BEPX [колонка: AS-H, рухома фаза колонки: 70% CO₂, 30% MeOH (2 мл/хвил), тиск 140 бар, температура 40 °С, 215 нм] та тоді розділяли, отримуючи два (R та S) енантіомери. Заголовну сполуку виділяли як білуватий твердий продукт з Чу = 23,42 хвилин (перший пік елювання) (R) абсолютну стереохімію оцінювали аналізом VCD з самого початку.

Приклад 158: 2-[(1S)-1-{1-[3-(1-Метилетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-піперидиніл}етил)окси]-5-[4-(метилсульфоніл)феніл]піразин



Рацемічний 2-[(1-{1-[3-(1-метилетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-піперидиніл)етил)окси]-5-[4-(метилсульфоніл)феніл]піразин (отриманий, як у прикладі 156) хроматографували на колонці Chiral BEPX [колонка: AS-H, рухома фаза колонки: 70% CO₂: 30% MeOH (2 мл/хвил), тиск 140 бар, температура 40 °С. 215 нм] та тоді розділяли, отримуючи два (R та S) енантіомери. Заголовну сполуку виділяли як білуватий твердий продукт з Чу = 25,83 хвилин (другий пік елювання). (S) абсолютну стереохімію оцінювали аналізом VCD з самого початку.

Альтернативне отримання з енантіомерно збагаченого матеріалу:

Етап 1: Триетиламін (315 мл, 2,26 моль) додавали краплями до мурашиної кислоти (150 мл, 3,91 моль) з перемішуванням, тримаючи внутрішню температуру нижче 60 °С з охолодженням льодяною банею. 4-ацетилпіридин (100 мл, 0,904 моль) тоді додавали швидко, тримаючи температуру нижче 50 °С. Після цього додавання реакційній суміші давали охолонути до 28 °С та додавали хіральний рутеній-каталізатор [N-[(1R,2R)-2-(аміно-N)-1,2-дифенілетил]-2,4,6-триметилбензенсульфонамідато-N]хлор[(1,2,3,4,5,6-A7)-1-метил-4-(1-метилетил)бензен]рутеній(CAS# 177552-91-9; стосовно отримання каталізатору дивись: Uematsu, N.; Fujii, A.; Hashiguchi, S.; Ikariya, T.; Noyori, R.; J. Am. Chem. Soc. 1996. 118, 4916-4917) (3 г, 4,46 ммоль). Суміш перемішували у вакуумі протягом 4 годин та тоді протягом ночі під азотом. Реакційну суміш додавали краплями при перемішуванні до розчину 10% натрій карбонату (4 л) та тоді екстрагували EtOAc (3 x 1 л). Комбіновані шари EtOAc промивали раз розсолем (1 л), обробляли MgSO₄ та знебарвлювальним вугіллям Darco G-60 та фільтрували крізь 100 г силікагелю, промиваючи 10% MeOH/EtOAc (1 л). Фільтрат концентрували, отримуючи темну оливу, що кристалізувалася при стоянні. Твердий матеріал розчиняли у гарячому трет-бутилметил-етері (250 мл) та гарячий розчин фільтрували для видалення невеликої кількості нерозчинного матеріалу. Фільтрат перемішували з охолодженням до кімнатної температури та тоді до -15 °С. Тверді матеріали збирали фільтруванням, промивали холодним трет-бутилметил-етером та гептаном, та тоді сушили у високому вакуумі, отримуючи (1R)-1-(4-піридиніл)етанол, як темно-бежевий твердий продукт (62 г, 52,9% виходу). Цей твердий матеріал мав 96% ен на основі хіральної BEPX (BEPX-умови: колонка AS-H, 5% MeOH/CO₂, 40 °С, 140 бар, 2 мл/хвил). Фільтрат комбінували з нерозчинним твердим матеріалом від кристалізації та концентрували у вакуумі, отримуючи додатковий (1R)-1-(4-піридиніл)етанол, як темну оливу (37,5 г, 32% виходу). Цей оліїстий матеріал мав 78% ен на основі хіральної BEPX (дивись умови BEPX вище). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,47-8,43 (m, 2H), 7,32-7,28 (m, 2H), 5,37 (d, 1H, J = 4,4 Гц), 4,72-4,64 (m, 1H), 1,44 (d, 3H, J = 6,6 Гц).

Етап 2: Розчин (1R)-1-(4-піридиніл)етанолу (37 г, 0,3 моль, 78% ен) у MeOH (2 л) завантажували PtO₂ (5 г) під азотом, а потім оцтовою кислотою (19 мл). Суміш відкачували та продували кілька разів воднем та тоді перемішували під воднем протягом 2 діб при кімнатній температурі. Суміш фільтрували для видалення каталізатору та фільтрат концентрували у вакуумі та розтирали у порошок з EtOAc, отримуючи кремовий твердий матеріал, котрий збирали фільтруванням. Шар на фільтрі розчиняли у MeOH (500 мл) та додавали 50% NaOH (15,8 г). Утворений розчин перемішували при 25 °С протягом 30 хвилин та концентрували. Утворений твердий продукт розтирали у порошок з етером (700 мл) та перемішували при 25 °С протягом 30 хвилин, тверді матеріали видаляли фільтруванням та фільтрат сушили безводним магній сульфатом та фільтрували знов. Кінцевий фільтрат концентрували, отримуючи (1R)-1-(4-піридиніл)етанол (22 г, 57% виходу) як світло-бежевий твердий матеріал. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 3,50 (квінт, 1H, J = 6,3 Гц), 3,13-3,01 (m, 2H), 2,61-2,47 (m, 2H), 1,88 (br. 2H), 1,84-1,73 (m, 1H), 1,63-1,52 (m, 1H), 1,41-1,27 (m, 1H), 1,23-1,05 (m, 2H), 1,13 (d, 3H, J = 6,2 Гц).

Етап 3: При перемішуванні розчин N-гідрокси-2-метилпропанімідаміду (16,33 г, 160 ммоль) у піридині (16,81 мл, 208 ммоль) та дихлорметані (165 мл) при -15 °С обробляли трихлорацетилхлоридом (19,63 мл, 176 ммоль) протягом 40 хвилин. Реакційній суміші давали нагрітись до температури доквілля та перемішували протягом 42 годин. Воду (100 мл) додавали та реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин. Дихлорметан видаляли та залишок розбавляли водою (50 мл) та екстрагували етером (300 мл). Етерний шар промивали водою, сушили безводним магній сульфатом та концентрували, отримуючи 3-(1-метилетил)-5-(трихлорметил)-1,2,4-оксадіазол (28,0 г, 76% виходу) як оранжеву рідину. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 3,13 (септет, 1H, J = 7,0 Гц), 1,36 (d, 6H, J = 7,0 Гц).

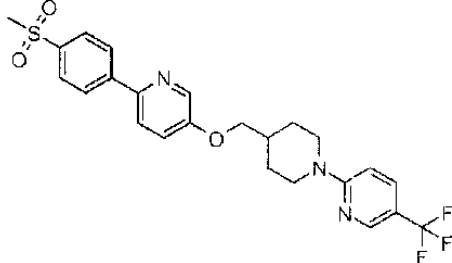
Етап 4: Розчин 3-(1-метилетил)-5-(трихлорметил)-1,2,4-оксадіазолу (25,8 г, 112 ммоль) та (1R)-1-(4-піперидиніл)етанолу (13,4 г, 104 ммоль) у MeOH (15 мл) перемішували при температурі доквілля під азотом протягом 7 доби. Реакційну суміш розбавляли MeOH (40 мл), охолоджували у льодяній бані та додавали 1N NaOH (25 мл). Суміші давали нагрітись до температури доквілля та перемішували протягом 1 години. Реакційну суміш розподіляли у EtOAc (300 мл)/ 1 N NaOH (75 мл) та шари розділяли. Водний шар насичали NaCl та

екстрагували EtOAc (200 мл). Комбіновані шари EtOAc сушили безводним магній сульфатом, концентрували та поміщали у високому вакуумі протягом 18 годин, отримуючи (1R)-1-{1-[3-(1-метилетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-піперидиніл}етанол (16,75 г, 68%) як оранжеву оливу. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 4,14 (m, 2H), 3,57 (квінт, 1H, J = 6,3 Гц), 2,98 (m, 2H), 2,83 (септет, 1H, J = 7,0 Гц), 1,90 (m, 1H), 1,86 (br, 1H), 1,67 (m, 1H), 1,45 (m, 1H), 1,33 (m, 2H), 1,23 (d, 6H, J = 7,0 Гц), 1,16 (d, 3H, J = 6,3 Гц); PX-МС (IEP), m/z 240 (M+H).

Етап 5: Розчин (1R)-1-{1-[3-(1-метилетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-піперидиніл}етанолу (1,68 г, 7,0 ммоль) у дихлорметані (100 мл) при 0 °С обробляли Et₃N (1,98 мл, 14,0 ммоль), а потім метансульфонілхлоридом (0,66 мл, 8,4 ммоль). Суміш перемішували при 0 °С протягом 1 години, тоді при кімнатній температурі протягом 2 годин. Суміш розбавляли дихлорметаном (50 мл), промивали 1 M NaH₂PO₄ (75 мл x 2) та розсоллом, та сушили безводним натрій сульфатом та концентрували, отримуючи (1R)-1-{1-[3-(1-метилетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-піперидиніл}етилметансульфонат (2,23 г, 7,0 ммоль, 100% виходу) як коричневу оливу, котру застосовували без подальшої очистки.

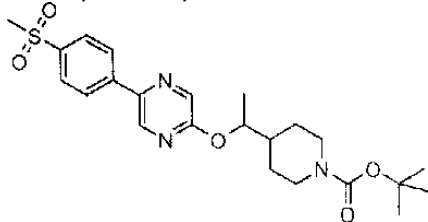
Етап 6: Суміш 5-[4-(метилсульфоніл)феніл]-2-піразинолу (та його таутомерів) (отримано, як у прикладі 145, етап 2, 1,3 г, 5,19 ммоль), (1R)-1-{1-[3-(1-метилетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-піперидиніл}етилметансульфонату (2,23 г, 7,0 ммоль, 70% ен) та калій карбонату (1,45 г, 10,4 ммоль) у ДМФ (35 мл) перемішували при 100°C в оливній бані протягом ночі. Суміш охолоджували до температури доквілля, обробляли водою, та суміш екстрагували EtOAc (75 мл x 2). Комбіновані органічні екстракти промивали водою, розсоллом та сушили безводним натрій сульфатом, фільтрували та фільтрат концентрували до коричневої оливи, котру хроматографували на колонці з силікагелем, елюючи 50% EtOAc/гексани, а потім хроматографували на колонці з силікагелем ISCO, застосовуючи 0 - 60% EtOAc/гексани, отримуючи 2-[[[(1S)-1-{1-[3-(1-метилетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-піперидиніл}етил)окси]-5-[4-(метилсульфоніл)феніл]піразин (0,73 г, 70% ен, 30%) як білий твердий продукт. Твердий продукт піддавали хіральному розділенню (подібно умовам, застосовуваним вище для прикладу 158), отримуючи 0,30 г заголовної сполуки як білий твердий продукт. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,53(d, 1H, J= 1,3 Гц), 8,25 (d, 1H, J = 1,3 Гц), 8,10 (d, 2H, J = 8,3 Гц), 8,02 (d, 2H, J = 8,5 Гц), 5,20-5,10 (m, 1H), 4,35-4,20 (m, 2H), 3,15-3,00 (m, 5H), 2,90 (септет, 1H, J = 7,0 Гц), 2,00-1,80 (m, 3H), 1,60-1,40 (m, 2H), 1,34(d, 3H, J = 6,3 Гц), 1,28 (d, 6H, J = 6,9 Гц); PX-МС (IEP), m/z 472 (M+H).

Приклад 159: 2-[4-(Метилсульфоніл)феніл]-5-[(1-[5-(трифлуорметил)-2-піридиніл]-4-піперидиніл)метил)окси]піридин



Заголовну сполуку (73 мг, 66%) отримували як білий твердий продукт з 1,1-диМетилетил 4-[[[6-[4-(метилсульфоніл)феніл]-3-піридиніл)окси]метил]-1-піперидинкарбоксилату (отриманий, як у прикладі 150, Етап 2, 0,10 г, 0,22 ммоль) та ТФОК (0,18 мл) у дихлорметані (6 мл) тоді K₂CO₃ (0,62 г) та 2-хлор-5-(трифлуорметил)піридину (50 мг, 0,27 ммоль) у ДМСО (5 мл) способом, подібним прикладу 80. Сирий матеріал очищали хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи 1:16 ацетон/дихлорметан, отримуючи заголовну сполуку як білий твердий продукт. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,40 (d, 1H, J = 2,9 Гц), 8,36 (s, 1H), 8,24 (d, 2H, J = 8,3 Гц), 8,02 (d, 1H, J = 8,8 Гц), 7,95 (d, 2H, J = 8,3 Гц), 7,75-7,70 (m, 1H), 7,51 (dd, 1H, J_a = 8,8 Гц, J_b = 3,0 Гц), 6,94 (d, 1H, J = 9,1 Гц), 4,50-4,40 (m, 2H), 3,99 (d, 2H, J = 6,4 Гц), 3,21 (s, 3H), 3,00-2,90 (m, 2H), 2,20-2,05 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,35-1,20 (m, 2H); PX-МС (IEP), m/z 492 (M+H).

Приклад 160: (±)-1,1-Диметилетил 4-[1-[(5-[4-(метилсульфоніл)феніл]-2-піразиніл)окси]етил]-1-піперидинкарбоксилат



Етап 1: (±)-1-(4-Піперидиніл)етанол (дивись посилання: WO 9725992A, 12,44 г, 65,7 ммоль) у

1,2-дихлоретані (500 мл) перемішували при кімнатній температурі та додавали BOC_2O (14,36 г, 65,8 ммоль), а потім Et_3N (19 мл, 136 ммоль). При перемішуванні суміш гріли при обережному нагріванні при кипінні під зворотним холодильником протягом 15 хвилин та тоді давали охолонути до кімнатної температури та перемішували протягом ночі. Розчин промивали двічі

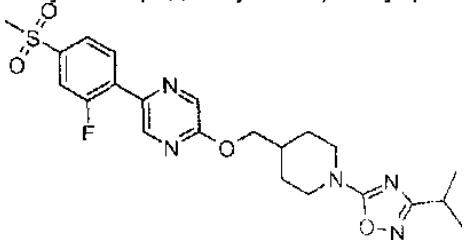
10% лимонною кислотою, раз 10% натрій карбонатом, сушили безводним магній сульфатом., фільтрували та концентрували, отримуючи (\pm)-1,1-диметилетил 4-(1-гідроксіетил)-1-піперидинкарбоксилат (14 г, 93% виходу) як світло-жовту оливу. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 4,35 (d, 1H, $J = 4,8$ Гц), 3,92 (m, 2H), 3,32 (m, 1H), 2,59 (m, 2H), 1,68 (m, 1H), 1,47 (m, 1H), 1,34 (s, 9H), 1,25 (m, 1H), 1,08-0,88 (m, 2H), 0,97 (d, 3H, $J = 6,4$ Гц).

Етап 2: (\pm)-1,1-Диметилетил 4-{1-[(метилсульфоніл)окси]етил}-1-піперидинкарбоксилат (0,74 г, 49%) отримували як світло-коричневу оливу з (\pm)-1,1-диметилетил 4-(1-гідроксіетил)-1-піперидинкарбоксилату (0,56 у, 2,44 ммоль), метансульфонілхлориду (0,23 мл, 2,93 ммоль) та Et_3N (0,69 мл, 4,88 ммоль) способом, подібним прикладу 150, Етап 1. Сирий продукт застосовували без подальшої очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 4,70-4,55 (m, 1H), 4,20-4,10 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,70-2,55 (m, 2H), 1,80-1,60 (m, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,38 (d, 3H, $J = 6,4$ Гц), 1,35-1,15 (m, 2H).

Етап 3: Заголовну сполуку (0,463 г, 58%) отримували як білу пінку з 5-[4-(метилсульфоніл)феніл]-2-піразинол (та його таутомерів) (отримано, як у прикладі 145, Етап 2, 0,43 г, 1,72 ммоль), (\pm)-1,1-диметилетил 4-{1-[(метилсульфоніл)окси]етил}-1-піперидинкарбоксилат (0,74 г, 2,41 ммоль) та калій карбонат (0,48 г, 3,44 ммоль) у ДМФ (15 мл) способом, подібним прикладу 150.

Етап 3. Сирий продукт очищали хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи 1:2 EtOAc /гексани тоді 40% EtOAc /гексани, отримуючи заголовну сполуку як білу пінку. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,53 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,10 (d, 2H, $J = 8,3$ Гц), 8,02 (d, 2H, $J = 8,3$ Гц), 5,15-5,05 (m, 1H), 4,20-4,10 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,75-2,60 (m, 2H), 1,85-1,55 (m, 3H), 1,44 (s, 9H), 1,40-1,20 (m, 5H); PX-МС (IEP), m/z 462 ($\text{M}+\text{H}$).

Приклад 161: 2-[2-Флуор-4-(метилсульфоніл)феніл]-5-[(1-[3-(1-метилетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-піперидиніл)метил]окси]піразин



Етап 1: 5-[2-Флуор-4-(метилсульфоніл)феніл]-2-піразинамін (0,30 г, 50%) отримували як жовтувато-коричневий твердий продукт з 2-аміно-5-бромпіразину (0,4 г, 2,23 ммоль), [2-флуор-4-(метилсульфоніл)феніл]боронової кислоти (0,50 г, 2,23 ммоль), 2М натрій карбонату (4 мл), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (52 мг, 0,05 ммоль) в 1,4-діоксані (8 мл) та MeOH (4 мл) способом, подібним прикладу 145, Етап 1. Сирий продукт розтирали у порошок з дихлорметаном, отримуючи 5-[2-флуор-4-(метилсульфоніл)феніл]-2-піразинамін як жовтувато-коричневий твердий продукт. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,41 (s, 1H), 8,11 (t, 1H, $J = 8,0$ Гц), 8,01 (s, 1H), 7,85-7,75 (m, 2H), 6,91 (s, 2H), 3,26 (s, 3H); PX-МС (IEP), m/z 268 ($\text{M}+\text{H}$).

Етап 2: 5-[2-Флуор-4-(метилсульфоніл)феніл]-2-піразинол (та його таутомери) (0,25 г, 86%) отримували як жовтувато-коричневий твердий продукт з 5-[2-флуор-4-(метилсульфоніл)феніл]-2-піразинаміну (0,29 г, 1,09 ммоль), NaNO_2 (0,104 г, 1,47 ммоль) та концентрованої H_2SO_4 (6 мл загалом) подібно прикладу 145, Етап 2. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 12,70 (bs, 1H), 8,20-8,05 (m, 2H), 7,93 (bs, 1H), 7,90-7,75 (m, 2H), 3,26 (s, 3H); PX-МС (IEP), m/z 269 ($\text{M}+\text{H}$).

Етап 3: Заголовну сполуку (0,13 г, 49%) отримували як білий твердий продукт з 5-[2-флуор-4-(метилсульфоніл)феніл]-2-піразинолу (та його таутомерів) (0,15 г, 0,56 ммоль), {1-[3-(1-метилетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-піперидиніл}метилметансульфонату (отримано, як у прикладі 100, Етапи 1-4, 0,23 г, 0,76 ммоль) та калій карбонату (0,16 г, 1,12 ммоль) у ДМФ (6 мл) способом, подібним прикладу 152, Етап 3. Сирий продукт очищали хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи 50% EtOAc /гексани, отримуючи заголовну сполуку як білий твердий продукт. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,66 (s, 1H), 8,33 (d, 1H, $J = 1,0$ Гц), 8,23 (l, 1H, $J = 7,8$ Гц), 7,82 (dd, 1H, $J_a = 8,2$ Гц, $J_b = 1,7$ Гц), 7,76 (dd, 1H, $J_a = 10,2$ Гц, $J_b = 1,6$ Гц), 4,40-4,30 (m, 2H), 4,29 (d, 2H, $J = 6,3$ Гц), 3,25-3,10 (m, 2H), 3,09 (s, 3H), 2,98 (септет, 1H, $J = 7,0$ Гц), 2,20-2,05 (m, 1H), 2,05-1,90 (m, 2H), 1,60-1,40 (m, 2H), 1,32 (d, 6H, $J = 6,8$ Гц); PX-МС (IEP), m/z 476 ($\text{M}+\text{H}$). Альтернативне отримання для прикладу 161:

Етап 1: При перемішуванні суспензію 1-бром-2-флуор-4-йодбензену (100 г, 332 ммоль),

NiBr₂ (7,26 г, 33,2 ммоль). 2,2-дипіридилу (5,19 г, 33,2 ммоль) та порошку цинку (27,2 г, 415 ммоль) у ДМФ (600 мл) обробляли MeS-SMe (15,65 г, 166 ммоль), та суміш гріли у піщаній бані протягом 80 °С. Через 10 хвилин (забарвлення змінюється на чорне та реакція була завершеною згідно з ВЕРХ-аналізом), суміш виливали у воду. 1 Н HCl (100 мл) додавали разом з етером (300 мл), та суспензію фільтрували крізь скляну лійку. Цинк ще промивали етером та шар етеру відокремлювали та водний шар екстрагували етером (3х). Органічні екстракти тоді сушили безводним натрій сульфатом та розчинник випарювали (продукт є дуже летючим), отримуючи 1-бром-2-флуор-4-(метилтіо)бензен (180 г), котрий застосовували без подальшої очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,43-7,38 (m, 1H). 6,97 (dd, 1H, J_a = 9,1 Гц, J_b = 2,0 Гц), 6,90-6,86 (m, 1H), 2,46 (s, 3H).

Етап 2: При перемішуванні розчин 1-бром-2-флуор-4-(метилтіо)бензену (180 г, 814 ммоль) при -78 °С у ТГФ (500 мл) обробляли n-BuLi (358 мл, 2,5 М у гексанах, 895 ммоль) протягом 1,5 години. Через 15 хвилин при -78 °С, B(OMe)₃ (254 г, 244 ммоль) додавали протягом 1,5 годин, та реакційну суміш повільно нагрівали до температури доквілля. 10% водну HCl (100 мл) додавали та суміш перемішували протягом 5 хвилин. етер (500 мл) додавали та органічний шар відокремлювали та промивали 2М NaOH (300 мл). Водну фазу промивали етером ще. Водну фазу тоді підкислювали 10% водною HCl до pH ~4 та утворений твердий продукт збирали, отримуючи [2-флуор-4-(метилтіо)феніл]боронову кислоту (24,7 г). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,70(1, 1H, J = 7,6 Гц), 7,03 (dd, 1H, J_a = 8,1 Гц, J_b = 1,6 Гц), 6,88 (dd, 1H, J_a = 11,7 Гц, J_b = 1,6 Гц), 2,49 (s, 3H).

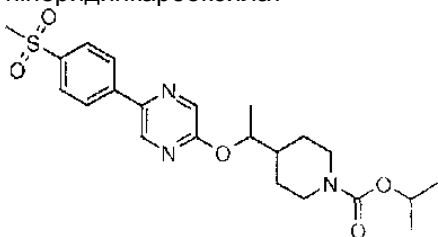
Етап 3: Суміш [2-флуор-4-(метилтіо)феніл]боронової кислоти (5г, 26,9 ммоль), 5-бром-2-піразинаміну (4,7 г, 26,9 ммоль). Pd(PPh₃)₄ (0,62 г, 0,54 ммоль), 2 М натрій карбонату (25 мл), 1,4-діоксану (50 мл), та метанолу (25 мл) перемішували та гріли при 100 °С протягом 5 годин, тоді при 25 °С протягом ночі. Реакційну суміш завантажували водою (300 мл) та екстрагували EtOAc (100 мл). Органічні екстракти сушили безводним магній сульфатом, фільтрували та концентрували до сухого стану, отримуючи жовто-коричневий твердий продукт. Твердий продукт розтирали у порошок з дихлорметаном, фільтрували та твердий продукт сушили на повітрі, отримуючи 5-[2-флуор-4-(метилтіо)феніл]-2-піразинамін (3,43 г, 54% виходу) як жовто-коричневий твердий продукт. Фільтрат концентрували до сухого стану, отримуючи додатково твердий продукт (2,5 г), що очищали хроматографією на SiO₂ (градієнт 0 - 25% EtOAc/гексани, 20 хвилин; тоді 25% EtOAc/гексани, 60 хвилин.; колонка 100 г), отримуючи додатковий продукт (940 мг, 15% виходу) як жовто-коричневий твердий продукт. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,47 (s, 1H), 8,10(d, 1H, J = 1,4 Гц), 7,83 (t, 1H, J = 8,3 Гц), 7,10 (dd, 1H, J_a = 8,3 Гц, J_b = 1,9 Гц), 7,00 (dd, 1H, J_a = 12,1 Гц, J_b = 1,9 Гц), 4,80 (bs, 2H), 2,50 (s, 3H).

Етап 4: Натрій нітрит (1,73 г, 25,1 ммоль) додавали порціями до концентрованої сульфатної кислоти (20 мл) при 0 °С. Суміш перемішували при 45 °С до гомогенності, охолоджували до 0 °С, та завантажували розчином 5-[2-флуор-4-(метилтіо)феніл]-2-піразинамін (4,37 г, 18,6 ммоль) у концентрованій сульфатній кислоті (55 мл) при 0 °С. Реакційній суміші давали нагрітисся до 25 °С, перемішували протягом 15 хвилин, тоді при 45 °С протягом 1 години. Реакційну суміш виливали на лід та pH доводили до ~4 10 Н NaOH. Утворений жовто-коричневий осад фільтрували, промивали водою, та сушили на повітрі, отримуючи жовто-коричневий твердий продукт. Твердий продукт гріли при кипінні під зворотним холодильником у EtOH (300 мл), фільтрували гарячим та фільтрат концентрували, отримуючи 5-[2-флуор-4-(метилтіо)феніл]-2-піразинол (та його таутомери) (3,16 г, 72% виходу, чистота = 87%) як жовто-коричневий твердий продукт. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,14 (d, 1H, J = 1,2 Гц), 7,72-7,86 (m, 2H). 7,24-7,15 (m, 2H), 2,52 (s, 3H); PX-MC(IEP), m/z 237 (M+H).

Етап 5: Суміш 5-[2-флуор-4-(метилтіо)феніл]-2-піразинолу (та його таутомерів) (0,35 г, 1,48 ммоль), {1-[3-(1-метилетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-піперидиніл]метилметансульфонату (отримано, як у прикладі 100, Етап 4, 0,61 г, 2,0 ммоль) та калій карбонату (0,42 г, 2,96 ммоль) у ДМФ (14 мл) перемішували при 100 °С в оливовій бані протягом 5 годин. Суміш охолоджували до температури доквілля, обробляли водою, та суміш екстрагували EtOAc (70 мл x 2). Комбіновані органічні екстракти промивали водою, розсолем та сушили безводним натрій сульфатом, фільтрували та фільтрат концентрували до коричневого твердого матеріалу, котрий очищали хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи 1:25 ацетон/дихлорметан, отримуючи 2-[2-флуор-4-(метилтіо)феніл]-5-[(1-[3-(1-метилетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-піперидиніл]метил)окси]піразин (0,3 г, 44% виходу) як світло-бежевий твердий матеріал. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,54 (s, 1H), 8,28 (d, 1H, J = 1,3 Гц), 7,86 (t, 1H, J = 8,3 Гц), 7,10 (dd, 1H, J_a = 8,3 Гц, J_b = 1,7 Гц), 7,00 (dd, 1H, J_a = 12,1 Гц, J_b = 1,9 Гц), 4,30-4,20 (m, 4H), 3,20-3,05 (m, 2H), 2,92 (септет, 1H, J = 7,0 Гц). 2,50 (s, 3H), 2,20-2,05 (m, 1H), 2,00-1,90 (m, 2H), 1,55-1,40 (m, 2H). 1,29 (d, 6H, J = 6,9 Гц); PX-MC (IEP), m/z 444 (M+H).

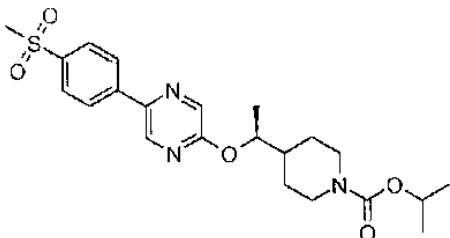
Етап 6: Суміш 2-[2-флуор-4-(метилтіо)феніл]-5-[(1-[3-(1-метилетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-піперидиніл)метил)окси]піразину (0,3 г, 0,66 ммоль) в ацетоні (15 мл), воді (8 мл), метанолі (10 мл) та ТГФ (10 мл) обробляли Оксон® (1,21 г, 1,97 ммоль). Реакційну суміш перемішували при температурі доквілля протягом ночі. Воду (60 мл) додавали, суміш екстрагували EtOAc. Комбіновані органічні екстракти промивали водою, розсол, та сушили безводним натрій сульфатом. Фільтрували та фільтрат концентрували до світло-бежевого твердого матеріалу, котрий очищали хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи 50% EtOAc/гексани, отримуючи 0,27 г (87%) заголовної сполуки як білий твердий продукт. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,66 (s, 1H), 8,33 (d, 1H, J = 1,3 Гц), 8,23 (t, 1H, J = 7,8 Гц), 7,82 (dd, 1H, J_a = 8,2 Гц, J_b = 1,7 Гц), 7,76 (dd, 1H, J_a = 10,2 Гц, J_b = 1,7 Гц), 4,35-4,20 (m, 4H), 3,20-3,05 (m, 5H), 2,93 (септет, 1H, J = 6,7 Гц), 2,20-2,05 (m, 1H), 2,00-1,90 (m, 2H), 1,55-1,40 (m, 2H), 1,30 (d, 6H, J = 6,8 Гц); PX-МС (IEP), m/z 476 (M+H).

Приклад 162: (±)-1-Метилетил 4-[1-((5-[4-(метилсульфоніл)феніл]-2-піразиніл)окси)етил]-1-піперидинкарбоксилат



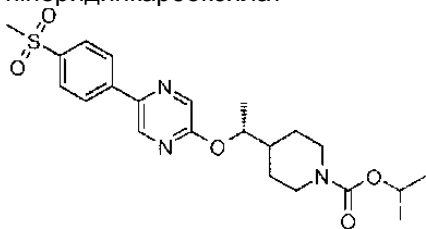
Заголовну сполуку (0,21 г, 98%) отримували як білу пінку з (±)-1,1-диметилетил 4-[1-((5-[4-(метилсульфоніл)феніл]-2-піразиніл)окси)етил]-1-піперидинкарбоксилату (приклад 160, 0,22 г, 0,48 ммоль) та ТФОК (0,37 мл) у дихлорметані (16 мл) тоді діізопропілетиламіну (1,25 мл) та ізопропілхлорформіату (1,0 М у толуені, 0,57 мл, 0,57 ммоль) способом, подібним прикладу 74. Сирий матеріал очищали хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи 50% EtOAc/гексани, отримуючи (±)-1-метилетил 4-[1-((5-[4-(метилсульфоніл)феніл]-2-піразиніл)окси)етил]-1-піперидинкарбоксилат як білу пінку. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,53 (d, 1H, J = 1,0 Гц), 8,24 (d, 1H, J = 1,2 Гц), 8,10 (d, 2H, J = 8,5 Гц), 8,02 (d, 2H, J = 8,6 Гц), 5,15-5,05 (m, 1H), 4,89 (септет, 1H, J = 6,3 Гц), 4,30-4,15 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,75-2,65 (m, 2H), 1,85-1,65 (m, 3H), 1,40-1,25 (m, 5H), 1,22 (d, 6H, J = 6,3 Гц); PX-МС (IEP), m/z 448 (M+H).

Приклад 163: 1-Метилетил 4-[(1S)-1-((5-[4-(метилсульфоніл)феніл]-2-піразиніл)окси)етил]-1-піперидинкарбоксилат



Рацемічний 1-метилетил 4-[1-((5-[4-(метилсульфоніл)феніл]-2-піразиніл)окси)етил]-1-піперидинкарбоксилат (отриманий, як у прикладі 162) хроматографували на колонці Chiral ВЕРХ: AS-H, рухома фаза колонки: 85% CO₂: 15% MeOH (2 мл/хвил), тиск 140 бар, температура 40 °C, 215 нм] та тоді розділяли, отримуючи два (R та S) енантіомери, котрі подали очищали хроматографією на колонці з силікагелем ISCO, застосовуючи 0 - 50% EtOAc/гексани. Сполуку виділяли як білу пінку з Чу = 13,37 хвилин (перший пік елювання). (S) абсолютну стереохімію оцінювали аналізом VCD з самого початку.

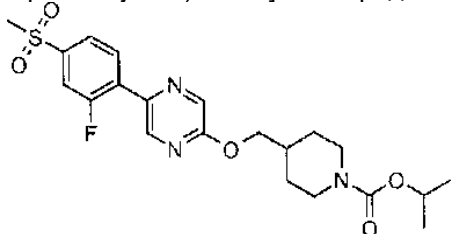
Приклад 164: 1-Метилетил 4-[(1R)-1-((5-[4-(метилсульфоніл)феніл]-2-піразиніл)окси)етил]-1-піперидинкарбоксилат



Рацемічний 1-метилетил 4-[1-((5-[4-(метилсульфоніл)феніл]-2-піразиніл)окси)етил]-1-піперидинкарбоксилат (отриманий, як у прикладі 162) хроматографували на колонці Chiral

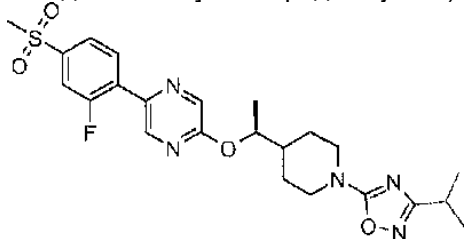
ВЕРХ: AS-H, рухома фаза колонки: 85% CO₂ 15% MeOH (2 мл/хвил), тиск 140 бар, температура 40 °C, 215 нм] та тоді розділяли, отримуючи два {R та S} енантіомери, котрі подали очищали хроматографією на колонці з силікагелем ISCO, застосовуючи 0 - 50% EtOAc/гексани. Заголовну сполуку виділяли як білу пінку з Чу = 17,00 хвилин (другий пік елювання). (R) абсолютну стереохімію оцінювали аналізом VCD з самого початку.

5 Приклад 165: 1-Метилетил 4-[[{5-[2-флуор-4-(метилсульфоніл)феніл]-2-піразиніл}окси]метил]-1-піперидинкарбоксилат



Заголовну сполуку (80 мг, 49%) отримували як білий твердий продукт з 5-[2-флуор-4-(метилсульфоніл)феніл]-2-піразинолу (та його таутомерів) (отримано, як у прикладі 161, Етап 2, 98 мг, 0,37 ммоль), 1-метилетил 4-[[{метилсульфоніл}окси]метил]-1-піперидинкарбоксилату (отриманий, як у прикладі 131, Етап 4, 0,138 г, 0,49 ммоль) та калій карбонату (0,102 г, 0,73 ммоль) у ДМФ (4 мл) способом, подібним прикладу 152, Етап 3. Сирий продукт очищали хроматографією на колонці з силікагелем ISCO, застосовуючи 0 - 50% EtOAc/гексани, отримуючи заголовну сполуку як білий твердий продукт. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,66(s, 1H), 8,33(d, 1H, J = 1,3 Гц), 8,23 (t, 1H, J = 7,8 Гц), 7,85-7,70 (m, 2H), 4,91 (септет, 1H, J = 6,2 Гц; 4,30-4,15 (m, 4H), 3,09 (s, 3H), 2,85-2,70 (m, 2H), 2,10-1,95 (m, 1H), 1,85-1,75 (m, 2H), 1,35-1,20 (m, 8H); PX-МС (IEP), m/z 452 (M+H).

20 Приклад 166: 2-[2-Флуор-4-(метилсульфоніл)феніл]-5-[[{(1S)-1-{1-[3-(1-метилетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-піперидиніл}етил)окси]піразин



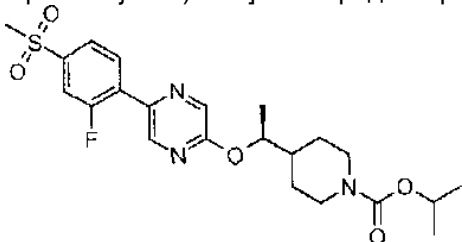
Етап 1: (1R)-1-{1-[3-(1-Метилетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-піперидиніл}етилметансульфонат (0,75 г, 2,29 ммоль) отримували з (1R)-1-{1-[3-(1-метилетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-піперидиніл}етанолу (отриманий, як у прикладі 158, Альтернативний синтез, Етап 4, 0,55 г, 2,3 ммоль), метансульфонілхлориду (0,21 мл, 2,7 ммоль) та Et₃N (0,48 мл, 3,4 ммоль) у дихлорметані (30 мл) способом, подібним прикладу 139, Етап 2, за винятком того, що не була потрібною очистка.

Етап 2: Суміш 5-[2-флуор-4-(метилтіо)феніл]-2-піразинолу (та його таутомерів) (отримано, як у прикладі 161, Альтернативний синтез. Етап 4, 0,40 г, 1,69 ммоль). сир (1R)-1-{1-[3-(1-метилетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-піперидиніл}етилметансульфонат (0,75 г, 2,29 ммоль) та калій карбонату (0,48 г, 3,39 ммоль) у ДМФ (16 мл) перемішували при 100 °C в оливовій бані протягом ночі. Суміш охолоджували до температури доквілля, обробляли водою, та суміш екстрагували EtOAc (60 мл x 2). Комбінований органічний екстракт промивали водою, розсолот та сушили безводним натрій сульфатом, фільтрували та фільтрат концентрували до коричневої оливи, котру очищали хроматографією на колонці з силікагелем ISCO, застосовуючи 0 - 30% EtOAc/гексани, отримуючи 0,335 г (43%) 2-[2-флуор-4-(метилтіо)феніл]-5-[[{(1-1-[3-(1-метилетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-піперидиніл}етил)окси]піразину як жовту в'язку оливу. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,52 (s, 1H), 8,23 (d, 1H, J = 1,0 Гц), 7,85 (t, 1H, J = 8,2 Гц), 7,10 (dd, 1H, J_a = 8,3 Гц, J_b = 1,7 Гц), 7,00 (dd, 1H, J_a = 12,1 Гц, J_b = 1,6 Гц), 5,20-5,05 (m, 1H), 4,25-4,15 (m, 2H), 3,10-2,95 (m, 2H), 2,87 (септет, 1H, J = 6,9 Гц), 2,50 (s, 3H), 2,00-1,75 (m, 3H), 1,55-1,40 (m, 2H), 1,33 (d, 3H, J = 6,4 Гц), 1,26(d, 6H, J = 6,9 Гц); PX-МС (IEP), m/z 458 (M+H).

Етап 3: Суміш 2-[2-флуор-4-(метилтіо)феніл]-5-[[{(1-1-[3-(1-метилетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-піперидиніл}етил)окси]піразину (0,33 г, 0,72 ммоль) в ацетоні (25 мл) та вод (10 мл) обробляли Оксон® (1-33 г, 2,17 ммоль). Реакційну суміш перемішували при температурі доквілля протягом ночі. Воду (60 мл) додавали, суміш екстрагували EtOAc. Комбінований органічний екстракт промивали водою, розсолот, та сушили безводним натрій сульфатом. фільтрували та фільтрат концентрували до світло-бежевого твердого матеріалу, котрий очищали хроматографією на

колонці з силікагелем ISCO, застосовуючи 0 - 55% EtOAc/гексани, отримуючи 2-[2-флуор-4-(метилсульфоніл)феніл]-5-[[{(1S)-1-{1-[3-(1-метилетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-піперидиніл}етил)окси]піразин (0,255 г, 70% ен, 72 %) як білий твердий продукт. Твердий продукт піддавали хіральному розділенню [колонка: OJ-H, рухома фаза колонки: 75% CO₂: 25% 9/1 суміш MeOH/CHCl₃ (2 мл/хвил), тиск 140 бар, температура 40 °C, 215 нм], отримуючи два (R та S) енантіомери, з (S)-ізомером, що елюється першим. Матеріал розтирали у порошок з 9% EtOAc/гексани, отримуючи заголовну сполуку (0,15 г) як білий твердий продукт. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,64 (s, 1H), 8,28 (d, 1H, J = 1,2 Гц), 8,22 (t, 1H, J = 7,7 Гц), 7,82 (dd, 1H, J_a = 8,2 Гц, J_b = 1,7 Гц), 7,75 (dd, 1H, J_a = 10,3 Гц, J_b = 1,7 Гц), 5,25-5,10 (m, 1H), 4,30-4,15 (m, 2H), 3,10-3,00 (m, 5H), 2,87 (септет, 1H, J = 6,9 Гц), 2,00-1,80 (m, 3H), 1,55-1,40 (m, 2H), 1,34 (d, 3H, J = 6,1 Гц), 1,26 (d, 6H, J = 6,8 Гц); PX-MC (IEP), m/z 490 [M+H].

Приклад 167: 1-Метилетил 4-[(1S)-1-({5-[2-флуор-4-(метилсульфоніл)феніл]-2-піразиніл}окси)етил]-1-піперидинкарбоксилат



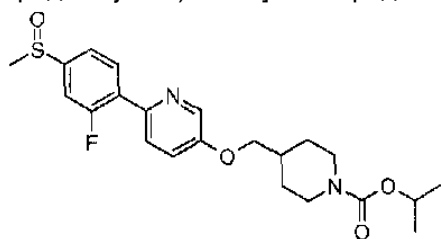
Етап 1: (1R)-1-(4-піридиніл)етанол (61 г, 495 ммоль, 96% ен) розчиняли у MeOH (1,5 л). Суміш подували азотом та AcOH (40 мл, 0,7 моль) та PtO₂ (15 г) додавали. Суміш перемішували протягом ночі під воднем. Каталізатор видаляли фільтруванням та промивали MeOH (2 x 100 мл) та фільтрат концентрували. Твердий залишок змішували із EtOAc (500 мл) та перемішували протягом ночі. Утворений твердий продукт збирали фільтруванням, промивали EtOAc (3 x 100 мл) та сушили у вакуумі протягом ночі, отримуючи (1R)-1-(4-піперидиніл)етанол ацетат (74,5 г, 79% виходу) як білуватий твердий продукт. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 3,30 (m, 1H), 3,03 (m, 2H), 2,55-2,50 (m, 2H), 1,76-1,69 (m, 1H), 1,69 (s, 3H), 1,51-1,44 (m, 1H), 1,27-1,16 (m, 3H). 0,96 (d, 3H, J = 6,3 Гц). Етап 2: Розчин (1R)-1-(4-піперидиніл)етанол ацетат (1 г, 5,28 ммоль) у воді (10 мл) охолоджували до 0 °C у льодяній бані. Розчин калій карбонату (3,65 г, 26,4 ммоль) у воді (8 мл) додавали, а потім краплями додавання ізопропілхлорформіату (1M у толуєні, 21,1 мл, 21,1 ммоль). Реакційну суміш перемішували від 0 °C до температури доквілля протягом 2 годин, тоді при температурі доквілля протягом ночі, розбавляли дихлорметаном (100 мл), промивали 1 N HCl, вод та розсол, сушили безводним натрій сульфатом, фільтрували та фільтрат концентрували, отримуючи коричневу оливу, котру розчиняли у MeOH (15 мл). калій карбонат (1 г, 7,24 ммоль) та вод (5 мл) додавали, та суміш перемішували при температурі доквілля протягом ночі та екстрагували дихлорметаном. Органічні екстракти комбінували та промивали водою, розсол, сушили безводним натрій сульфатом, фільтрували та фільтрат концентрували, отримуючи 1,11 г (98%) 1-метилетил 4-[(1R)-1-гідроксietил]-1-піперидинкарбоксилат як безбарвну оливу, котру застосовували без подальшої очистки (% ен не визначено). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 4,88 (септет, 1H, J = 6,2 Гц), 4,25-4,10 (m, 2H), 3,60-3,50 (m, 1H), 2,75-2,60 (m, 2H), 1,85-1,75 (m, 1H), 1,65-1,55 (m, 1H), 1,50-1,35 (m, 1H), 1,25-1,10 (m, 11H).

Етап 3: 1-Метилетил 4-[(1R)-1-((метилсульфоніл)окси)етил]-1-піперидинкарбоксилат (0,7 г, 100%) отримували як світло-жовту оливу з 1-метилетил 4-[(1R)-1-гідроксietил]-1-піперидинкарбоксилат (0,5 г, 2,32 ммоль), метансульфонілхлориду (0,22 мл, 2,79 ммоль), Et₃N (0,49 мл, 3,48 ммоль) та дихлорметану; (30 мл) способом, подібним прикладу 150, Етап 1. Сирий матеріал застосовували без подальшої очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 4,88 (септет, 1H, J = 6,2 Гц), 4,70-4,55 (m, 1H), 4,30-4,10 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,75-2,60 (m, 2H), 1,80-1,60 (m, 3H), 1,38 (d, 3H, J = 6,3 Гц), 1,35-1,15 (m, 8H).

Етап 4: 1-Метилетил 4-[(1S)-1-({5-[2-флуор-4-(метилтіо)феніл]-2-піразиніл}окси)етил]-1-піперидинкарбоксилат (0,334 г, 45%) отримували як жовту оливу з 5-[2-флуор-4-(метилтіо)феніл]-2-піразинол (та його таутомерів) (отримано, як у прикладі 161, Альтернативний синтез, Етап 4, 0,405 г, 1,71 ммоль), сир 1-метилетил 4-[(1R)-1-((метилсульфоніл)окси)етил]-1-піперидинкарбоксилат (0,70 г, 2,32 ммоль) та калій карбонат (0,48 г, 3,43 ммоль) у ДМФ (15 мл) способом, подібним прикладу 166, Етап 2. Сирий продукт очищали хроматографією на колонці з силікагелем ISCO, застосовуючи 0 - 25% EtOAc/гексани. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,52 (s, 1H), 8,22 (d, 1H, J = 1,3 Гц), 7,85 (t, 1H, J = 8,3 Гц), 7,10 (dd, 1H, J_a = 8,3 Гц, J_b = 1,7 Гц), 7,01 (dd, 1H, J_a = 12, 1H, J_b = 1,8 Гц), 5,15-5,05 (m, 1H), 4,89 (септет, 1H, J = 6,2 Гц), 4,19 (bs, 2H), 2,80-2,65 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 1,85-1,65 (m, 3H), 1,40-1,15 (m, 11H); PX-MC (IEP), m/z 434 (M+H).

Етап 5: Заголовну сполуку (0,195 г) отримували з 1-метилетил 4-[(1S)-1-({5-[2-флуор-4-(метилтіо)феніл]-2-піразиніл}окси)етил]-1-піперидинкарбоксилат (0,33 г, 0,76 ммоль) та Оксон® (1,41 г, 2,29 ммоль) в ацетоні (25 мл) та вод (10 мл) способом, подібним прикладу 166, Етап 2. Сирий продукт очищали хроматографією на колонці з силікагелем ISCO, застосовуючи 0 - 50% EtOAc/гексани, а потім хіральним розділенням, колонка AS-H із 25% MeOH у CO₂, 140 бар, 40 °C при 2 мл/хвил. Перший пік елювання очищали розтиранням у порошок із 9% EtOAc/гексани, отримуючи заголовну сполуку як білий твердий продукт. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,64 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,20 (t, 1H, J = 7,0 Гц), 7,85-7,70 (m, 2H), 5,20-5,10 (m, 1H), 4,89 (септет, 1H, J = 6,2 Гц), 4,30-4,15 (m, 2H), 3,09 (s, 3H), 2,80-2,65 (m, 2H), 1,90-1,65 (m, 3H), 1,40-1,15 (m, 11H); PX-МС (IEP). m/z 466 (M+H).

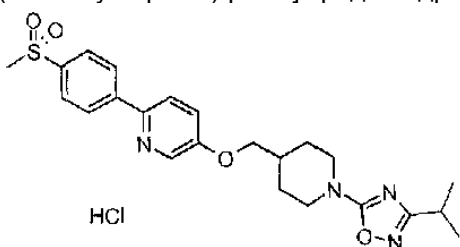
Приклад 168: (+)-1-Метилетил 4-[(6-[2-флуор-4-(метилсульфініл)феніл]-3-піридиніл]окси)метил]-1-піперидинкарбоксилат



Етап 1: 1-Метилетил 4-[(6-[2-флуор-4-(метилтіо)феніл]-3-піридиніл]окси)метил]-1-піперидинкарбоксилат (0,16 г, 55%) отримували як світло-жовтий твердий матеріал з [2-флуор-4-(метилтіо)феніл]боронової кислоти (отримано, як у прикладі 161. Альтернативний синтез, Етап 2, 0,26 г, 1,4 ммоль), 1-метилетил 4-[(6-бром-3-піридиніл]окси)метил]-1-піперидинкарбоксилату (отриманий, як у прикладі 81, Етап 1, 0,25 г, 0,7 ммоль), натрій карбонат (0,148 г, 1,4 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (49 мг, 0,07 ммоль), вод (1 мл) та ДМЕ (2 мл) способом, подібним прикладу 21, Етап 3. PX-МС (XIAT), m/z 419(M+H).

Етап 2: Суміш 1-метилетил 4-[(6-[2-флуор-4-(метилтіо)феніл]-3-піридиніл]окси) метил]-1-піперидинкарбоксилат (50 мг, 0,12 ммоль) у 1,1,1,3,3,3-гексафлуор-2-пропанолі (2 мл) обробляли 30% водною H₂O₂ (0,027 мл, 0,24 ммоль) при температурі доквілля. Через 2 години насичений водний Na₂SO₃ (5 мл) додавали обережно та суміш перемішували протягом 10 хвилин. EtOAc (3 мл) додавали, органічний шар відокремлювали та сушили безводним натрій сульфатом та розчинник випарювали. Сирий продукт очищали зворотно-фазовою препаративною ВЕРХ, застосовуючи градієнт ацетонітрил:вода (10:90 - 100:0) з 0,1% ТФОК, як модифікатором, отримуючи 25 мг (48%) заголовної сполуки як білий твердий продукт. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,41 (d, 1H, J = 2,7 Гц), 8,14 (t, 1H, J = 7,8 Гц), 7,78 (dd, 1H, J_a = 8,7 Гц, J_b = 1,5 Гц), 7,51 (dd, 1H, J_a = 10,5 Гц, J_b = 1,4 Гц), 7,44 (dd, 1H, J_a = 8,2 Гц, J_b = 1,5 Гц), 7,30-7,23 (m, 1H), 4,92 (септет, 1H, J = 6,2 Гц), 4,30-4,15 (m, 2H), 3,90 (d, 2H, J = 6,4 Гц), 2,85-2,74 (m, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,06-1,96 (m, 1H), 1,85 (m, 2H), 1,88-1,22 (m, 2H), 1,24 (d, 6H, J = 6,4 Гц); PX-МС (IEP), m/z 435 (M+H).

Приклад 169: 5-[(1-[3-(1-Метилетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-піперидиніл]метил]окси]-2-[4-(метилсульфоніл)феніл]піридин гідрохлориду



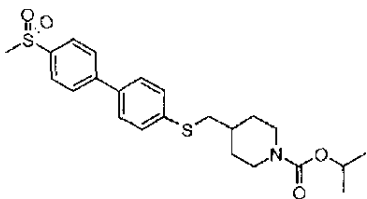
Етап 1: Суміш 6-бром-3-піридинол (7 г, 40 ммоль), [4-(метилсульфоніл)феніл]боронової кислоти (8 г, 40 ммоль), 2 М натрій карбонат (30 мл), PdCl₂(PPh₃)₂ (1 г) та ДМЕ (60 мл) під азотом гріли при 80 °C протягом ночі. Реакційній суміші давали охолонути до кімнатної температури та розбавляли EtOAc та вод. Утворений осад відфільтровували та водний шар екстрагували EtOAc. Комбіновані органічні екстракти сушили безводним магній сульфатом, фільтрували та концентрували. Водну фазу також концентрували. Кожний з залишків перекристалізовували з MeOH. Твердий матеріал з органічної фази перекристалізовували та маточники з водних та органічних перекристалізацій комбінували, концентрували та очищали хроматографією на колонці з силікагелем, застосовуючи 0 - 10% MeOH/дихлорметан, отримуючи 6-[4-(метилсульфоніл)феніл]-3-піридинол (2,9 г, 29%) як жовто-коричневий твердий

продукт.

Етап 2: Діізопропілазодикарбоксилат (0,175 мл, 0,89 ммоль) додавали краплями до розчину 6-[4-(метилсульфоніл)феніл]-3-піридинол (150 мг, 0,59 ммоль), {1-[3-(1-метилетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-піперидиніл}метанолу (отриманий, як у прикладі 20. Етапи 1-3, 200 мг, 0,89 ммоль), PPh_3 (233 мг, 0,89 ммоль), та ТГФ (10 мл) при температурі доквілля. Суміш перемішували при температурі доквілля протягом 4 годин. Суміш концентрували, та сирий матеріал очищали зворотно-фазовою препаративною ВЕРХ, застосовуючи градієнт ацетонітрил:вода (10:90 - 100:0) з 0,05% ТФОК як модифікатором, тоді переносили у дихлорметан та обробляли насиченим натрій гідрокарбонатом (водн.), отримуючи 5-[(1-[3-(1-метилетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-піперидиніл)метил]окси-2-[4-(метилсульфоніл)феніл]піридин (220 мг) як білий твердий продукт.

Етап 3: Суміш утвореного білого твердого продукту (50 мг, 0,11 ммоль) у ТГФ (3 мл) перемішували при температурі доквілля, як AN HCl у діоксані (28 мл) додавали краплями. Утворений білий осад фільтрували, сушили на повітрі, тоді розтирали у порошок із діетил-етером, отримуючи 35 мг (65%) заголовної сполуки як білий твердий продукт. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,46(d, 1H, J = 0,7 Гц), 8,18 (bs, 2H), 8,05 (bs, 2H), 7,83 (bs, 1H), 7,61-7,45 (m, 1H), 4,24 (d, 2H, J = 10,4 Гц), 4,00 (d, 2H, J = 0,6 Гц), 3,21-3,03 (m, 5H), 2,89 (m, 1H), 2,15 (d, 1H, J = 1,1 Гц), 1,96 (bs, 2H), 1,50 (bs, 2H), 1,28 (d, 6H, J = 6,9 Гц); PX-MS (IEP), m/z 457 (M+H).

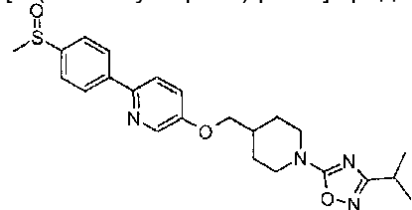
Приклад 170: 1-Метилетил 4-({[4'-(метилсульфоніл)-4-біфеніліл]тіо}метил)-1-піперидинкарбоксилат



Етап 1: Метансульфонілхлорид (0,28 мл, 3,6 ммоль) додавали краплями до розчину 1-метилетил 4-{гідроксиметил}-1-піперидинкарбоксилату (отриманий, як у прикладі 9, Етап 1, 600 мг, 3 ммоль), триетиламін (0,627 мл, 4,5 ммоль), та дихлорметан (10 мл) при 0 °C. Суміш перемішували при 0 °C протягом 30 хвилин, тоді при температурі доквілля протягом 2 годин. Суміш промивали водою, та органічні компоненти концентрували. Утворений сирий матеріал змішували із 4-бромбензентіол (567 мг, 3 ммоль) та калій карбонат (829 мг, 6 ммоль) у ДМФ (10 мл), та суміш перемішували при температурі доквілля протягом ночі. Суміш завантажували водою, та екстрагували EtOAc . Органічні компоненти сушили безводним магній сульфатом, фільтрували та фільтрат концентрували. Сирий продукт очищали хроматографією на колонці з силікагелем, застосовуючи 0 - 10% EtOAc /гексани, отримуючи 292 мг (26%) 1-метилетил 4-({[4-(4-бромфеніл)тіо]метил}-1-піперидинкарбоксилат як прозору оливу. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,37 (d, 2H, J = 8,5 Гц), 7,15 (d, 2H, J = 8,5 Гц), 4,95-4,82 (m, 1H), 4,15-4,09 (m, 2H), 2,80 (d, 2H, J = 6,9 Гц), 2,72-2,60 (m, 2H), 1,85-1,77 (m, 2H), 1,70-1,60 (m, 1H), 1,24-1,08 (m, 8H); PX-MS (IEP), m/z 372/374 (M+H).

Етап 2: Суміш 1-метилетил 4-({[4-(4-бромфеніл)тіо]метил}-1-піперидинкарбоксилат (292 мг, 0,78 ммоль), [4-(метилсульфоніл)феніл]боронової кислоти (157 мг, 0,78 ммоль), 2M натрій карбонат (2 мл), та $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (200 мг, 0,28 ммоль) у ДМЕ (8 мл) перемішували при 80 °C протягом 3 годин, тоді при температурі доквілля протягом ночі. Суміш виливали на колонку Varian Chem Elut, промивали EtOAc , та органічні компоненти концентрували. Сирий продукт очищали хроматографією на колонці з силікагелем, застосовуючи 0 - 30% EtOAc /гексани, отримуючи 105 мг (30%) заголовної сполуки як жовто-коричневий твердий продукт. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,98 (d, 2H, J = 8,4 Гц), 7,73 (d, 2H, J = 8,4 Гц), 7,51 (d, 2H, J = 8,4 Гц), 7,38 (d, 2H, J = 8,4 Гц), 4,89 (септет, 1H J = 6,2 Гц), 4,20-4,10 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,89 (d, 2H, J = 6,8 Гц), 2,75-2,64 (m, 2H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,79-1,65 (m, 1H), 1,28-1,12 (m, 8H); PX-MS (IEP), m/z 448 (M+H).

Приклад 171: (±)-5-[(1-[3-(1-Метилетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-піперидиніл)метил]окси-2-[4-(метилсульфоніл)феніл]піридин

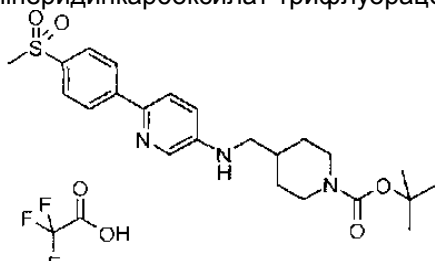


Етап 1: Суміш [4-(метилтіо)феніл]боронової кислоти (7,2 г, 43,1 ммоль), 6-бром-3-піридинолу (5 г, 28,7 ммоль), 2 М натрій карбонату (44 мл), Pd(PPh₃)₄ (1,7 г, 1,4 ммоль) та ДМЕ (70 мл) дегазували азотом протягом 30 хвилин, та перемішували і гріли при 80 °С протягом 18 годин. Суміш завантажували водою та дихлорметаном та органічний шар промивали 1 Н NaOH (100
5 мл). Основний водний шар промивали етером, охолоджували у льодяній бані та рН доводили до 10 6 Н HCl. Утворений твердий продукт збирали, промивали водою та сушили на повітрі, отримуючи 6-[4-(метилтіо)феніл]-3-піридинол (4,3 г, 69%) як жовтий твердий продукт. Реакційну суміш повторювали у двічі більшому масштабі (10 г 6-бром-3-піридинолу), отримуючи 9,1 г (72%) продукту. Реакційну суміш повторювали у десятиро більшому масштабі (101,5 г 6-бром-3-
10 піридинолу), отримуючи 53,7 г продукту. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9,96 (s, 1H), 8,15 (d, 1H, J = 2,6 Гц), 7,87 (d, 2H, J = 8,6 Гц), 7,73 (d, 1H, J = 8,7 Гц), 7,27 (d, 2H, J = 8,6 Гц), 7,18 (dd, 1H, J_a = 8,6 Гц, J_b = 2,9 Гц), 2,46 (s, 3H): PX-МС (IEP), m/z 218 (M+H).

Етап 2: Суміш 6-[4-(метилтіо)феніл]-3-піридинолу (53,2 г, 245 ммоль), {1-[3-(1-метилетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-піперидиніл}метилметансульфонату (отримано, як у прикладі 100, Етап
15 4, 74,3 г, 735 ммоль), калій карбонату (101,5 г, 735 ммоль) та ДМФ (500 мл) перемішували при 80 °С протягом 2 годин. Суміш завантажували водою, давали стояти протягом 30 хвилин, та утворений осад фільтрували, промивали водою, гептаном, та сушили на повітрі, отримуючи 5-
20 [(1-[3-(1-метилетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-піперидиніл}метил)окси]-2-[4-(метилтіо)феніл]піридин (93,7 г, 90%) як жовто-коричневий твердий продукт. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,32 (d, 1H, J = 2,8 Гц), 7,83 (d, 2H, J = 8,5 Гц), 7,61 (d, 1H, J = 8,7 Гц), 7,30 (d, 2H, J = 8,5 Гц), 7,22 (d, 1H, J = 3,0 Гц), 4,30-4,10 (m, 2H), 3,90 (d, 2H, J = 6,2 Гц), 3,15-3,05 (m, 2H), 2,92-2,82 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,14-1,99 (m, 1H), 2,00-1,90 (m, 2H), 1,55-1,40 (m, 2H), 1,27 (d, 6H, J = 6,3 Гц); PX-МС(IEP), m/z 425 (M+H).

Етап 3: Розчин 5-[(1-[3-(1-метилетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-піперидиніл}метил)окси]-2-[4-(метилтіо)феніл]піридину (93,7 г, 221 ммоль) у 1,1,1,3,3,3-гексафлуор-2-пропанолі (300 мл) при
25 5 °С обробляли 30% водною H₂O₂ (29 мл, 287 ммоль) протягом 1,5 годин при такій швидкості, щоб підтримувати температуру приблизно 6-10 °С. Реакційну суміш перемішували при 5 °С протягом 2,5 годин. Реакційну суміш розбавляли дихлорметаном (600 мл), гасили додаванням насиченого водного Na₂SO₃ (400 мл), давали нагрітися до кімнатної температури та
30 перемішували протягом 30 хвилин. Органічний шар промивали насиченим водним Na₂SO₄ (400 мл x 2), розсолон та сушили безводним магній сульфатом та концентрували, отримуючи жовто-коричневий твердий продукт. Твердий продукт перекристалізовували з MeOH, отримуючи заголовну сполуку (83,5 г, 86%) як блідо-жовтий твердий матеріал. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,37 (d, 1H, J = 2,7 Гц), 8,07 (d, 2H, J = 8,4 Гц), 7,74-7,64 (m, 3H), 7,27 (dd, 1H, J_a = 8,7 Гц, J_b = 2,8 Гц), 4,30-4,15 (m, 2H), 3,92 (d, 2H, J = 6,2 Гц), 3,20-3,05 (m, 2H), 2,87 (септет. 1 H, J = 6,9 Гц), 2,74 (s, 3H; 2,19-2,01 (m, 1H), 2,00-1,90 (m, 2H), 1,55-1,40 (m, 2H), 1,27 (d, 6H, J = 7,0 Гц); PX-МС(IEP),
35 m/z441 (M+H).

Приклад 172: 1,1-Диметилетил 4-[(6-[4-(метилсульфоніл)феніл]-3-піридиніл)аміно]метил-1-піперидинкарбоксилат трифлуорацетат



Етап 1: TBUTU (2,86 г, 8,9 ммоль) та діізопропілетиламін (1,55 мл, 8,9 ммоль) додавали до суміші 1-[(1,1-диметилетил)окси]карбоніл-4-піперидинкарбонової кислоти (1,35 г, 5,9 ммоль) у
45 ДМФ (20 мл) при температурі доквілля. Суміш перемішували при температурі доквілля протягом 1 години, завантажували 6-бром-3-піридинаміном (1,13 г, 6,5 ммоль), тоді перемішували при 50 °С протягом ночі. Суміш охолоджували до температури доквілля, завантажували водою (200 мл), та екстрагували EtOAc. Органічні компоненти сушили безводним магній сульфатом, фільтрували та фільтрат концентрували, Сирий продукт очищали хроматографією на колонці з силікагелем, застосовуючи 0 - 50% EtOAc/гексани, отримуючи 1,75 г (77%) 1,1-диметилетил 4-
50 [(6-бром-3-піридиніл)аміно]карбоніл-1-піперидинкарбоксилат як білуватий твердий продукт. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,32 (d, 1H, J = 2,7 Гц), 8,07 (dd, 1H, J_a = 8,6 Гц, J_b = 2,8 Гц), 7,44-7,39 (m, 2H), 4,16 (bs, 2H), 2,90-2,65 (m, 2H), 2,45-2,35 (m, 1H), 1,95-1,80 (m, 2H), 1,79-1,65 (m, 2H), 1,44 (s, 9H): PX-МС (IEP), m/z 384 (M+H).

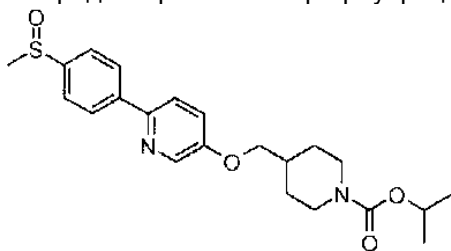
Етап 2: Суміш 1,1-диметилетил 4-[(6-бром-3-піридиніл)аміно]карбоніл-1-

піперидинкарбоксилату (1,75 г, 4,55 ммоль), [4-(метилсульфоніл)феніл]боронової кислоти (911 мг, 4,55 ммоль), 2М натрій карбонату (5 мл) та $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (400 мг, 0,57 ммоль) у ДМЕ (10 мл) перемішували при 80 °С протягом ночі. Суміш охолоджували до температури доквілля, та органічну фазу відокремлювали та концентрували. Сирий продукт очищали хроматографією на колонці з силікагелем, застосовуючи 0 - 5% $\text{MeOH}/\text{дихлорметан}$, отримуючи 1,41 г (68%) 1,1-

диметилетил 4-[[6-[4-(метилсульфоніл)феніл]-3-піридиніл]аміно]карбоніл]-1-піперидинкарбоксилату як білуватий твердий продукт. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,74 (bs, 1H), 8,57-8,46 (m, 1H), 8,16 (d, 2H, $J = 8,5$ Гц), 8,03 (d, 2H, $J = 8,4$ Гц), 7,81 (d, 1H, $J = 8,7$ Гц), 4,28-4,11 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,85-2,74 (m, 2H), 2,55-2,44 (m, 1H), 2,00-1,80 (m, 2H), 1,82-1,69 (m, 2H), 1,45 (s, 9H); PX-МС (IEP), m/z 460 (M+H).

Етап 3: Суспензію 1,1-диметилетил 4-[[6-[4-(метилсульфоніл)феніл]-3-піридиніл]аміно]карбоніл]-1-піперидинкарбоксилату (100 мг, 0,22 ммоль) у ТГФ (2 мл) додавали краплями до 1,8 М BH_3 -ТГФ (0,856 мл, 1,54 ммоль) при температурі доквілля. Суміш перемішували при нагріванні при кипінні під зворотним холодильником протягом 2 годин, тоді при температурі доквілля протягом ночі. Реакція не відбувалася. Суміш тоді завантажували 1,0М BH_3 -ТГФ (1,54 мл, 1,54 ммоль) при температурі доквілля та гріли при кипінні під зворотним холодильником протягом 1 години, охолоджували до температури доквілля, гасили метанолом, та концентрували. Сирий продукт очищали зворотно-фазовою препаративною ВЕРХ, застосовуючи градієнт ацетонітрил:вода (0,5:99,5 - 90:10) з 0,05% ТФОК як модифікатором, отримуючи 30 мг (24%) заголовної сполуки як білуватий твердий продукт. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,26(d, 1H, $J = 2,6$ Гц), 8,05-7,95 (m, 4H), 7,64 (d, 1H, $J = 8,7$ Гц), 7,07 (dd, 1H, $J_a = 8,8$ Гц, $J_b = 2,7$ Гц), 4,13 (bs, 2H), 3,11 (d, 2H, $J = 6,3$ Гц), 3,06 (s, 3H), 2,80-2,60 (m, 2H), 1,80-1,71 (m, 3H), 1,44 (s, 9H), 1,26-1,11 (m, 2H); PX-МС (IEP), m/z 444 (M-H).

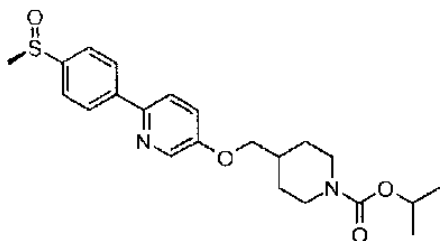
Приклад 173: (\pm)-1-Метилетил 4-[[6-[4-(метилсульфініл)феніл]-3-піридиніл]окси]метил]-1-піперидинкарбоксилат трифлуорацетат



Етап 1: Суміш [4-(метилтіо)феніл]боронової кислоти (66 мг, 0,39 ммоль), 1-метилетил 4-[[6-бром-3-піридиніл]окси]метил]-1-піперидинкарбоксилату (отриманий, як у прикладі 81, Етап 1, 140 мг, 0,39 ммоль), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (50 мг), 2М натрій карбонату (1 мл) та ДМЕ (2 мл) перемішували та гріли у мікрохвильовці при 120 °С протягом 10 хвилин, охолоджували до температури доквілля, та органічні компоненти розділяли. Водну фазу промивали EtOAc . Органічні компоненти комбінували, сушили безводним магній сульфатом, фільтрували та фільтрат концентрували. Сирий продукт очищали хроматографією на колонці з силікагелем, застосовуючи 0 - 50% $\text{EtOAc}/\text{гексани}$, отримуючи 140 мг (90%) 1-метилетил 4-[[6-[4-(метилтіо)феніл]-3-піридиніл]окси]метил]-1-піперидинкарбоксилату як білий твердий продукт. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,32 (d, 1H, $J = 2,8$ Гц), 7,84 (d, 2H, $J = 8,5$ Гц), 7,60 (d, 1H, $J = 8,8$ Гц), 7,30 (d, 2H, $J = 8,5$ Гц), 7,22 (bs, 1H), 4,90 (септет, 1H, $J = 6,3$ Гц), 4,20 (bs, 2H), 3,87 (d, 2H, $J = 6,3$ Гц), 2,85-2,70 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,04-1,94 (m, 1H), 1,90-1,75 (m, 2H), 1,35-1,20 (m, 8H); PX-МС (IEP), m/z 401 (M+H).

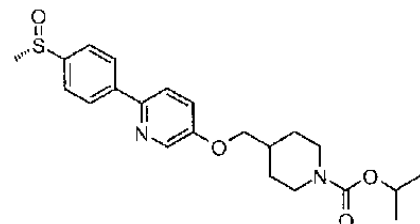
Етап 2: Заголовну сполуку (370 мг, 99%) отримували як білуватий твердий продукт з 1-метилетил 4-[[6-[4-(метилтіо)феніл]-3-піридиніл]окси]метил]-1-піперидинкарбоксилату (отриманий, як у прикладі 173, Етап 1, 360 мг, 0,9 ммоль), 30% H_2O_2 (водн.) (0,612 мл, 5,4 ммоль) та 1,1,1,3,3,3-гексафлуор-2-пропанолу (3 мл) способом, подібним прикладу 171, Етап 3, ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,50 (d, 1H, $J = 2,7$ Гц), 8,05 (d, 2H, $J = 8,4$ Гц), 7,78-7,71 (m, 3H), 7,45 (dd, 1H, $J_a = 8,7$ Гц, $J_b = 2,5$ Гц), 4,91 (септет, 1H, $J = 6,2$ Гц), 4,21 (bs, 2H), 3,93 (d, 2H, $J = 6,3$ Гц), 2,84-2,72 (m, 5 H), 2,09-1,96 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,37-1,20 (m, 8H); PX-МС (IEP), m/z 417 (M+H).

Приклад 174: (R)-1-Метилетил 4-[[6-[4-(метилсульфініл)феніл]-3-піридиніл]окси]метил]-1-піперидинкарбоксилат



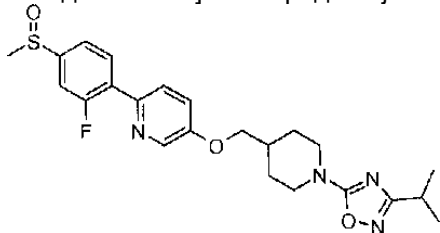
5 Рацемічний сульфоксид 1-метилетил 4-[(6-[4-(метилсульфініл)феніл]-3-піридиніл)окси]метил]-1-піперидинкарбоксилат (приклад 173, 370 мг) хроматографували на колонці Chiral ВЕРХ: Chiralpak, AS-H, рухома фаза колонки: 65% CO₂: 35% MeOH (1 мл/хвил), тиск 140 бар, температура 40 °С, 215 нм] аналізували та тоді розділяли, отримуючи два (R та S) енантіомери. Заголовну сполуку (100 мг) виділяли як білий твердий продукт з Чу = 3,73 хвилин (перший пік). (R) абсолютну стереохімію оцінювали аналізом VCD з самого початку.

Приклад 175: (S)-1-Метилетил 4-[(6-[4-(метилсульфініл)феніл]-3-піридиніл)окси]метил]-1-піперидинкарбоксилат



10 Рацемічний сульфоксид 1-метилетил 4-[(6-[4-(метилсульфініл)феніл]-3-піридиніл)окси]метил]-1-піперидинкарбоксилат (приклад 173, 370 мг) хроматографували на колонці Chiral ВЕРХ: Chiralpak, AS-H, рухома фаза колонки: 65% CO₂: 35% MeOH (1 мл/хвил), тиск 140 бар, температура 40 °С, 215 нм] аналізували та тоді розділяли, отримуючи два (R та S) енантіомери. Заголовну сполуку (99 мг) виділяли як білуватий твердий продукт з Чу = 7,24 хвилин (другий пік елювання). (S) абсолютну стереохімію оцінювали аналізом VCD з самого початку.

Приклад 176: (+)-2-[2-Флуор-4-(метилсульфініл)феніл]-5-[(1-[3-(1-метилетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-піперидиніл)метил]оксипіридин



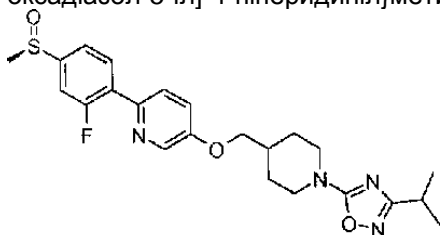
20 Етап 1: Суміш 6-бром-3-піридинолу (42,2 г, 242 ммоль), [2-флуор-4-(метилтіо)феніл]боронової кислоти (отримано, як у прикладі 161, Альтернативний синтез, Етап 2, 54,1 г, 291 ммоль), 2 М натрій карбонату (410 мл), Pd(PPh₃)₄ (14 г, 12 ммоль) та ДМЕ (550 мл) дегазували азотом протягом 30 мм, та тоді суміш гріли при 80 °С протягом 5 годин. Реакційній суміші давали охолонути до кімнатної температури та перемішували протягом ночі. Суміш розбавляли дихлорметаном (500 мл) та водою (200 мл) та перемішували протягом 30 хвилин. Реакційну суміш фільтрували та тверді матеріали промивали дихлорметаном та водний шар екстрагували дихлорметаном. Комбіновані органічні екстракти екстрагували 1 N NaOH {2 x 300 мл), та тоді основний шар охолоджували у льодяній бані та рН доводили до 1 концентрованою HCl. EtOAc додавали, суміш перемішували протягом 1 години, та утворений осад збирали фільтруванням (Промивання EtOAc) та сушили на повітрі, отримуючи 52,6 г (80%) 6-[2-флуор-4-(метилтіо)феніл]-3-піридинол гідрохлориду, як блідо-жовтий твердий матеріал. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,36 (d, 1H, J = 2,8 Гц), 7,87 (t, 1H, J = 8,3 Гц), 7,69 (dd, 1H, J_a = 8,7 Гц, J_b = 1,7 Гц), 7,22 (bs, 1H), 7,11-7,07 (m, 1H), 6,98 (dd, 1H, J_a = 12,1 Гц, J_b = 1,8 Гц), 4,30-4,10 (m, 2H), 3,90 (d, 2H, J = 6,3 Гц), 3,14-3,06 (m, 2H), 2,93-2,79 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,11-2,03 (m, 1H), 2,00-1,85 (m, 2H), 1,50-1,38 (m, 2H), 1,27 (d, 6H, J = 7,0 Гц); PX-MC (IEP), m/z443 (M+H).

30 Етап 2: Суміш {1-[3-(1-метилетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-піперидиніл}метилметансульфонату (отримано, як у прикладі 100, Етап 4, 50,4 г, 166 ммоль), 6-[2-флуор-4-(метилтіо)феніл]-3-піридинол гідрохлориду (47,6 г, 175 ммоль), порошкового калій карбонату (72,6 г, 525 ммоль) та N,N-диметилформаміду (450 мл) механічно перемішували та

гріли при 80 °С під азотом протягом 48 годин. Реакційну суміш охолоджували до температури доквілля, виливали у льодяну воду (2,5 л) та давали стояти протягом 30 хвилин. Утворений твердий продукт фільтрували, промивали водою (500 мл), гептаном (500 мл) та сушили на повітрі, отримуючи 2-[2-флуор-4-(метилтіо)феніл]-5-[(1-[3-(1-метилетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-піперидиніл)метил]оксипіридин (67,5 г, 92%) як світло-жовто-коричневий твердий продукт.

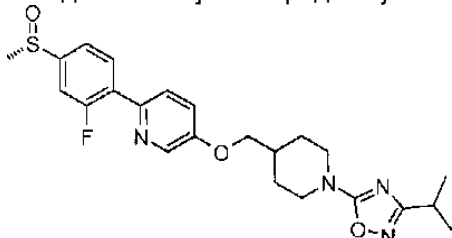
Етап 3: Заголовну сполуку (109 г, 76%) отримували як білий твердий продукт з 2-[2-флуор-4-(метилтіо)феніл]-5-[(1-[3-(1-метилетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-піперидиніл)метил]оксипіридину (отриманий, як на етапі 2, 138 г, 312 ммоль), 30% H₂O₂ (водн.) (41 мл, 410 ммоль) та 1,1,1,3,3,3-гексафлуор-2-пропанолу (400 мл) способом, подібним прикладу 171, Етап 3. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,39 (d, 1H, J = 2,8 Гц), 8,13 (t, 1H, J = 7,8 Гц), 7,77 (dd, 1H, J_a = 8,7 Гц, J_b = 1,9 Гц), 7,50 (dd, 1H, J_b = 10,4 Гц, J_b = 1,6 Гц), 7,43 (dd, 1H, J_a = 8,1 Гц, J_b = 1,7 Гц), 7,26 (d, 1H, J = 3,0 Гц), 4,27-4,16 (m, 2H), 3,92 (d, 2H, J = 6,2 Гц), 3,20-3,00 (m, 2H), 2,87 (септет, 1H, J = 7,0 Гц), 2,74 (s, 3H), 2,15-2,03 (m, 1H), 2,00-1,90 (m, 2H), 1,52-1,40 (m, 2H), 1,27 (d, 6H, J = 7,0 Гц); PX-МС (IEP), m/z 459 (M+H).

Приклад 177: (R)-2-[2-Флуор-4-(метилсульфініл)феніл]-5-[(1-[3-(1-метилетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-піперидиніл)метил]оксипіридин



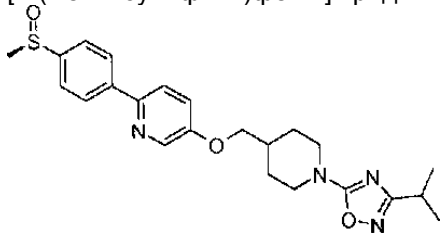
Рацемічний сульфоксид 2-[2-флуор-4-(метилсульфініл)феніл]-5-[(1-[3-(1-метилетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-піперидиніл)метил]оксипіридину (отриманий, як у прикладі 176, 195 мг) хроматографували на колонці Chiral BEPX: Chiralpak, AS-H, рухома фаза колонки: 65% CO₂: 35% (80% MeOH: 20% CHCl₃) (2 мл/хвил), тиск 140 бар, температура 30 °С. 280 нм] аналізували та тоді розділяли, отримуючи два (R та S) енантіомери. Заголовну сполуку (32 мг) виділяли як білуватий твердий продукт з Чу = 11,25 хвилин (перший пік елювання). (R) абсолютну стереохімію оцінювали аналізом VCD з самого початку.

Приклад 178: (S)-2-[2-Флуор-4-(метилсульфініл)феніл]-5-[(1-[3-(1-метилетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-піперидиніл)метил]оксипіридин



Рацемічний сульфоксид 2-[2-флуор-4-(метилсульфініл)феніл]-5-[(1-[3-(1-метилетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-піперидиніл)метил]оксипіридину (отриманий, як у прикладі 176, 195 мг) хроматографували на колонці Chiral BEPX: Chiralpak, AS-H, рухома фаза колонки: 65% CO₂: 35% (80% MeOH: 20% CHCl₃) (2 мл/хвил), тиск 140 бар, температура 30 °С, 280 нм] аналізували та тоді розділяли, отримуючи два (R та S) енантіомери. Заголовну сполуку (39 мг) виділяли як білуватий твердий продукт з Чу = 16,69 хвилин (другий пік елювання). (S) абсолютну стереохімію оцінювали аналізом VCD з самого початку.

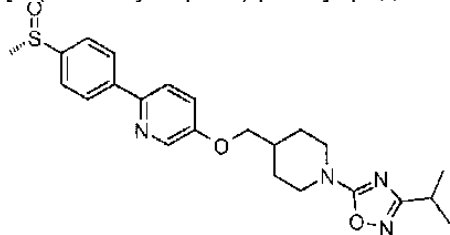
Приклад 179: (R)-5-[(1-[3-(1-Метилетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-піперидиніл)метил]оксипіридин-2-[4-(метилсульфініл)феніл]піридин



Рацемічний сульфоксид 5-[(1-[3-(1-метилетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-піперидиніл)метил]оксипіридину (отриманий, як у прикладі 171, 290 мг) хроматографували на колонці Chiral BEPX [колонка: Chiralcel OJ-H, рухома фаза колонки: 80% CO₂: 20% (80% MeOH: 20% CHCl₃) (2 мл/хвил). Тиск 140 бар, температура 30 °С,

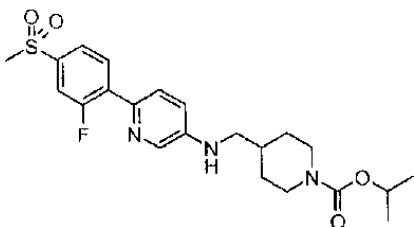
254 нм] аналізували та тоді розділяли, отримуючи два {R та S} енантіомери. Заголовну сполуку (25 мг) виділяли як жовто-коричневий твердий продукт з $\chi_u = 11,15$ хвилин (перший пік елювання). (R) абсолютну стереохімію оцінювали аналізом VCD з самого початку.

Приклад 180: (S)-5-[(1-[3-(1-Метилетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-піперидиніл]метил)окси]-2-[4-(метилсульфініл)феніл]піридин



Рацемічний сульфоксид 5-[(1-[3-(1-метилетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-піперидиніл]метил)окси]-2-[4-(метилсульфініл)феніл]піридину (отриманий, як у прикладі 171, 290 мг) хроматографували на колонці Chiral ВЕРХ: Chiralcel OJ-H. рухома фаза колонки: 80% CO₂: 20% (80% MeOH: 20% CHCl₃) (2 мл/хвил). Тиск 140 бар, температура 30 °С, 254 нм] аналізували та тоді розділяли, отримуючи два (R та S) енантіомери. Заголовну сполуку (28 мг) виділяли як жовто-коричневий твердий продукт з $\chi_u = 12,11$ хвилин (другий пік елювання). (S) абсолютну стереохімію оцінювали аналізом VCD з самого початку.

Приклад 181: 1-Метилетил 4-[(6-[2-флуор-4-(метилсульфоніл)феніл]-3-піридиніл]аміно)метил]-1-піперидинкарбоксилат



Етап 1: Ізопропілхлорформіат (1,0 М у толуєні, 55 мл, 55 ммоль) додавали краплями до суміші 4-піперидинкарбонової кислоти (6,5 г, 50 ммоль) та натрій гідроксиду (4,4 г, 110 ммоль) у воді (25 мл) при температурі доквілля. Суміш перемішували при температурі доквілля протягом ночі. Водну фазу відокремлювали та доводили до pH = 1 концентрованою HCl. Водну фазу екстрагували EtOAc, та органічні компоненти сушили безводним магній сульфатом, фільтрували та фільтрат концентрували, отримуючи 10,2 г (95%) 1-[(1-метилетил)окси]карбоніл]-4-піперидинкарбонової кислоти як білий твердий продукт. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 4,89 (септет 1H, J = 6,2 Гц), 4,04 (d, 2H, J = 3,9 Гц), 2,97-2,79 (m, 2H), 2,58-2,38 (m, 1H), 2,00-1,80 (m, 2H), 1,72-1,53 (m, 2H), 1,21 (d, 6H, J = 6,3 Гц); PX-MC (IEP), m/z 214 (M-H).

Етап 2: 1-Метилетил 4-[(4'-бромфеніл)аміно]карбоніл]-1-піперидинкарбоксилат (1,86 г, 54%) отримували як білий твердий продукт з TBTU (4,48 г, 13,95 ммоль), діізопропілетиламіну (2,43 мл, 13,95 ммоль), 1-[(1-метилетил)окси]карбоніл]-4-піперидинкарбонової кислоти (2 г, 9,3 ммоль), ДМФ (25 мл) та 6-бром-3-піридинаміну (1,77 г, 10,23 ммоль) способом, подібним прикладу 172, Етап 1. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,32 (d, 1H, J = 2,7 Гц), 8,07 (dd, 1H, J_a = 8,7 Гц, J_b = 2,7 Гц), 7,42 (d, 1H, J = 8,7 Гц), 7,37 (bs, 1H), 4,90 (септет, 1H, J = 6,3 Гц), 4,21 (dd, 2H, J_a = 2,4 Гц, J_b = 1,4 Гц), 2,87-2,73 (m, 2H), 2,47-2,35 (m, 1H), 1,89 (d, 2H, J = 11,9 Гц), 1,80-1,66 (m, 2H), 1,22 (d, 6H, J = 6,2 Гц); PX-MC (IEP), m/z 370/372 (M+H).

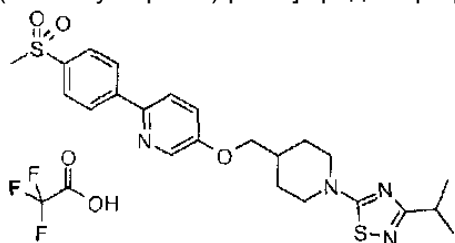
Етап 3: Суміш 1-метилетил 4-[(4'-бромфеніл)аміно]карбоніл]-1-піперидинкарбоксилату (596 мг, 1,61 ммоль), [2-флуор-4-(метилтіо)феніл]боронової кислоти (отримано, як у прикладі 161, Альтернативний синтез, Етап 2, 300 мг, 1,61 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (112 мг, 0,16 ммоль), 2M натрій карбонату (2 мл) та ДМЕ (6 мл) перемішували при 80 °С протягом ночі. Суміш завантажували водою, та екстрагували EtOAc. Органічні компоненти сушили безводним магній сульфатом, фільтрували та фільтрат концентрували. Сирий продукт очищали хроматографією на колонці з силікагелем, застосовуючи 0 - 70% EtOAc/гексани, а потім очищали зворотно-фазовою препаративною ВЕРХ, застосовуючи градієнт ацетонітрил:вода (10:90 - 100:0) з 0,05% ТФОК як модифікатором, отримуючи 410 мг (59%) 1-метилетил 4-[(6-[2-флуор-4-(метилтіо)феніл]-3-піридиніл]аміно)карбоніл]-1-піперидинкарбоксилату як жовтий твердий продукт. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 9,03 (bs, 1H), 7,90-7,83 (m, 1H), 7,70 (t, 1H, J = 8,2 Гц), 7,67-7,59 (m, 1H), 7,47 (dd, 1H, J_a = 7,6 Гц, J_b = 3,0 Гц), 7,13 (dd, 1H, J_a = 8,4 Гц, J_b = 1,7 Гц), 7,03 (dd, 1H, J_a = 11,9 Гц, J_b = 1,7 Гц), 4,90 (септет, 1H, J = 6,2 Гц), 4,27-4,09 (m, 2H), 2,88-2,72 (m, 2H),

2,70-2,55 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,00-1,80 (m, 2H), 1,80-1,65 (m, 2H), 1,23 (d, 6H, J = 6,2 Гц); PX-МС (IEP), m/z 432 (M+H).

Етап 4: 1-Метилетил 4-[(6-[2-флуор-4-(метилтіо)феніл]-3-піридиніл)аміно)метил]-1-піперидинкарбоксилат (195 мг, 49%) отримували як жовтий твердий продукт з 1-метилетил 4-[(6-[2-флуор-4-(метилтіо)феніл]-3-піридиніл)аміно)карбоніл]-1-піперидинкарбоксилату (410 мг, 0,95 ммоль), 1М ВН₃-ТГФ (2,85 мл, 2,85 ммоль) та ТГФ (5 мл) способом, подібним прикладу 172, Етап 3., за винятком того, що не застосовували 1,8 М ВН₃-ТГФ. ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,45 (bs, 1H), 7,70 (d, 1H, J = 9,0 Гц), 7,64-7,56 (m, 1H), 7,35 (d, 1H, J = 9,1 Гц), 7,11 (d, 1H, J = 8,2 Гц), 7,01 (d, 1H, J = 11,8 Гц), 4,95-4,82 (m, 1H), 4,24-4,08 (m, 2H), 3,08 (d, 2H, J = 5,1 Гц), 2,80-2,60 (m, 2H), 2,50 (d, 3H, J = 2,1 Гц), 1,85-1,70 (m, 2H), 1,32-1,09 (m, 8H); PX-МС (IEP), m/z 418 (M+H).

Етап 5: Заголовну сполуку (38 мг, 35%) отримували як жовто-коричневий твердий продукт з 1-метилетил 4-[(6-[2-флуор-4-(метилтіо)феніл]-3-піридиніл)аміно)метил]-1-піперидинкарбоксилату (100 мг, 0,24 ммоль), мХПБК (62 мг, 0,36 ммоль) у дихлорметані (3 мл) способом, подібним прикладу 24, Етап 3, ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,25 (t, 1H, J = 7,9 Гц), 8,17 (d, 1H, J = 2,4 Гц), 7,79 (dd, 1H, J_a = 8,2 Гц, J_b = 1,8 Гц), 7,77-7,69 (m, 2H), 6,96 (dd, 1H, J_a = 8,6 Гц, J_b = 2,7 Гц), 4,93 (септет, 1H, J = 6,2 Гц), 4,22 (bs, 2H), 3,15-3,00 (m, 5H), 2,80-2,65 (m, 2H), 1,90-1,70 (m, 3H), 1,30-1,19 (m, 8H); PX-МС (IEP), m/z 450 (M+H).

Приклад 182: 5-[(1-[3-(1-Метилетил)-1,2,4-тіадіазол-5-іл]-4-піперидиніл)метил)окси]-2-[4-(метилсульфоніл)феніл]піридин трифлуорацетат



Етап 1: Метансульфонілхлорид (224 мкл, 2,89 ммоль) додавали до суміші 1,1-диметилетил 4-(гідроксиметил)-1-піперидинкарбоксилату (519 мг, 2,41 ммоль), триетиламіну (504 мл, 3,62 ммоль), та дихлорметану (10 мл) при 0 °С. Суміш перемішували при температурі доквілля протягом 1 години, та тоді концентрували.

Етап 2: Суміш 6-бром-3-піридинол (1,28 г, 7,35 ммоль) [4-(метилсульфоніл)феніл]боронової кислоти (1,47 г, 7,35 ммоль), та 2 М натрій карбонату (5 мл) у ДМФ (15 мл) обробляли PdCl₂(PPh₃)₂ (0,52 г, 0,74 ммоль) та суміш гріли при 50 °С протягом ночі. Реакційний залишок обробляли ще каталізатором (PdCl₂(PPh₃)₂, 0,26 г, 0,37 ммоль) та гріли при 50 °С протягом ночі, тоді гріли при 90 °С протягом ночі. Реакційній суміші давали охолонути до кімнатної температури та розбавляли EtOAc та водою та водний шар екстрагували EtOAc. Комбіновані органічні екстракти сушили безводним магній сульфатом, фільтрували та концентрували. Утворений залишок обробляли MeOH та охолоджували у льодяній бані. Утворений осад збирали, промивали холодним метанолом та сушили на повітрі та фільтрати комбінували та відкладали на потім. Утворений жовто-коричневий твердий матеріал розчиняли у 10% MeOH/дихлорметан та завантажували у 220 г силікагелеву колонку, котру елювали 1 - 5% MeOH/дихлорметан протягом 30 хвилин, а потім 5% MeOH/дихлорметан протягом 30 хвилин, отримуючи 6-[4-(метилсульфоніл)феніл]-3-піридинол (0,36 г, 20%) як жовто-коричневий твердий продукт. Маточник від розтирання у порошок у MeOH концентрували та очищали хроматографією 1 - 5% MeOH/дихлорметан протягом 20 хвилин, отримуючи додатковий продукт (0,24 г, 33% загальний вихід) як жовто-коричневий твердий продукт.

Етап 3: Утворений залишок з етапу 1 завантажували 6-[4-(метилсульфоніл)феніл]-3-піридинолом (602 мг, 2,41 ммоль), калій карбонатом (666 мг, 4,82 ммоль), ДМФ (10 мл), та перемішували при 90 °С протягом ночі. Суміш завантажували водою, та екстрагували EtOAc. Органічні компоненти сушили безводним магній сульфатом, фільтрували та фільтрат концентрували. Сирий продукт очищали хроматографією на колонці з силікагелем, застосовуючи 25 - 75% EtOAc/гексани, отримуючи 462 мг (43%) 1,1-диметилетил 4-[(6-[4-(метилсульфоніл)феніл]-3-піридиніл)окси)метил]-1-піперидинкарбоксилату як білуватий твердий продукт. ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,45 (bs, 1H), 8,18 (d, 2H, J = 8,3 Гц), 8,06 (d, 2H, J = 8,1 Гц), 7,82 (d, 1H, J = 8,8 Гц), 7,51 (s, 1H), 4,27-4,11 (m, 2H), 3,95 (d, 2H, J = 6,1 Гц), 3,08 (s, 3H), 2,82-2,67 (m, 2H), 2,08-1,96 (m, 1H), 1,87-1,77 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,38-1,20 (m, 2H); PX-МС (IEP), m/z 447 (M+H).

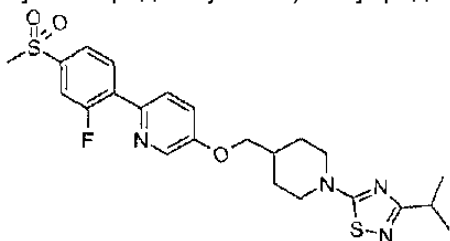
Етап 4: 4 Н НСІ в 1,4-діоксані (1 мл) додавали до суміші 1,1-диметилетил 4-[(6-[4-(метилсульфоніл)феніл]-3-піридиніл)окси)метил]-1-піперидинкарбоксилату (462 мг, 1,03 ммоль) в 1,4-діоксані (10 мл) при температурі доквілля. Суміш перемішували при температурі доквілля

протягом ночі. Суміш завантажували додатковою 4 Н НСІ в 1,4-діоксані (1 мл), та перемішували при температурі доквілля протягом ночі. Суміш тоді завантажували ТФОК (2 мл), та перемішували при температурі доквілля протягом 4 годин. Суміш концентрували, розбавляли водою, підлужували насиченим натрій гідрогенкарбонатом та екстрагували EtOAc Органічні компоненти сушили безводним магній сульфатом, фільтрували та фільтрат концентрували. Сирий продукт очищали зворотно-фазовою препаративною ВЕРХ, застосовуючи градієнт ацетонітрил:вода (5:95 - 75:25) з 0,05% ТФОК як модифікатором, отримуючи 107 мг (23%) 2-[4-(метилсульфоніл)феніл]-5-[(4-піперидинілметил)окси]піридин трифлуорацетату як білий твердий продукт. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,59-8,50 (m, 1H), 8,44 (d, 1H, $J = 2,9$ Гц), 8,28 (d, 2H, $J = 8,6$ Гц), 8,08 (d, 1H, $J = 8,8$ Гц), 8,00 (d, 2H, $J = 8,6$ Гц), 7,55 (dd, 1H, $J_a = 8,8$ Гц, $J_b = 3,0$ Гц), 4,04 (d, 2H, $J = 6,2$ Гц), 3,40-3,25 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,00-2,86 (m, 2H), 2,16-2,06 (m, 1H), 2,05-1,90 (m, 2H), 1,56-1,40 (m, 2H); PX-МС (IEP), m/z 347 (M+H).

Етап 6: трет-бутилнітрит (50%, 2,3 мл, 17,22 ммоль) додавали краплями до дегазованого розчину CuBr_2 (1,64 г, 7,35 ммоль) в ацетоні (30 мл) при 0 °C під азотом. Суміш перемішували при температурі доквілля протягом 90 хвилин, тоді завантажували розчином 3-(1-метилетил)-1,2,4-тіадіазол-5-аміну (1 г, 7 ммоль) в ацетоні (7 мл), та перемішували при температурі доквілля протягом 1 години. Суміш охолоджували до 0 °C, та завантажували краплями із 48% HBr (1,8 мл, 4,65 ммоль). Суміш перемішували при 0 °C протягом 30 хвилин, та тоді доводили до температури доквілля. Суміш завантажували водою (100 мл) та дихлорметаном (75 мл), тоді перемішували при температурі доквілля протягом 10 хвилин. Органічні компоненти розділяли, сушили безводним магній сульфатом, фільтрували та фільтрат концентрували. Сирий продукт очищали хроматографією на колонці з силікагелем, застосовуючи 0 - 15% EtOAc/гексан, отримуючи 1,07 г (74%) 5-бром-3-(1-метилетил)-1,2,4-тіадіазол як жовту оливу. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 3,29 (септет, 1H, $J = 6,9$ Гц), 1,37 (d, 6H, $J = 6,9$ Гц); PX-МС (IEP), m/z 207/209 (M+H).

Етап 7: Суміш 2-[4-(метилсульфоніл)феніл]-5-[(4-піперидинілметил)окси]піридин трифлуорацетату (107 мг, 0,23 ммоль), 5-бром-3-(1-метилетил)-1,2,4-тіадіазолу (48 мг, 0,23 ммоль), триетиламіну (0,096 мл, 0,69 ммоль) та 1,2-дихлоретану (3 мл) перемішували та гріли при нагріванні при кипінні під зворотним холодильником протягом 2 годин та суміш концентрували. Сирий продукт очищали зворотно-фазовою препаративною ВЕРХ, застосовуючи градієнт ацетонітрил:вода (30:70 - 70:30) з 0,05% ТФОК як модифікатором, отримуючи 25 мг (19%) заголовної сполуки як білуватий твердий продукт. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,49 (d, 1H, $J = 2,6$ Гц), 8,13-8,06 (m, 2H), 8,06-7,99 (m, 2H), 7,76 (d, 1H, $J = 8,8$ Гц), 7,39 (dd, 1H, $J_a = 8,8$ Гц, $J_b = 2,6$ Гц), 4,06-3,94 (m, 4H), 3,27-3,17 (m, 2H), 3,12-2,99 (m, 4H), 2,23-2,08 (m, 1H), 2,05-1,95 (m, 2H), 1,65-1,50 (m, 2H), 1,31 (d, 6H, $J = 6,9$ Гц); PX-МС (IEP), m/z 473 (M+H).

Приклад 183: 2-[2-Флуор-4-(метилсульфоніл)феніл]-5-[(1-[3-(1-метилетил)-1,2,4-тіадіазол-5-іл]-4-піперидиніл)метил]окси]піридин



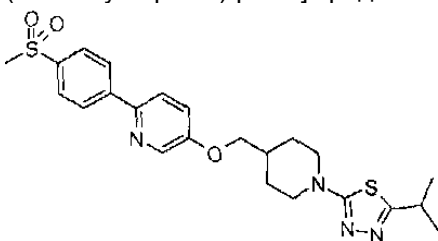
Етап 1: Суміш 4-піперидинілметанолу (115 мг, 1 ммоль), 5-бром-3-(1-метилетил)-1,2,4-тіадіазолу (Приклад 182. Етап 6. 207 мг, 1 ммоль). Триетиламін (0,42 мл, 3 ммоль) та дихлорметан (3 мл) перемішували при температурі доквілля протягом ночі. Суміш завантажували ще 4-піперидинілметанолом (58 мг, 0,5 ммоль) та перемішували при температурі доквілля протягом 3 годин. Суміш завантажували водою, та екстрагували дихлорметаном. Органічні компоненти сушили безводним магній сульфатом, фільтрували та фільтрат концентрували. Сирий продукт очищали хроматографією на колонці з силікагелем, застосовуючи 0 - 10% MeOH/дихлорметан, отримуючи 159 мг (66%) {1-[3-(1-метилетил)-1,2,4-тіадіазол-5-іл]-4-піперидиніл}метанолу, як жовту оливу. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 3,98-3,88 (m, 2H), 3,54 (d, 2H, $J = 6,3$ Гц), 3,20-3,05 (m, 2H), 3,02 (септет, 1H, $J = 6,9$ Гц), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,82-1,70 (m, 1H), 1,42-1,25 (m, 8H); PX-МС (IEP), m/z 242 (M+H).

Етап 2: Метансульфонілхлорид (54 мкл, 0,69 ммоль) додавали краплями до розчину {1-[3-(1-метилетил)-1,2,4-тіадіазол-5-іл]-4-піперидиніл}метанолу (159 мг, 0,66 ммоль) та триетиламіну (0,102 мл, 0,73 ммоль) у дихлорметані (5 мл) при 0 °C. Суміш перемішували при 0 °C протягом 1 години, промивали водою, та органічні компоненти концентрували. Утворений сирий матеріал завантажували 6-бром-3-піридинолом (115 мг, 0,66 ммоль), калій карбонатом (184 мг, 1,32

ммоль). ДМФ (3 мл), та тоді перемішували при 90 °С протягом ночі. Суміш завантажували водою та екстрагували дихлорметаном. Органічні компоненти сушили безводним магній сульфатом, фільтрували та фільтрат концентрували. Сирий продукт очищали зворотно-фазовою препаративною ВЕРХ, застосовуючи градієнт ацетонітрил:вода (10:90 - 100:0) з 0,05% ТФОК як модифікатором, отримуючи 125 мг (48%) 2-бром-5-[(1-[3-(1-метилетил)-1,2,4-тіадіазол-5-іл]-4-піперидиніл)метил]окси]піридину як білуватий твердий продукт. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,05(d, 1H, J = 3,1 Гц), 7,37 (d, 1H, J = 8,7 Гц), 7,09 (dd, 1H, J_a = 8,7 Гц, J_b = 3,2 Гц), 4,10-3,90 (m, 2H), 3,86 (d, 2H, J = 6,2 Гц), 3,30-3,10 (m, 2H), 3,05 (септет, 1H, J = 6,9 Гц), 2,20-2,00 (m, 1H), 2,00-1,90 (m, 2H), 1,60-1,40 (m, 2H), 1,30 (d, 6H, J = 6,9 Гц); РХ-МС (ІЕР), m/z 397/399 (M+H).

Етап 3: Суміш 2-бром-5-[(1-[3-(1-метилетил)-1,2,4-тіадіазол-5-іл]-4-піперидиніл)метил]окси]піридину (125 мг, 0,31 ммоль), [2-флуор-4-(метилсульфоніл)феніл] боронової кислоти (69 мг, 0,31 ммоль), 2 М натрій карбонату (2 мл) та Pd(PPh₃)₂Cl₂ (22 мг, 0,031 ммоль) у ДМЕ (4 мл) перемішували при 80 °С протягом ночі. Суміш завантажували ще [2-флуор-4-(метилсульфоніл)феніл]бороновою кислотою (69 мг, 0,31 ммоль) та Pd(PPh₃)₂Cl₂ (22 мг, 0,031 ммоль), та перемішували при 80 °С протягом ночі. Суміш завантажували водою, та екстрагували EtOAc. Органічні компоненти сушили безводним магній сульфатом, фільтрували та фільтрат концентрували. Сирий продукт очищали зворотно-фазовою препаративною ВЕРХ, застосовуючи градієнт ацетонітрил:вода (10:90 - 100:0) з 0,05% ТФОК як модифікатором, отримуючи 20 мг (13%) заголовної сполуки як білуватий твердий продукт. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,54 (d, 1H, J = 2,7 Гц), 8,08 (t, 1H, J = 7,7 Гц), 7,86-7,79 (m, 2H), 7,76 (dd, 1H, J_a = 9,9 Гц, J_b = 1,7 Гц), 7,43 (dd, 1H, J_a = 8,8 Гц, J_b = 2,9 Гц), 4,10-3,90 (m, 4H), 3,36-3,20 (m, 2H), 3,12-3,01 (m, 4H), 2,25-2,10 (m, 1H), 2,06-1,97 (m, 2H), 1,65-1,50 (m, 2H), 1,30 (d, 6H, J = 6,9 Гц); РХ-МС (ІЕР), m/z 491 (M+H).

Приклад 184: 5-[(1-[5-(1-Метилетил)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-4-піперидиніл)метил]окси]-2-[4-(метилсульфоніл)феніл]піридин



Етап 1: Метансульфонілхлорид (1,8 мл, 23,4 ммоль) додавали до суміші 1,1-диметилетил 4-(гідроксиметил)-1-піперидинкарбоксилату (4,8 г, 22,3 ммоль) триетиламіну (3,4 мл, 24,5 ммоль), та дихлорметану (100 мл) при 0 °С. Суміш перемішували при 0 °С протягом 1 години. Суміш промивали водою. Органічні компоненти сушили безводним магній сульфатом, фільтрували та фільтрат концентрували. Утворений залишок завантажували 6-бром-3-піридинолом (3,88 г, 22,3 ммоль), калій карбонатом (6,16 г, 44,6 ммоль), ДМФ (50 мл), та перемішували при 90 °С протягом ночі. Суміш охолоджували до температури доквілля, та тримали при температурі доквілля протягом ночі. Суміш завантажували водою, та перемішували при температурі доквілля протягом 4 годин. Утворений жовто-коричневий осад фільтрували, промивали водою, та сушили на повітрі. Осад очищали хроматографією на колонці з силікагелем, застосовуючи 0 - 10% MeOH/дихлорметан, отримуючи 3,6 г (43%) 1,1-диметилетил 4-[(6-бром-3-піридиніл)окси]метил}-1-піперидинкарбоксилат як білий твердий продукт, та 3,5 г 1,1-диметилетил 4-[(6-бром-3-піридиніл)окси]метил}-1-піперидинкарбоксилат, що містив забруднення. Забруднену партію знов очищали хроматографією на колонці з силікагелем, застосовуючи 0 - 2,5% MeOH/дихлорметан, отримуючи 2,8 г (34%) 1,1-диметилетил 4-[(6-бром-3-піридиніл)окси]метил}-1-піперидинкарбоксилату як білуватий твердий продукт, котрий ще містив -17% забруднення. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,02 (d, 1H, J = 3,0 Гц), 7,34 (d, 1H, J = 8,7 Гц), 7,06 (dd, 1H, J_a = 8,7 Гц, J_b = 3,1 Гц), 4,15 (d, 2H, J = 10,3 Гц), 3,80 (d, 2H, J = 6,3 Гц), 2,72 (t, 2H, J = 12,4 Гц), 2,01-1,85 (m, 1H), 1,79 (d, 2H, J = 12,8 Гц), 1,44 (s, 9H), 1,32-1,13 (m, 2H); РХ-МС (ІЕР), m/z 371/373 (M+H).

Етап 2: Суміш [4-(метилсульфоніл)феніл]боронової кислоти (540 мг, 2,7 ммоль), 1,1-диметилетил 4-[(6-бром-3-піридиніл)окси]метил}-1-піперидинкарбоксилату (1 г, 2,7 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (190 мг, 0,27 ммоль), ДМЕ (10 мл) та 2М натрій карбонату (5 мл) перемішували при 80 °С протягом ночі. Суміш охолоджували до температури доквілля, завантажували водою, та екстрагували етером. Органічні компоненти сушили безводним магній сульфатом, фільтрували та фільтрат концентрували. Водну фазу далі екстрагували дихлорметаном. Екстракти дихлорметану комбінували з екстрактами етером, сушили безводним магній сульфатом,

фільтрували та фільтрат концентрували. Сирий продукт очищали хроматографією на колонці з силікагелем, застосовуючи 0 - 1,5% MeOH/дихлорметан а потім перекристалізовували з MeOH. Перекристалізований матеріал та маточник комбінували, тоді концентрували, отримуючи 705 мг (58%) 1,1-диметилетил 4-[(6-[4-(метилсульфоніл)феніл]-3-піридиніл)окси]метил]-1-

5 піперидинкарбоксилату як білуватий твердий продукт. Цей матеріал містив другорядне забруднення. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,41 (d, 1H, J = 2,7 Гц), 8,14 (d, 2H, J = 8,4 Гц), 8,01 (d, 2H, J = 8,4 Гц), 7,75 (d, 1H, J = 8,7 Гц), 7,34 (d, 1H, J = 8,2 Гц), 4,26-4,10 (m, 2H), 3,92 (d, 2H, J = 6,3 Гц), 3,07 (s, 3H), 2,83-2,66 (m, 2H), 2,10-1,94 (m, 1H), 1,84 (d, 2H, J = 12,82 Гц), 1,46 (s, 9H), 1,38-1,21 (m, 2H); PX-МС (IEP), m/z 447 (M+H).

10 Етап 3: TEA (2 мл) додавали до розчину 1,1-диметилетил 4-[(6-[4-(метилсульфоніл)феніл]-3-піридиніл)окси]метил]-1-піперидинкарбоксилату (705 мг, 1,58 ммоль) у дихлорметані (50 мл) при температурі доквілля. Суміш перемішували при температурі доквілля протягом ночі. Суміш концентрували, та сирий продукт очищали хроматографією на колонці з силікагелем, застосовуючи 0 - 10% MeOH/дихлорметан, отримуючи 460 мг (84%) 2-[4-

15 (метилсульфоніл)феніл]-5-[(4-піперидинілметил)окси]піридину як білий твердий продукт. ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 8,44 (d, 1H, J = 2,9 Гц), 8,29 (d, 2H, J = 8,6 Гц), 8,08 (d, 1H, J = 8,8 Гц), 8,00 (d, 2H, J = 8,6 Гц), 7,55 (dd, 1H, J_a = 8,8 Гц, J_b = 3,0 Гц), 4,04 (d, 2H, J = 6,2 Гц), 3,40-3,25 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,01-2,83 (m, 2H), 2,22-2,02 (m, 1H), 2,00-1,90 (m, 2H), 1,60-1,37 (m, 2H); PX-МС (IEP), m/z 347 (M+H).

20 Етап 4: 4-Нітрофенілхлоридокарбонат (268 мг, 1,33 ммоль) додавали до суміші 2-[4-(метилсульфоніл)феніл]-5-[(4-піперидинілметил)окси]піридину (460 мг, 1,33 ммоль), діізопропілетиламіну (0,695 мл, 4 ммоль) у дихлорметані (20 мл) при температурі доквілля. Суміш перемішували при температурі доквілля протягом 30 хвилин, тоді концентрували, та сирий продукт очищали хроматографією на колонці з силікагелем, застосовуючи 0 - 5%

25 MeOH/дихлорметан, отримуючи 456 мг (67%) 4-нітрофеніл 4-[(6-[4-(метилсульфоніл)феніл]-3-піридиніл)окси]метил]-1-піперидинкарбоксилату як жовтий твердий продукт. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,43 (d, 1H, J = 2,7 Гц), 8,25 (d, 2H, J = 9,2 Гц), 8,14 (d, 2H, J = 8,5 Гц), 8,02 (d, 2H, J = 8,5 Гц), 7,76 (d, 1H, J = 8,7 Гц), 7,37-7,27 (m, 3H), 4,45-4,30 (m, 2H), 3,98 (d, 2H, J = 5,1 Гц), 3,16-3,03 (m, 4H), 3,00-2,88 (m, 1H), 2,21-2,06 (m, 1H), 2,04-1,92 (m, 2H), 1,55-1,35 (m, 2H); PX-МС (IEP), m/z 512 (M+H).

30 Етап 5: Гідазин (0,140 мл, 4,45 ммоль) додавали до суміші 4-нітрофеніл 4-[(6-[4-(метилсульфоніл)феніл]-3-піридиніл)окси]метил]-1-піперидинкарбоксилату (456 мг, 0,89 ммоль) в етанолі (30 мл) при температурі доквілля. Суміш перемішували при температурі доквілля протягом ночі. Суміш завантажували ще етанолом (30 мл) та гідазином (5 мл, 159 ммоль), перемішували при нагріванні при кипінні під зворотним холодильником до гомогенності (15

35 хвилин), тоді при температурі доквілля протягом ночі. Суміш концентрували до сухого стану, завантажували 4:1 EtOH/дихлорметан та МР-Карбонатом (8 г). Суміш перемішували при температурі доквілля протягом 2 годин, фільтрували, промивали 4:1 EtOH:дихлорметан, та фільтрат концентрували, отримуючи 352 мг (98%) 4-[(6-[4-(метилсульфоніл)феніл]-3-

40 піридиніл)окси]метил]-1-піперидинкарбогідразида як білуватий твердий продукт. ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 8,43 (d, 1H, J = 2,9 Гц), 8,28 (d, 2H, J = 8,6 Гц), 8,06 (d, 1H, J = 8,9 Гц), 7,99 (d, 2H, J = 8,6 Гц), 7,61 (bs, 1H), 7,54 (dd, 1H, J_a = 8,8 Гц, J_b = 3,0 Гц), 4,03-3,92 (m, 4H), 3,84 (d, 2H, J = 3,2 Гц), 3,25 (s, 3H), 2,74-2,64 (m, 2H), 2,05-1,88 (m, 1H), 1,79-1,67 (m, 2H), 1,23-1,09 (m, 2H); PX-МС (IEP), m/z 405 (M+H).

45 Етап 6: TBTU (279 мг, 0,87 ммоль) та НОВТ (24 мг, 0,17 ммоль) додавали до суміші 2-метилпропанової кислоти (81 мкл, 0,87 ммоль), діізопропілетиламіну (0,758 мл, 4,35 ммоль) у ДМФ (5 мл) при температурі доквілля. Суміш перемішували при температурі доквілля протягом 15 хвилин. Суміш завантажували 4-[(6-[4-(метилсульфоніл)феніл]-3-піридиніл)окси]метил]-1-

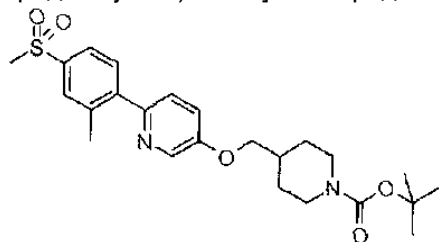
50 піперидинкарбогідразидом (352 мг, 0,87 ммоль), та перемішували при температурі доквілля протягом ночі. Суміш завантажували водою та тримали при температурі доквілля протягом ночі. Утворений жовто-коричневий осад фільтрували, промивали водою, та сушили у вакуумній шафі, отримуючи 350 мг (85%) N-(2-метилпропаноїл)-4-[(6-[4-(метилсульфоніл)феніл]-3-

55 піридиніл)окси]метил]-1-піперидинкарбогідразида як жовто-коричневий твердий продукт. ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 9,31 (d, 1H, J = 1,9 Гц), 8,44 (d, 1H, J = 2,9 Гц), 8,36 (d, 1H, J = 1,9 Гц), 8,29 (d, 2H, J = 8,6 Гц), 8,06 (d, 1H, J = 8,8 Гц), 7,99 (d, 2H, J = 8,6 Гц), 7,55 (dd, 1H, J_a = 8,8 Гц, J_b = 3,0 Гц), 4,08-3,96 (m, 4H), 3,25 (s, 3H), 2,80-2,70 (m, 2H), 2,41 (септет, 1H, J = 6,8 Гц), 2,08-1,92 (m, 1H), 1,82-1,73 (m, 2H), 1,30-1,10 (m, 2H), 1,02 (d, 6H, J = 6,9 Гц); PX-МС (IEP), m/z 475 (M+H).

60 Етап 7: Суміш N'-(2-метилпропаноїл)-4-[(6-[4-(метилсульфоніл)феніл]-3-піридиніл)окси]метил]-1-піперидинкарбогідразида (175 мг, 0,37 ммоль), [2,4-біс(4-метоксифеніл)-

1,3-дитіа-2,4-дифосфетан-2,4-дисульфід) (реагент Лоуссона, 150 мг, 0,37 ммоль) та толуєну (3 мл) перемішували при нагріванні при кипінні під зворотним холодильником протягом 2 годин. Суміш охолоджували до температури доквілля та концентрували до сухого стану. Сирий продукт очищали зворотно-фазовою препаративною ВЕРХ, застосовуючи градієнт ацетонітрил:вода (10:90 - 100:0) з 0,05% ТФОК як модифікатором, а потім очищали зворотно-фазовою препаративною ВЕРХ, застосовуючи градієнт ацетонітрил:вода (5:95 - 90:10) з 0,05% ТФОК як модифікатором, отримуючи 51 мг (29%) заголовної сполуки як білий твердий продукт. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,44 (d, 1H, J = 2,3 Гц), 8,16-8,10 (m, 2H), 8,02 (d, 2H, J = 8,4 Гц), 7,77 (d, 1H, J = 8,6 Гц), 7,37 (d, 1H, J = 6,9 Гц), 4,18-4,08 {m, 2H}, 3,97 (d, 2H, J = 5,9 Гц), 3,34-3,21 (m, 3H), 3,08 (s, 3H), 2,16 (bs, 1H), 2,07-1,98 (m, 2H), 1,68-1,51 (m, 2H), 1,36 (d, 6H, J = 6,9 Гц); РХ-МС (ІЕР), m/z 473 (M + H).

Приклад 185: 1,1-Диметилетил 4-[[6-[2-метил-4-(метилсульфоніл)феніл]-3-піридиніл]окси]метил]-1-піперидинкарбоксилат



Етап 1: Бром (2,52 мл, 48,9 ммоль) додавали краплями до розчину 1-метил-3-(метилтіо)бензену (6,14 г, 44,4 ммоль) в оцтовій кислоті (150 мл) при 0 °С. Реакційну суміш тоді перемішували при температурі доквілля протягом 2 годин. Реакційну суміш концентрували, та утворений сирий продукт очищали хроматографією на колонці з силікагелем, застосовуючи 0 - 10% EtOAc/гексан, отримуючи 7,94 г (82%) 1-бром-2-метил-4-(метилтіо)бензену як прозору оливу. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7,40 (d, 1H, J = 8,3 Гц), 7,10 (d, 1H, J = 2,1 Гц), 6,92 (dd, 1H, J_a = 8,3 Гц, J_b = 2,2 Гц), 2,45 (s, 3H), 2,35 (s, 3H); РХ-МС (ІЕР), m/z 218 (M+H).

Етап 2: 1,7 М трет-бутиллітій у пентані (6,70 мл, 11,39 ммоль) додавали краплями до розчину 1-бром-2-метил-4-(метилтіо)бензену (1,2 г, 5,53 ммоль) у діетил-етері (120 мл) при -78 °С протягом 15 хвилин. Суміш перемішували при -78 °С протягом 2 хвилин, тоді завантажували краплями триметил боратом (0,661 мл, 5,91 ммоль) протягом 2 хвилин при -78 °С, перемішуючи при -78 °С протягом 15 хвилин, тоді при температурі доквілля протягом 15 хвилин, завантажували 1 М НН₄СІ (14 мл), перемішуючи при температурі доквілля протягом 15 хвилин, завантажували 1 М НСІ (12 мл), перемішували при температурі доквілля протягом 2 хвилин, та органічні компоненти розділяли. Органічні компоненти сушили безводним магній сульфатом, фільтрували та фільтрат концентрували. Сирий продукт очищали хроматографією на колонці з силікагелем, застосовуючи 20 - 100% EtOAc/гексан, отримуючи 503 мг (50%) [2-метил-4-(метилтіо)феніл]боронової кислоти як білий твердий продукт. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7-7,79 (d, 1H, J = 7,8 Гц), 7,09-7,00 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,46 (s, 3H); РХ-МС (ІЕР), m/z 183 (M+H).

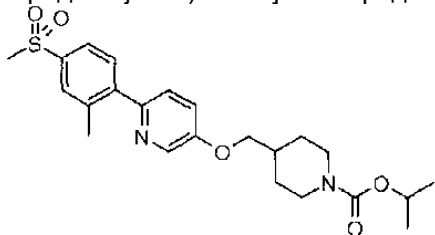
Етап 3: Суміш N-Вос-4-піперидинметанола (4,8 г, 22,3 ммоль), Et₃N (3,4 мл, 24,5 ммоль) у дихлорметані (100 мл) при 0 °С обробляли краплями метансульфонілхлоридом (1,8 мл, 23,4 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 1 години, та тоді двічі промивали водою. Шар дихлорметану сушили безводним магній сульфатом, фільтрували та фільтрат концентрували. Залишок змішували з 6-бром-3-піридином (3,88 г, 22,3 ммоль) та калій карбонатом (6,2 г, 44,6 ммоль) у ДМФ (50 мл). Утворену суміш гріли при 90 °С протягом ночі, охолоджували до температури доквілля протягом ночі, тоді гасили водою та перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Утворений осад збирали, промивали водою, та сушили на повітрі. Сирий продукт очищали хроматографією на колонці з силікагелем, застосовуючи 0 - 10% MeOH/дихлорметан, отримуючи 3,6 г (43%) 1,1-диметилетил 4-[[6-бром-3-піридиніл]окси]метил]-1-піперидинкарбоксилату як білий твердий продукт разом із деяким забрудненням. Забруднений матеріал очищали хроматографією на колонці з силікагелем, застосовуючи 0 - 2,5% MeOH/дихлорметан, отримуючи ще 2,8 г (77% загальний вихід) 1,1-диметилетил 4-[[6-бром-3-піридиніл]окси]метил]-1-піперидинкарбоксилату як білуватий твердий продукт.

Етап 4: Суміш [2-метил-4-(метилтіо)феніл]боронової кислоти (50 мг, 0,275 ммоль), 1,1-диметилетил 4-[[6-бром-3-піридиніл]окси]метил]-1-піперидинкарбоксилату (102 мг, 0,275 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (38,6 мг, 0,055 ммоль), ДМЕ (2 мл) та 2М натрій карбонату (3 мл) перемішували при 80 °С протягом 2 годин. Суміш охолоджували до температури доквілля; органічні компоненти розділяли та концентрували. Сирий продукт очищали зворотно-фазовою препаративною ВЕРХ, застосовуючи градієнт ацетонітрил:вода (10:90 - 100:0) з 0,05% ТФОК як

модифікатором, отримуючи 101 мг (82%) 1,1-диметилетил 4-[(6-[2-метил-4-(метилтіо)феніл]-3-піридиніл)окси]метил]-1-піперидинкарбоксилат як жовту оливу. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,67 (d, 1H, J = 22 Гц), 7,84-7,75 (m, 1H), 7,71-7,60 (m, 2H), 7,53-7,44 (m, 2H), 4,23-4,11 (m, 2H), 4,01 (d, 2H, J = 6,1 Гц), 2,83-2,68 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,10-2,01 (m, 1H), 1,90-1,75 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,38-1,22 (m, 2H); PX-MC (IEP), m/z 429 (M+H).

Етап 5: мХПБК (89 мг, 0,518 ммоль) додавали до розчину 1,1-диметилетил 4-[(6-[2-метил-4-(метилтіо)феніл]-3-піридиніл)окси]метил]-1-піперидинкарбоксилату (101 мг, 0,236 ммоль) у дихлорметані (3 мл) при 0 °С. Суміш перемішували при 0 °С протягом 15 хвилин, тоді при температурі доквілля протягом 2 годин. Суміш концентрували. Сирий продукт очищали зворотно-фазовою препаративною ВЕРХ, застосовуючи градієнт ацетонітрил:вода (5:95 - 90:10) з 0,05% ТФОК як модифікатором, отримуючи 60 мг (55%) заголовної сполуки як жовту оливу. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,57 (d, 1H, J = 2,7 Гц), 7,91-7,81 (m, 2H), 7,57-7,43 (m, 3H), 4,24-4,13 (m, 2H), 3,97 (d, 2H, J = 6,2 Гц), 3,08 (s, 3H), 2,85-2,70 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,10-1,97 (m, 1H), 1,88-1,79 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,40-1,20 (m, 2H); PX-MC (IEP), m/z 461 (M+H).

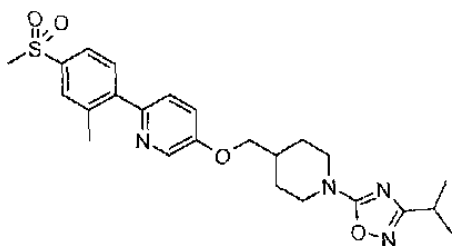
Приклад 186: 1-Метилетил 4-[(6-[2-метил-4-(метилсульфоніл)феніл]-3-піридиніл)окси]метил]-1-піперидинкарбоксилат



Етап 1: Суміш 1,1-диметилетил 4-[(6-[2-метил-4-(метилсульфоніл)феніл]-3-піридиніл)окси]метил]-1-піперидинкарбоксилату (приклад 185, 57 мг, 0,124 ммоль), ТФОК (0,095 мл, 1,24 ммоль) у дихлорметані (3 мл) перемішували при температурі доквілля протягом 3 годин. Суміш концентрували, отримуючи (80 мг, кількісний вихід) 2-[2-метил-4-(метилсульфоніл)феніл]-5-[(4-піперидинілметил)окси]піридин трифлуорацетату як прозору оливу. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,78 (d, 1H, J = 2,0H/), 7,97-7,83 (m, 3H), 7,69 (d, 1H, J = 8,7 Гц), 7,58-7,48 (m, 1H), 4,17 (d, 2H, J = 5,5 Гц), 3,70-3,55 (m, 2H), 3,14-3,01 (m, 5H), 2,39 (s, 3H), 2,34-2,21 (m, 2H), 2,25-2,10 (m, 2H), 1,97-1,83 (m, 2H); PX-MC (IEP), m/z 361 (M+H).

Етап 2: Суміш 2-[2-метил-4-(метилсульфоніл)феніл]-5-[(4-піперидинілметил)окси]піридин трифлуорацетату (80 мг, 0,169 ммоль), ізопропілхлорформіату (1 М у толуєні, 0,169 мл, 0,169 ммоль), та триетиламіну (0,070 мл, 0,506 ммоль) у дихлорметані (3 мл) перемішували при температурі доквілля протягом 1 години, тоді концентрували. Сирий продукт очищали зворотно-фазовою препаративною ВЕРХ, застосовуючи градієнт ацетонітрил:вода (5:95 - 90:10) з 0,05% ТФОК як модифікатором, тоді перетворювали на основу у дихлорметані МР-Карбонатом, отримуючи 26 мг (35%) заголовної сполуки як прозору оливу. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,38 (d, 1H, J = 2,5 Гц), 7,86-7,76 (m, 2H), 7,55 (d, 1H, J = 7,9 Гц), 7,37-7,31 (m, 1H), 7,29-7,25 (m, 1H), 4,92 (септет, 1H, J = 6,2 Гц), 4,22 (bs, 2H), 3,90 (d, 2H, J = 6,3 Гц), 3,05 (s, 3H), 2,90-2,70 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,09-1,95 (m, 1H), 1,95-1,80 (m, 2H), 1,39-1,22 (m, 8H); PX-MC (IEP), m/z 447 (M+H).

Приклад 187: 5-[(1-[3-(1-метилетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-піперидиніл)метил]окси]-2-[2-метил-4-(метилсульфоніл)феніл]піридин



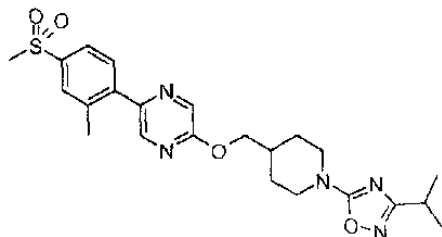
Етап 1: Суміш 6-бром-3-піридинолу (1 г, 5,75 ммоль), {1-[3-(1-метилетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-піперидиніл}метилметансульфонату (отримано, як у прикладі 100, 1,74 г, 5,75 ммоль), калій карбонату (1,59 г, 11,49 ммоль), та ДМФ (15 мл) перемішували при 80 °С протягом ночі. Суміш охолоджували до кімнатної температури, завантажували водою (100 мл), та екстрагували EtOAc. Органічні компоненти сушили безводним магній сульфатом, фільтрували та концентрували. Сирий продукт очищали хроматографією на колонці з силікагелем, застосовуючи 0 - 50% EtOAc/гексан, отримуючи 1,76 г (80%) 2-бром-5-[(1-[3-(1-метилетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-піперидиніл)метил]окси]піридину як жовтий твердий продукт. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,03 (d, 1H, J = 3,1 Гц), 7,36 (d, 1H, J = 8,7 Гц), 7,07 (dd, 1H, J = 8,7 Гц, J =

3,1 Гц), 4,21 (dd, 2H, $J_a = 11,0$ Гц, $J_b = 2,1$ Гц), 3,84 (d, 2H, $J = 6,3$ Гц), 3,09 (m, 2H), 2,94-2,83 (m, 1H), 2,12-1,98 (m, 1H), 1,92 (d, 2H, $J = 12,2$ Гц), 1,36-1,53 (m, 2H), 1,28 (d, 6H, $J = 7,0$ Гц); PX-МС (IEP), m/z 381/383 (M + H).

Етап 2: Суміш 2-бром-5-[(1-[3-(1-метилетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-піперидиніл)метил)окси]піридину (419 мг, 1,1 ммоль), [2-метил-4-(метилтіо)феніл]боронової кислоти (Приклад 185, Етап 2, 200 мг, 1,1 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (154 мг, 0,22 ммоль), ДМЕ (6 мл) та 2 натрій карбонату (9 мл) перемішували при 80 °C протягом ночі. Суміш охолоджували до температури доквілля, завантажували дихлорметаном та органічні компоненти розділяли. Органічні компоненти сушили безводним магній сульфатом, фільтрували та фільтрат концентрували. Сирий продукт очищали хроматографією на колонці з силікагелем, застосовуючи 0 - 50% EtOAc/гексан, а потім очищали зворотно-фазовою препаративною ВЕРХ, застосовуючи градієнт ацетонітрил:вода (5:95 - 90:10) з 0,05% ТФОК як модифікатором, отримуючи 153 мг (32%) 5-[(1-[3-(1-метилетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-піперидиніл)метил)окси]-2-[2-метил-4-(метилтіо)феніл]піридину як прозору оливу. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,69(d, 1H, $J = 2,1$ Гц), 7,66 (dd, 1H, $J_a = 8,8$ Гц, $J_b = 2,0$ Гц), 7,54 (d, 1H, $J = 8,8$ Гц), 7,31 (d, 1H, $J = 8,6$ Гц), 7,21-7,11 (m, 2H), 4,30-4,15 (m, 2H), 4,02 (d, 2H, $J = 6,0$ Гц), 3,20-3,00 (m, 2H), 2,89 (септет, 1H, $J = 7,0$ Гц), 2,50 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,22-2,04 (m, 1H), 2,00-1,90 (m, 2H), 1,60-1,40 (m, 2H), 1,28 (d, 6H, $J = 7,0$ Гц); PX-МС (IEP), m/z 439 (M+H).

Етап 3: Заголовну сполуку (84 мг, 51%) отримували як білий твердий продукт з 5-[(1-[3-(1-метилетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-піперидиніл)метил)окси]-2-[2-метил-4-(метилтіо)феніл]піридину (153 мг, 0,349 ммоль), мХПБК (132 мг, 0,767 ммоль), та дихлорметану (5 мл) способом, подібним прикладу 185. Етап 5 з додатковим етапом отримання вільної основи з дихлорметаном та МР-Карбонатом. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,42 (s, 1H), 7,89-7,80 (m, 2H), 7,58 (d, 1H, $J = 7,9$ Гц), 7,42 (bs, 2H), 4,30-4,20 (m, 2H), 3,97 (d, 2H, $J = 6,0$ Гц), 3,20-3,05 (m, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,95-2,82 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,18-2,05 (m, 1H), 2,00-1,90 (m, 2H), 1,60-1,40 (m, 2H), 1,28 (d, 6H, $J = 7,0$ Гц); PX-МС (IEP), m/z 471 (M+H).

Приклад 188: 2-[(1-[3-(1-Метилетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-піперидиніл)метил)окси]-5-[2-метил-4-(метилсульфоніл)феніл]піразин



Етап 1: Суміш [2-метил-4-(метилтіо)феніл]боронової кислоти (отримано, як у прикладі 185, Етап 2. 253 мг, 1,390 ммоль), 5-бром-2-піразинаміну (242 мг, 1,390 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (195 мг, 0,278 ммоль), ДМЕ (5 мл) та 2 М натрій карбонату (8 мл) перемішували при 80 °C протягом ночі. Суміш охолоджували до температури доквілля, завантажували дихлорметаном та водою, та перемішували при температурі доквілля протягом 30 хвилин. Суміш фільтрували, органічні компоненти розділяли, та водний шар промивали дихлорметаном. Органічні компоненти поєднували, сушили безводним магній сульфатом, фільтрували та фільтрат концентрували. Сирий продукт очищали хроматографією на силікагелі, застосовуючи 0 - 50% EtOAc/гексан, отримуючи 190 мг (59%) 5-[2-метил-4-(метилтіо)феніл]-2-піразинаміну як білий твердий продукт. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,13 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,29 (d, 1H, $J = 8,5$ Гц), 7,17-7,12 (m, 2H), 4,97-4,82 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,36 (s, 3H); PX-МС (IEP), m/z 232 (M+H).

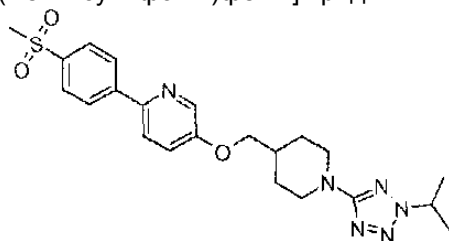
Етап 2: Натрій нітрит (77 мг, 1,109 ммоль) додавали порціями до концентрованої сульфатної кислоти (2 мл) при 0 °C. Суміш перемішували при 45 °C до гомогенності, охолоджували до 0 °C, та завантажували розчином 5-[2-метил-4-(метилтіо)феніл]-2-піразинаміну (190 мг, 0,821 ммоль) у сульфатній кислоті (3 мл) при 0 °C. Суміш нагрівали до температури доквілля, перемішували при температурі доквілля протягом 15 хвилин, тоді при 45 °C протягом 5 годин. Суміш охолоджували до температури доквілля, виливали у воду, та pH доводили до -4 із 10 М NaOH. Утворений осад фільтрували, промивали водою, та сушили на повітрі, отримуючи 100 мг (52%) 5-[2-метил-4-(метилтіо)феніл]-2-піразинолу (та його таутомерів) як жовто-коричневий твердий продукт. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12,61-12,37 (m, 1H), 8,08 (d, 1H, $J = 1,0$ Гц), 7,72-7,45 (m, 1H), 7,30 (d, 1H, $J = 8,1$ Гц), 7,22-7,06 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,30 (s, 3H); PX-МС (IEP), m/z 233 (M+H).

Етап 3: Суміш 5-[2-метил-4-(метилтіо)феніл]-2-піразинолу (та його таутомерів) (100 мг, 0,430 ммоль), {1-[3-(1-метилетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-піперидиніл)метилметансульфонату

(отримано, як у прикладі 100, Етапи 1-4, 131 мг, 0,430 ммоль), калій карбонату (119 мг, 0,861 ммоль) у ДМФ (3 мл) перемішували при 80 °С протягом ночі. Суміш охолоджували до температури доквілля, завантажували водою, та екстрагували EtOAc. Органічні компоненти сушили безводним магній сульфатом, фільтрували та фільтрат концентрували. Сирий продукт очищали зворотно-фазовою препаративною ВЕРХ, застосовуючи градієнт ацетонітрил:вода (20:80 - 100:0) з 0,05% ТФОК як модифікатором, отримуючи 92 мг (49%) 2-[(1-[3-(1-метилетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-піперидиніл)метил]окси-5-[2-метил-4-(метилтіо)феніл]піразину як білуватий твердий продукт. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,28 (d, 1H, J = 1,3 Гц), 8,14 (d, 1H, J = 1,4 Гц), 7,31 (d, 1H, J = 8,1 Гц), 7,19-7,12 (m, 2H), 4,32-4,21 (m, 4H), 3,20-3,00 (m, 2H), 2,93 (септет, 1H, J = 6,9 Гц), 2,50 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,18-2,05 (m, 1H), 2,05-1,90 (m, 2H), 1,60-1,40 (m, 2H), 1,30 (d, 6H, J = 7,0 Гц): PX-МС (IEP), m/z 440 (M+H).

Етап 4: Оксон® (257 мг, 0,419 ммоль) додавали до суміші 2-[(1-[3-(1-метилетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-піперидиніл)метил]окси-5-[2-метил-4-(метилтіо)феніл]піразину (92 мг, 0,209 ммоль) в ацетоні (3 мл) та воді (0,5 мл) при температурі доквілля. Суміш перемішували при температурі доквілля протягом ночі. Суміш гасили насиченим водним NaHSO₃, фільтрували та фільтрат концентрували. Сирий продукт очищали зворотно-фазовою препаративною ВЕРХ, застосовуючи градієнт ацетонітрил:вода (5:95 - 90:10) з 0,05% ТФОК як модифікатором, отримуючи 65 мг (66%) заголовної сполуки як білий твердий продукт. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,32(d, 1H, J = 1,4 Гц), 8,20 (d, 1H, J = 1,4 Гц), 7,90-7,79 (m, 2H), 7,58 (d, 1H, J = 7,9 Гц), 4,31-4,18 (m, 4H), 3,19-3,04 (m, 5H), 2,97-2,83 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,18-2,05 (m, 1H), 2,00-1,91 (m, 2H), 1,55-1,40 (m, 2H), 1,29 (d, 6H, J = 6,9 Гц): PX-МС (IEP), m/z 472 (M+H).

Сполука 189: 5-[(1-[2-(1-Метилетил)-2H-тетразол-5-іл]-4-піперидиніл)метил]окси-2-[4-(метилсульфоніл)феніл]піридин



Етап 1: 2-[4-(Метилсульфоніл)феніл]-5-[(4-піперидинілметил)окси]піридин (0,50 г, 78%) отримували з 1,1-диметилетил 4-[(6-[4-(метилсульфоніл)феніл]-3-піридиніл)окси]метил-1-піперидинкарбоксилату (отриманий, як у прикладі 150, Етапи 1-2 та очищали хроматографією на колонці з силікагелем, застосовуючи 0 - 50% дихлорметан/EtOAc, 0,79 г, 1,11 ммоль) способом, подібним прикладу 86. Етап 2., за винятком того, що матеріал очищали, отримуючи вільну основу, застосовуючи 4 x 10 г колонку SCX та, елюючи дихлорметан/MeOH/NH₃.

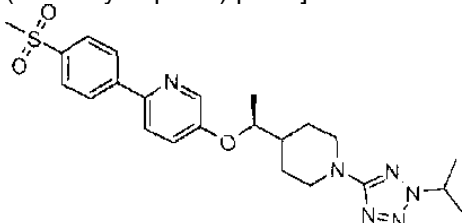
Етап 2: Розчин 2-[4-(метилсульфоніл)феніл]-5-[(4-піперидинілметил)окси]піридину (346 мг, 1 ммоль) у MeOH (20 мл) обробляли NaOAc (574 мг, 7 ммоль), тоді нагрівали та перемішували протягом 30 хвилин. Суспензію тоді обробляли розчином ціаногенброміду (318 мг, 3 ммоль) у дихлорметані (1,5 мл) при 0 °С. Суміш перемішували та давали їй нагрітися до кімнатної температури протягом ночі. Суміш фільтрували, промивали MeOH та дихлорметаном, та матеріал очищали хроматографією на колонці з силікагелем, застосовуючи 0 - 100% дихлорметан/EtOAc, тоді 2,5% MeOH/дихлорметан, отримуючи 4-[(6-[4-(метилсульфоніл)феніл]-3-піридиніл)окси]метил-1-піперидинкарбонітрил (250 мг, 61%).

Етап 3: Розчин 4-[(6-[4-(метилсульфоніл)феніл]-3-піридиніл)окси]метил-1-піперидинкарбонітрилу (241 мг, 0,65 ммоль) у ДМФ (3 мл) обробляли амоній хлоридом (52 мг, 0,97 ммоль) та натрій азидом (63 мг, 0,97 ммоль) при кімнатній температурі. Суміш гріли при 100 °С протягом 19 годин. Після охолодження, твердий продукт видаляли фільтруванням та промивали ДМФ. Фільтрат концентрували та невелику кількість MeOH та дихлорметану додавали до залишку. Після обробки ультразвуком, утворений осад збирали та промивали ТГФ, у тому числі невеликою кількістю води. 2-[4-(Метилсульфоніл)феніл]-5-[(1-(1H-тетразол-5-іл)-4-піперидиніл)метил]оксипіридин було отримано як світло-сірий твердий продукт (170 мг, 60%) після сушіння у вакуумі. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,44 (d, 1H, J = 2,9 Гц), 8,28 (d, 2H, J = 8,6 Гц), 8,07 (d, 1H, J = 8,8 Гц), 7,99 (d, 2H, J = 8,6 Гц), 7,55 (dd, 1H, J_a = 8,8 Гц, J_b = 2,9 Гц), 4,03 (d, 2H, J = 6,3 Гц), 3,88 (d, 2H, J = 12,7 Гц), 3,25 (s, 3H), 3,13-3,00 (m, 2H), 2,13-2,01 (m, 1H), 1,93-1,84 (m, 2H), 1,47-1,31 (m, 2H): PX-МС (IEP), m/z 415 (M+H).

Етап 4: Розчин 2-[4-(метилсульфоніл)феніл]-5-[(1H-тетразол-5-іл)-4-піперидиніл]метил]оксипіридину (157 мг, 0,38 ммоль) у ДМФ (2 мл) та ацетоні (3 мл) додавали калій карбонат (105 мг, 0,76 ммоль) при кімнатній температурі. Після перемішування протягом

15 хвилин, додавали 2-йодпропан (193 мг, 1,14 ммоль) через шприц та суміш гріли при 50 °C протягом 16 годин. Сіль видаляли фільтруванням та промивали MeOH/дихлорметан. Після концентрації додавали невелику кількість MeOH/дихлорметану та утворений осад збирали та промивали невеликою кількістю MeOH. Матеріал сушили у вакуумі, отримуючи заголовну сполуку (130 мг, 71%) як білий твердий продукт. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,44 (d, 1H, J = 2,9 Гц), 8,34-8,25 (m, 2H), 8,07 (d, 1H, J = 8,8 Гц), 7,99 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 7,55 (dd, 1H, J_a = 8,8 Гц, J_b = 2,9 Гц), 4,88 (септет, 1H, J = 6,7 Гц), 4,03 (d, 2H, J = 6,6 Гц), 3,98 (d, 2H, J = 12,6 Гц), 3,25 (s, 3H), 3,01-2,86 (m, 2H), 2,11-1,95 (m, 1H), 1,94-1,82 (m, 2H), 1,50 (d, 6H, J = 6,7 Гц), 1,46-1,30 (m, 2H), PX-МС (IEP), m/z 457 (M+H).

Приклад 190: 5-[(1S)-1-{1-[2-(1-Метилетил)-2N-тетразол-5-іл]-4-піперидиніл}етил)окси]-2-[4-(метилсульфоніл)феніл]



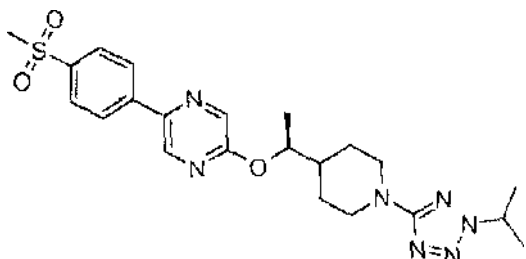
Етап 1: (1R)-1-(4-Піперидиніл)етанол ацетат (Приклад 167, Етап 1, 568 мг, 3 ммоль, 94% ен) та натрій ацетат (2,46 г, 30 ммоль) у MeOH (30 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хвилин. Розчин ціаногенброміду (953 мг, 9 ммоль) у дихлорметані (4 мл) додавали при 0 °C. Суміш перемішували при 0 °C - 25 °C протягом 12 годин. Сіль видаляли фільтруванням та промивали дихлорметаном. Після концентрації, сирий продукт очищали хроматографією на колонці з силікагелем, застосовуючи 70% EtOAc/дихлорметан, отримуючи 480 мг (99%) 4-[(1R)-1-гідроксіетил]-1-піперидинкарбонітрилу як оливу. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 3,69 (s, 1H), 3,67-3,57 (m, 1H), 3,54-3,43 (m, 2H), 3,08-2,94 (m, 2H), 1,96-1,84 (m, 1H), 1,67-1,65 (m, 1H), 1,53-1,35 (m, 3H), 1,20 (d, 3H, J = 6,3 Гц).

Етап 2: Розчин 4-[(1R)-1-гідроксіетил]-1-піперидинкарбонітрилу (200 мг, 1,30 ммоль) у ДМФ (5 мл) обробляли амоній хлоридом (104 мг, 1,95 ммоль) та натрій азидом (126 мг, 1,95 ммоль) при кімнатній температурі. Суміш гріли при 100 °C протягом 14 годин. Після охолодження твердий продукт видаляли фільтруванням та промивали ДМФ. Фільтрат концентрували, отримуючи (1R)-1-[1-(1H-тетразол-5-іл)-4-піперидиніл]етанол, котрий застосовували без подальшої очистки.

Етап 3: Розчин (1R)-1-[1-(1H-тетразол-5-іл)-4-піперидиніл]етанолу (256 мг, 1,3 ммоль) у ДМФ (1 мл) та ацетоні (5 мл) обробляли калій карбонатом (359 мг, 2,59 ммоль) при кімнатній температурі. Після перемішування протягом 15 хвилин, додавали 2-йодпропан (661 мг, 3,89 ммоль) та суміш гріли при 50 °C протягом 3 годин. Сіль видаляли фільтруванням та промивали EtOAc. Після концентрації сирий продукт очищали хроматографією на колонці з силікагелем, застосовуючи градієнт MeOH/дихлорметан (2,5% - 12,5%), отримуючи 225 мг (69%) (1R)-1-[1-[2-(1-метилетил)-2N-тетразол-5-іл]-4-піперидиніл]етанолу. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 4,85 (септет, 1H, J = 6,8 Гц), 4,24-4,07 (m, 2H), 3,63 (квінт, 1H, J = 6,2 Гц), 2,94-2,81 (m, 2H), 2,00-1,89 (m, 1H), 1,76-1,68 (m, 1H), 1,59 (d, 6H, J = 6,8 Гц), 1,53-1,31 (m, 4H), 1,22 (d, 3H, J = 6,2 Гц).

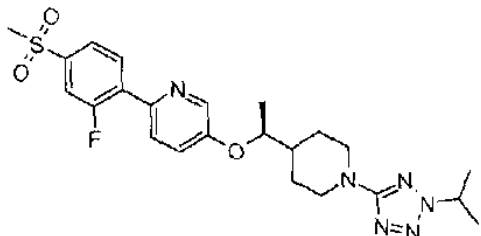
Етап 4: Суміш (1R)-1-[1-[2-(1-метилетил)-2N-тетразол-5-іл]-4-піперидиніл]етанолу (48 мг, 0,2 ммоль), трифенілфосфіну (105 мг, 0,4 ммоль), ді-трет-бутилазодикарбоксилату (92 мг, 0,4 ммоль) розчиняли у дихлорметані (5 мл) та обробляли 6-[4-(метилсульфоніл)феніл]-3-піридинолом (отриманий, як у прикладі 100, Етап 5, 50 мг, 0,2 ммоль) та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 14 годин. Реакційну суміш екстрагували дихлорметаном, промивали 2M натрій карбонатом, та тоді органічний шар обробляли колонкою SCX, елюючи MeOH/дихлорметан/NH₃, концентрували та залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем, застосовуючи градієнт EtOAc/дихлорметан (0 - 100%), отримуючи 55 мг (55%) заголовної сполуки як білий твердий продукт. Енантіомерний надлишок не було визначено. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): 8,42 (d, 1H, J = 3,0 Гц), 8,34-8,23 (m, 2H), 8,04 (d, 1H, J = 8,8 Гц), 7,99 (d, 2H, J = 8,6 Гц), 7,56 (dd, 1H, J_a = 8,8 Гц, J_b = 3,0 Гц), 4,88 (септет, 1H, J = 6,7 Гц), 4,52 (квінт, 1H, J = 6,1 Гц), 4,11-3,91 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,97-2,77 (m, 2H), 1,93 (d, 1H, J = 13,2 Гц), 1,89-1,71 (m, 2H), 1,49 (d, 6H, J = 6,7 Гц), 1,46-1,31 (m, 2H), 1,27 (d, 3H, J = 6,1 Гц); PX-МС (IEP), m/z 471 (M+H).

Сполука 191: 2-[(1S)-1-{1-[2-(1-Метилетил)-2N-тетразол-5-іл]-4-піперидиніл}етил)окси]-5-[4-(метилсульфоніл)феніл]піразин



Заголовну сполуку (145 мг, 58%) отримували з 5-[4-(метилсульфоніл)феніл]-2-піразинолу (та його таутомерів) (отримано, як у прикладі 145, Етапи 1-2, 125 мг, 0,5 ммоль) та (1R)-1-{1-[2-(1-метилетил)-2Н-тетразол-5-іл]-4-піперидиніл}етанолу (отриманий, як у прикладі 190, Етап 3, 120 мг, 0,5 ммоль) способом, подібним прикладу 190, Етап 4. Енантіомерний надлишок не було визначено. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): 8,91 (d, 1H, J = 1,4 Гц), 8,41 (d, 1H, J = 1,4 Гц), 8,34-8,26 (m, 2H), 8,07-7,99 (m, 2H), 5,13 (квінт, 1H, J = 6,2 Гц), 4,87 (септет, 1H, J = 6,7 Гц), 4,06-3,91 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,95-2,78 (m, 2H), 1,96-1,71 (m, 3H). 1,49 (d, 6H, J = 6,7 Гц), 1,45-1,35 (m, 2H), 1,32 (d, 3H, J = 6,2 Гц); PX-МС (IEP), m/z 472 (M+H).

Приклад 192: 2-[2-Флуор-4-(метилсульфоніл)феніл]-5-[(1S)-1-{1-[2-(1-метилетил)-2Н-тетразол-5-іл]-4-піперидиніл}етил)окси]піридин



Етап 1; Оксон© (9,05 г, 14,7 ммоль) додавали до розчину 6-[2-флуор-4-(метилтіо)феніл]-3-піридинол гідрохлориду (отриманий, як у прикладі 176, Етап 1. 2 г, 7,4 ммоль) в ацетоні (45 мл) та воді (15 мл) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш фільтрували для видалення твердих матеріалів, та промивали дихлорметаном. Фільтрат доводили до pH = 7 2 М натрій карбонатом та екстрагували дихлорметаном. Органічний екстракт промивали розсолем, сушили безводним натрій сульфатом, та випарювали до сухого стану. Залишок обробляли невеликою кількістю дихлорметану та обробляли ультразвуком, та тоді твердий продукт збирали фільтруванням та промивали невеликою кількістю дихлорметану. Фільтрат випарювали до сухого стану, знов обробляли невеликою кількістю дихлорметану та обробляли ультразвуком. Утворений твердий продукт збирали та промивали невеликою кількістю дихлорметану. Тверді матеріали комбінували, отримуючи 1,35 г (65%) 6-[2-флуор-4-(метилсульфоніл)феніл]-3-піридинолу, як рожевий твердим продукт.

Етап 2: Заголовну сполуку (48 мг, 45%) отримували з (55 мг, 0,21 ммоль) та (1R)-1-{1-[2-(1-метилетил)-2Н-тетразол-5-іл]-4-піперидиніл}етанолу (отриманий, як у прикладі 190, Етап 3, 49 мг, 0,21 ммоль) способом, подібним прикладу 190, Етап 4. Енантіомерний надлишок не було визначено. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,46 (d, 1H, J = 2,8 Гц) 8,24-8,13 (m, 1H). 7,94-7,79 (m, 3H). 7,58 (dd, 1H, J_a = 8,9 Гц, J_b = 2,8 Гц), 4,88 (септет, 1H, J = 6,7 Гц). 4,52 (квінт, 1H, J = 6,1 Гц). 4,07-3,92 (m, 2H). 2,90-2,85 (m, 2H), 1,95-1,83 (m, 1H), 1,88-1,71 (m, 2H), 1,49 (d, 6H, J = 6,7 Гц), 1,45-1,33 (m, 2H), 1,28 (d, 3H, J = 6,1 Гц); PX-МС (IEP), m/z 489 (M+H).

Приклад А

In vivo дія агоністів GPR 119 на вивільнення гормону інкретину та гомеостаз глюкози у мишей

Агоністи GPR119 поліпшує толерантність до глюкози у нормальних мишей. Самців мишей C57/Bl6 9 тижнів віку не годували протягом 16 годин та випадково розподіляли по групам (n=10) для отримання носія (0,5%ГПМЦ/0,1%Tween), продуктів прикладів 77 та 83 (30 мг/кг) або позитивного контролю (10 мг/кг), а саме вілдагліптину, інгібітору DPP-IV що стимулює залежний від глюкози інсулін. Носій або сполуки вводили перорально через зонд (при 10 мл/кг). Дію агоністів GPR119 на гомеостаз глюкози оцінювали визначенням пероральної толерантності до глюкози тестом (OGTT; 2 г декстрази на кг маси тіла) одна година після застосування носія або тест-сполуки. Повні рівні глюкози у крові визначали до застосування сполуки, негайно перед та через 10, 20, 30, 45, 60, 90 та 120 після глюкоза застосування, застосовуючи глюкометр (Freestyle, Therasense).

Таблиця 1 дає відхилення глюкози протягом OGTT як середню скоректовану площу

вихідного рівня глюкози під кривою (сAUC + СП) від тварин у кожній групі лікування. Ці результати ілюструють, що сполуки заявленого винаходу, як продемонстровано продуктами прикладів 77 та 83 та позитивним контролем DPP-IV значуще знижували площу-під-кривою глюкози (AUC) протягом 120 хвилин експерименту:

5

Таблиця 1

Скоректована площа вихідного рівня глюкози
під кривою (сAUC) протягом тесту пероральної толерантності до глюкози у мишей
C57Bl6/J отримана через одну годину після перорального застосування сполуки або носія

Лікування	Доза (мг/кг)	сAUC глюкози (мг/dl *хвилин)	% Носія	n	P-значення проти Сер
Носій		8718 ± 330		10	
Приклад 77	30	6884 ± 694	21%	10	<0,05
Приклад 83	30	6754 ± 286	23%	10	<0,05
Відагліптин	10	4185 ± 455	52%	10	< 0,0001

Приклад В

Агоністи GPR119 підвищують GIP та GLP-1 у нормальних мишей

10 Самців мишей C57/Bl6 10 тижнів віку не годували протягом 15 годин та випадково розподіляли по групах (n=6-10) для отримання носія (0,5%ГПМЦ/0,1%Tween) або агоністів GPR119 заявленого винаходу при 30 мг/кг. Через 1 годину після застосування сполук кров збирали з серця після ізо-флуоранової анестезії. Кров для аналізу рівнів у плазмі загального GLP-1 та загального GIP розміщали у тубах з вмістом K₂-ЕДТА, доповнених інгібітором DPP-IV для попередження розкладання гормонів інкретину (30 М кінцева концентрація). Загальний GLP-1 визначали, застосовуючи аналіз від Meso Scale Discovery (Gaithersburg, Maryland). GIP визначали, застосовуючи ELISA-аналіз від Linco (St. Charles, Missouri). Для кожної групи лікування Таблиця 2 дає середні рівні у плазмі загального GLP-1 (± стандартна похибка) від числа тварин у кожній групі лікування, як показано.

Таблиця 2

Загальні рівні GLP-1 у мишей C56Bl6/J, що вимірювали
через одну годину після перорального застосування сполуки або носія

Лікування	Доза (мг/кг)	Загальний GLP-1 (пг/мл)	P-значення проти Сер	Кратність зміни проти Носія	n
Носій		2,3 ± 1,2			8
Приклад 77	30	7,5 ± 2,0	<0,0001	3,3	10
Приклад 83	30	6,8 ± 1,8	<0,0001	3,0	6

20

Таблиця 3 дає середні рівні у плазмі загального GIP (± стандартна похибка.) від числа тварин у кожній групі лікування, як показано.

Таблиця 3

Загальні рівні GIP у мишей C56Bl6/J, що вимірювали
через одну годину після перорального застосування сполуки або носія

Лікування	Доз (мг/кг)	Загальний GIP (пг/мл)	P-значення проти Сер	Кратність зміни проти Носі	n
Носій		83 ± 13			8
Приклад 77	30	182 ± 12	<0,0001	2,2	10
Приклад 83	30	275 ± 29	< 0,0001	3,3	6

25

Огляд прикладів А та В

Ці результати ілюструють, що агоністи GPR119 заявленого винаходу, як ілюстровано прикладами 77 та 83, збільшують загальні рівні циркуляції GLP-1 та GIP через годину після отримання сполуки GPR119 порівняно з носієм. Лікування агоністами GPR119 давала 3-кратне

збільшення рівнів загального GLP-1 та 2-3-кратне збільшення загального GIP. У людей, лікованих інгібітором DPP-IV, збільшення рівнів GLP-1 та GIP подібної величини поліпшує функцію β-клітин у пацієнтів з діабетом типу 2, що, як можна очікувати, поліпшуватиме глікемічний контроль після довготермінового лікування.

5 Посилання:

Reimer MK, Hoist JJ, Ahren B (2002) Long-term inhibition of dipeptidyl peptidase IV improves glucose tolerance and preserves islet function in mice. *Eur J Endocrinology* 146(5):717-727

10 Mari A, Sallas WM, He YL, Watson C, Ligueros-Saylan M, Dunning BE, Deacon CF, Hoist JJ, Foley JE. (2005) Vildagliptin, a dipeptidyl peptidase-IV inhibitor, improves model-assessed beta-cell function in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 90(8):4888-4894

Ristic S, Byiers S, Foley J, Holmes D (2005) Improved glycaemic control with dipeptidyl peptidase-4 inhibition in patients with type 2 diabetes: vildagliptin (LAF237) dose response. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 7 (6): 692-698

Приклад С

15 Тести для агоністів GPR119

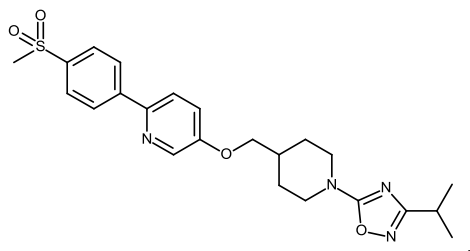
Аналіз полягає у розміщенні клітин CHOK1 6CRE-люцифераза, що стабільно експресують рецептор людини GPR119 при 15000 клітин/лунку у модифікованому Дульбекко середовищі Ігла: Суміш поживних речовин F-12 (DMEM/F12), 5% сироватки зародка теляти (FBS), 2 мМ 1-глутаміну у чорних 384-лункових планшетах для аналізу. Наступної доби середовища видаляють відсмоктуванням та замінують 20 л DMEM/F12, 2 мМ 1-глутамін (без FBS), застосовуючи Matrix Multidrop. Тест-сполуки (25 мкл) тоді вводять піпеткою у планшет для аналізу, застосовуючи Packard Minitrak. Планшети тоді інкубують протягом 5 годин при 37 °C. В умовах приглушеного світла 15 мкл 1:1 розчину з вмістом SteadyLite™ та буферованого фосфатом фізіологічного розчину Дульбекко із 1 мМ CaCl₂ та 1 мМ MgCl₂ додають до планшетів, застосовуючи Matrix Multidrop. Планшети тоді герметизують адгезивними прозорими покриттями планшетів та кількість створеної люциферази визначають у Wallac Viewlux™. Ця система аналізу була затвердженої, застосовуючи відомі агоністи GPR119, описані у WO2004/065380 A1. Сполуки також тестують таким же чином проти клітин без рецептору GPR119, щоб перевірити помилкові позитивні величини.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука, яка вибрана з групи:

35 5-[(1-[3-(1-метилетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-піперидиніл)метил)окси]-2-[4-(метилсульфоніл)феніл]піридин,
1-метилетил 4-[(6-[2-флуор-4-(метилсульфоніл)феніл]-3-піридиніл)окси)метил]-1-піперидинкарбоксилат,
5-етил-2-[4-[(6-[4-(метилсульфоніл)феніл]-3-піридиніл)окси)метил]-1-піперидиніл]піримідин,
1-метилетил 4-[(1S)-1-[(5-[4-(метилсульфоніл)феніл]-2-піразиніл)оксі)етил]-1-піперидинкарбоксилат,
40 1-метилетил 4-[(1S)-1-[(5-[2-флуор-4-(метилсульфоніл)феніл]-2-піразиніл)оксі)етил]-1-піперидинкарбоксилат,
2-[(1S)-1-1-[2-(1-метилетил)-2Н-тетразол-5-іл]-4-піперидиніл)етил)окси]-5-[4-(метилсульфоніл)феніл]піразин,
45 2-[2-флуор-4-(метилсульфоніл)феніл]-5-[(1S)-1-1-[2-(1-метилетил)-2Н-тетразол-5-іл]-4-піперидиніл)етил)окси]піридин;
або її фармацевтично прийнятна сіль.

2. Сполука, якою є 5-[(1-[3-(1-метилетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-піперидиніл)метил)окси]-2-[4-(метилсульфоніл)феніл]піридин формули



50

або її фармацевтично прийнятна сіль.

3. Сполука за п. 1 або 2 для застосування як активної терапевтичної речовини.

4. Сполука за п. 1 або 2 для застосування у лікуванні хвороб та станів, опосередкованих GPR119.
5. Сполука за п. 1 або 2 для застосування у лікуванні метаболічних розладів або станів.
6. Сполука за п. 4, де хворобою або станом є діабет.
- 5 7. Сполука за п. 4, де хворобою або станом є ожиріння.
8. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1, 2 у виробництві медикаменту для застосування у лікуванні або профілактиці метаболічних розладів або станів.
9. Застосування сполуки за п. 8, де розладом або станом є діабет.
10. Застосування сполуки за п. 8, де розладом або станом є ожиріння.
- 10 11. Спосіб лікування метаболічних розладів або станів, в якому вводять сполуки за будь-яким з пп. 1, 2.
12. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за будь-яким з пп. 1, 2 або її сіль та принаймні один фармацевтично прийнятний носій, розріджувач чи наповнювач.
13. Спосіб отримання фармацевтичної композиції, в якому змішують сполуку за будь-яким з пп. 1, 2 або її солі з принаймні одним фармацевтично прийнятним носієм, розріджувачем або наповнювачем.
- 15 14. Сполука за будь-яким з пп. 1, 2 або її сіль у комбінації з принаймні одним терапевтичним засобом.

Комп'ютерна верстка Т. Чепелева

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

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