



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **92496** (13) **C2**

(51) МПК (2009)

C07D 413/04 (2006.01)**C07D 413/14** (2006.01)**C07D 417/14** (2006.01)**A61K 31/4245****A61P 25/00**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ**ОПИС**
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**(54) ПОХІДНІ ОКСАДІАЗОЛУ ТА ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ ЯК ПОЗИТИВНИХ АЛОСТЕРИЧНИХ МОДУЛЯТОРІВ
МЕТАБОТРОПНИХ ГЛУТАМАТНИХ РЕЦЕПТОРІВ**

1

(21) a200714073

(22) 17.05.2006

(24) 10.11.2010

(86) PCT/IB2006/001674, 17.05.2006

(31) 0510142.3

(32) 18.05.2005

(33) GB

(46) 10.11.2010, Бюл.№ 21, 2010 р.

(72) БУГАДА П'ЄРГІУЛІАНО, ІТ, ГАГЛІАРДІ СТЕ-
ФАНІЯ, ІТ, ЛЬО ПУЛ ЕММАНЮЕЛ, СН, МЮТЄЛ
ВЕНСАН, СН, ПАЛОМБІ ДЖОВАННІ, ІТ, РОШЕ
ЖАН-ФІЛІП, СН

(73) АДДЕКС ФАРМА СА, СН

(56) WO03002559 A 09.01.2003

WO0020390 A 13.04.2000

DATABASE ZREGISTRY [Online] CHEMICAL
ABSTRACT SERVICE, COLUMBUS, OHIO, USA; 23
January 2001 (2001-01-23), XP002401647 retrieved
from STN Database accession no. RN - 316182-88-4
DATABASE ZREGISTRY [Online] CHEMICAL
ABSTRACT SERVICE, COLUMBUS, OHIO, USA; 23
January 2001 (2001-01-23), XP002402787 retrieved
from STN Database accession no. RN - 316182-51-1
DATABASE ZREGISTRY [Online] CHEMICAL
ABSTRACT SERVICE, COLUMBUS, OHIO, USA; 23
January 2001 (2001-01-23), XP002402788 retrieved
from STN Database accession no. RN - 316182-40-8
DATABASE ZREGISTRY [Online] CHEMICAL
ABSTRACT SERVICE, COLUMBUS, OHIO, USA; 23
January 2001 (2001-01-23), XP002402789 retrieved
from STN Database accession no. RN - 316182-52-2
DATABASE CHEMCATS [Online] CHEMICAL
ABSTRACT SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US;
XP002401648 retrieved from STN & "COMGENEX
PRODUCT LIST" 15 April 2005 (2005-04-15),
COMGENEX INTERNATIONAL INC, PRINCETON
CORPORATE PLAZA IV, 11 DEER PARK DRIVE,
STE 210, MONMOUTH, NJ, 08852, USA

DATABASE CHEMCATS [Online] CHEMICAL
ABSTRACT SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US;
XP002401649 retrieved from STN & "INTERCHIM
INTERMEDIATES" 18 January 2005 (2005-01-18),

2

INTERCHIM, 211 BIS AV J.F. KENNEDY, BP 1140,
MONTLUCON, 03103, FRANCE

WO0154507 A 02.08.2001

WO0102375 A 11.01.2001

WO2004014881 A 19.02.2004

WO2004014902 A 19.02.2004

WO9817652 A 30.04.1998

WO02068417 A 06.09.2002

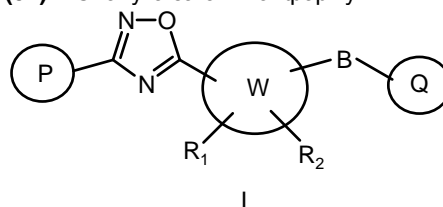
WO0112627 A 22.02.2001

WO2005044797 A 19.05.2005

WO2005080386 A 01.09.2005

WO2006036015 A 06.04.2006

(57) 1. Сполука загальної формули I:

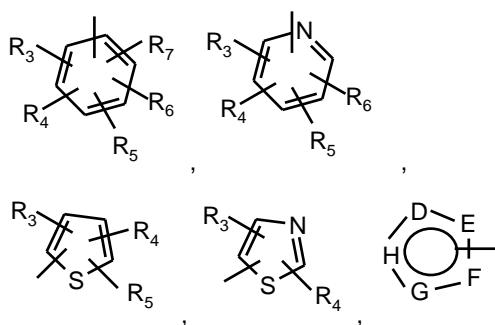


де

W являє собою (C₅-C₇)циклоалільне, (C₃-
C₇)гетероциклоалільне, (C₃-C₇)гетероциклоалкіл-
(C₁-C₃)алільне або (C₃-C₇)гетероциклоалкенільне
кільце;

R₁ й R₂ незалежно один від одного являють собою
водень, -(C₁-C₆)алкіл, -(C₂-C₆)алкеніл, -(C₂-
C₆)алкініл, арилалкіл, гетероарилалкіл, гідрок-
сил, аміногрупу, аміноалкіл, гідроксіалкіл, -(C₁-
C₆)алкоксил, або R₁ й R₂ разом можуть утворюва-
ти (C₃-C₇)циклоалільне кільце, карбонільний зв'я-
зок C=O або вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок;
P й Q незалежно один від одного являють собою
циклоалільну, гетероциклоалільну, арильну
або гетероарильну групу формули:

(13) **C2**(11) **92496**(19) **UA**



R_3, R_4, R_5, R_6 і R_7 незалежно один від одного являють собою: водень, галоген, $-\text{NO}_2$, $-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{алкіл}$, $-(\text{C}_3\text{-C}_6)\text{циклоалкіл}$, $-(\text{C}_3\text{-C}_7)\text{циклоалкілалкіл}$, $-(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{алкеніл}$, $-(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{алкініл}$, галоген- $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{алкіл}$, гетероарил, гетероарилалкіл, арилалкіл, арил, $-\text{OR}_8$, $-\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{C}(=\text{NR}_{10})\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{NR}_8\text{COR}_9$, $\text{NR}_8\text{CO}_2\text{R}_9$, $\text{NR}_8\text{SO}_2\text{R}_9$, $-\text{NR}_{10}\text{CONR}_8\text{R}_9$, $-\text{SR}_8$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}_8$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_8$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_8$, $-\text{C}(=\text{O})\text{-O-R}_8$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{C}(\text{NR}_8)\text{R}_9$ або $-\text{C}(=\text{NOR}_8)\text{R}_9$; при цьому, можливо, два замісники разом з атомами, що знаходяться між ними, утворюють біциклічне гетероциклоалкільне, арильне або гетероарильне кільце; причому кожне кільце, можливо, додатково несе заміщення 1-5 групами, кожна з яких незалежно являє собою: галоген, $-\text{CN}$, $-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{алкіл}$, $-\text{O}(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{алкіл}$, $-\text{O}(\text{C}_3\text{-C}_7)\text{циклоалкілалкіл}$, $-\text{O}(\text{арил})$, $-\text{O}(\text{гетероарил})$, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{алкіларил}$, $-\text{N}((\text{C}_0\text{-C}_6)\text{алкіл})((\text{C}_0\text{-C}_3)\text{алкіларил})$ або $-\text{N}((\text{C}_0\text{-C}_6)\text{алкіл})((\text{C}_0\text{-C}_3)\text{алкілгетероарил})$;

R_8, R_9, R_{10} незалежно один від одного являють собою: водень, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{алкіл}$, $(\text{C}_3\text{-C}_6)\text{циклоалкіл}$, $(\text{C}_3\text{-C}_7)\text{циклоалкілалкіл}$, $(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{алкеніл}$, $(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{алкініл}$, галоген- $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{алкіл}$, гетероциклоалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, арилалкіл або арил; кожен з яких, можливо, несе заміщення 1-5 групами, кожна з яких незалежно являє собою: галоген, $-\text{CN}$, $-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{алкіл}$, $-\text{O}(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{алкіл}$, $-\text{O}(\text{C}_3\text{-C}_7)\text{циклоалкілалкіл}$, $-\text{O}(\text{арил})$, $-\text{O}(\text{гетероарил})$, $-\text{N}((\text{C}_0\text{-C}_6)\text{алкіл})_2$, $-\text{N}((\text{C}_0\text{-C}_6)\text{алкіл})((\text{C}_3\text{-C}_7)\text{циклоалкіл})$ або $-\text{N}((\text{C}_0\text{-C}_6)\text{алкіл})(\text{арил})$;

D, E, F, G і H незалежно один від одного являють собою $-\text{C}(\text{R}_3)=$, $-\text{C}(\text{R}_3)=\text{C}(\text{R}_4)-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{S})-$, $-\text{O}-$, $-\text{N}-$, $-\text{N}(\text{R}_3)-$ або $-\text{S}-$;

V являє собою одинарний зв'язок, $-\text{C}(=\text{O})-(\text{C}_0\text{-C}_2)\text{алкіл}$, $-\text{C}(=\text{O})-(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{алкеніл}$, $-\text{C}(=\text{O})-(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{алкініл}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{-O-}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_8-(\text{C}_0\text{-C}_2)\text{алкіл}$, $-\text{C}(=\text{NR}_8)\text{NR}_9-\text{S}(=\text{O})-(\text{C}_0\text{-C}_2)\text{алкіл}$, $-\text{S}(=\text{O})_2-(\text{C}_0\text{-C}_2)\text{алкіл}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_8-(\text{C}_0\text{-C}_2)\text{алкіл}$, $-\text{C}(=\text{NR}_8)-(\text{C}_0\text{-C}_2)\text{алкіл}$, $-\text{C}(=\text{NOR}_8)-(\text{C}_0\text{-C}_2)\text{алкіл}$ або $-\text{C}(=\text{NOR}_8)\text{NR}_9-(\text{C}_0\text{-C}_2)\text{алкіл}$;

R_8 і R_9 незалежно один від одного являють собою групи, визначені вище;

будь-який N може являти собою N -оксид;

або фармацевтично прийнятні солі, гідрати або сольвати зазначеної сполуки;

при цьому виключені наступні сполуки:

$(3\text{-}(3\text{-}(4\text{-бутоксифеніл})\text{-}1,2,4\text{-оксадіазол-5-іл})\text{-піперидин-1-іл})\text{-}(2\text{-хлорпіридин-4-іл})\text{-метанон}$;

$(\text{S})\text{-}(4\text{-фторфеніл})\text{-}\{3\text{-}[3\text{-}(4\text{-фторфеніл})\text{-}1,2,4\text{-оксадіазол-5-іл}]\text{-піперидин-1-іл}\}\text{-метанон}$;

$(\text{S})\text{-}(тіофен-2\text{-іл})\text{-}\{3\text{-}[3\text{-}(4\text{-фторфеніл})\text{-}1,2,4\text{-оксадіазол-5-іл}]\text{-піперидин-1-іл}\}\text{-метанон}$;

$\{(\text{S})\text{-}3\text{-}[3\text{-}(4\text{-фторфеніл})\text{-}1,2,4\text{-оксадіазол-5-іл}]\text{-піперидин-1-іл}\}\text{-}(4\text{-метил-2-піразин-2-ілтіазол-5-іл})\text{-метанон}$;

$(2,4\text{-дифторфеніл})\text{-}\{(\text{S})\text{-}3\text{-}[3\text{-}(4\text{-фторфеніл})\text{-}1,2,4\text{-оксадіазол-5-іл}]\text{-піперидин-1-іл}\}\text{-метанон}$;

$\{(\text{S})\text{-}3\text{-}[3\text{-}(4\text{-фторфеніл})\text{-}1,2,4\text{-оксадіазол-5-іл}]\text{-піперидин-1-іл}\}\text{-}(3,4,5\text{-трифторфеніл})\text{-метанон}$;

$\{(\text{S})\text{-}3\text{-}[3\text{-}(4\text{-фторфеніл})\text{-}1,2,4\text{-оксадіазол-5-іл}]\text{-піперидин-1-іл}\}\text{-}(5\text{-піридин-2-ілтіофен-2-іл})\text{-метанон}$;

циклопентил- $\{(\text{S})\text{-}3\text{-}[3\text{-}(4\text{-фторфеніл})\text{-}1,2,4\text{-оксадіазол-5-іл}]\text{-піперидин-1-іл}\}\text{-метанон}$;

$(3,4\text{-дифторфеніл})\text{-}\{(\text{S})\text{-}3\text{-}[3\text{-}(4\text{-фторфеніл})\text{-}1,2,4\text{-оксадіазол-5-іл}]\text{-піперидин-1-іл}\}\text{-метанон}$;

бензотіазол-6-іл- $\{(\text{S})\text{-}3\text{-}[3\text{-}(4\text{-фторфеніл})\text{-}1,2,4\text{-оксадіазол-5-іл}]\text{-піперидин-1-іл}\}\text{-метанон}$;

$(3,5\text{-диметилізоксазол-4-іл})\text{-}\{(\text{S})\text{-}3\text{-}[3\text{-}(4\text{-фторфеніл})\text{-}1,2,4\text{-оксадіазол-5-іл}]\text{-піперидин-1-іл}\}\text{-метанон}$;

$(4\text{-фторфеніл})\text{-}\{(\text{S})\text{-}3\text{-}[3\text{-}(2,4,6\text{-трифторфеніл})\text{-}1,2,4\text{-оксадіазол-5-іл}]\text{-піперидин-1-іл}\}\text{-метанон}$;

$(4\text{-фторфеніл})\text{-}\{(\text{S})\text{-}3\text{-}(3\text{-піридин-3-іл})\text{-}1,2,4\text{-оксадіазол-5-іл}\}\text{-піперидин-1-іл}\}\text{-метанон}$;

$(4\text{-фторфеніл})\text{-}\{(\text{S})\text{-}3\text{-}(3\text{-піридин-4-іл})\text{-}1,2,4\text{-оксадіазол-5-іл}\}\text{-піперидин-1-іл}\}\text{-метанон}$;

$\{(\text{S})\text{-}3\text{-}[3\text{-}(2,4\text{-дифторфеніл})\text{-}1,2,4\text{-оксадіазол-5-іл}]\text{-піперидин-1-іл}\}\text{-}(4\text{-фторфеніл})\text{-метанон}$;

$(4\text{-фторфеніл})\text{-}\{(\text{S})\text{-}3\text{-}(3\text{-толіл-}[1,2,4\text{-оксадіазол-5-іл})\text{-піперидин-1-іл}\}\text{-метанон}$;

$(4\text{-фторфеніл})\text{-}\{(\text{S})\text{-}3\text{-}[3\text{-}(2\text{-фторфеніл})\text{-}1,2,4\text{-оксадіазол-5-іл}]\text{-піперидин-1-іл}\}\text{-метанон}$;

$(4\text{-фторфеніл})\text{-}\{(\text{S})\text{-}3\text{-}(3\text{-піридин-2-іл})\text{-}1,2,4\text{-оксадіазол-5-іл}\}\text{-піперидин-1-іл}\}\text{-метанон}$;

$(2\text{-фторфеніл})\text{-}\{(\text{S})\text{-}3\text{-}[2\text{-}(3,4\text{-дифторфеніл})\text{-}1,2,4\text{-оксадіазол-5-іл}]\text{-піперидин-1-іл}\}\text{-метанон}$;

$(4\text{-фторфеніл})\text{-}[2\text{-}[3\text{-}(4\text{-фторфеніл})\text{-}1,2,4\text{-оксадіазол-5-іл}]\text{-морфолін-4-іл}]\text{-метанон}$;

$\{(\text{S})\text{-}3\text{-}[3\text{-}(4\text{-фторфеніл})\text{-}1,2,4\text{-оксадіазол-5-іл}]\text{-піперидин-1-іл}\}\text{-тіофен-3-ілметанон}$;

$(4\text{-фторфеніл})\text{-}\{(\text{S})\text{-}3\text{-}(3\text{-феніл-}[1,2,4\text{-оксадіазол-5-іл})\text{-піперидин-1-іл}\}\text{-метанон}$;

$(3,4\text{-дифторфеніл})\text{-}\{(\text{S})\text{-}3\text{-}(3\text{-феніл-}[1,2,4\text{-оксадіазол-5-іл})\text{-піперидин-1-іл}\}\text{-метанон}$;

$\{3\text{-}[3\text{-}(4\text{-метоксифеніл})\text{-}1,2,4\text{-оксадіазол-5-іл}]\text{-піперидин-1-іл}\}\text{-фенілметанон}$;

$\{3\text{-}[3\text{-}(4\text{-фторфеніл})\text{-}1,2,4\text{-оксадіазол-5-іл}]\text{-піперидин-1-іл}\}\text{-фенілметанон}$;

$(4\text{-фторфеніл})\text{-}[3\text{-}(3\text{-феніл-}[1,2,4\text{-оксадіазол-5-іл})\text{-піперидин-1-іл}]\text{-метанон}$;

$(3\text{-фторфеніл})\text{-}[3\text{-}(3\text{-феніл-}[1,2,4\text{-оксадіазол-5-іл})\text{-піперидин-1-іл}]\text{-метанон}$;

$(4\text{-фторфеніл})\text{-}\{3\text{-}[3\text{-}(3\text{-фторфеніл})\text{-}1,2,4\text{-оксадіазол-5-іл}]\text{-піперидин-1-іл}\}\text{-метанон}$;

$(3\text{-фторфеніл})\text{-}\{3\text{-}[3\text{-}(3\text{-фторфеніл})\text{-}1,2,4\text{-оксадіазол-5-іл}]\text{-піперидин-1-іл}\}\text{-метанон}$;

$(4\text{-фторфеніл})\text{-}\{3\text{-}[3\text{-}(4\text{-фторфеніл})\text{-}1,2,4\text{-оксадіазол-5-іл}]\text{-піперидин-1-іл}\}\text{-метанон}$;

$(3\text{-фторфеніл})\text{-}\{3\text{-}[3\text{-}(4\text{-фторфеніл})\text{-}1,2,4\text{-оксадіазол-5-іл}]\text{-піперидин-1-іл}\}\text{-метанон}$;

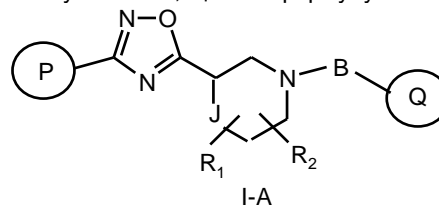
$(\text{R})\text{-}(4\text{-фторфеніл})\text{-}\{3\text{-}[3\text{-}(4\text{-фторфеніл})\text{-}1,2,4\text{-оксадіазол-5-іл}]\text{-піперидин-1-іл}\}\text{-метанон}$;

$\{(\text{S})\text{-}3\text{-}[3\text{-}(4\text{-фторфеніл})\text{-}1,2,4\text{-оксадіазол-5-іл}]\text{-піперидин-1-іл}\}\text{-}(2\text{-фенілтіазол-4-іл})\text{-метанон}$;

$\{(\text{S})\text{-}3\text{-}[3\text{-}(4\text{-фторфеніл})\text{-}1,2,4\text{-оксадіазол-5-іл}]\text{-піперидин-1-іл}\}\text{-}(2\text{-метил-6-трифторметилпіридин-3-іл})\text{-метанон}$;

{(S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-[1,2,3]тіадіазол-4-ілметанон;
 бензотіазол-2-іл-[(S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл]-метанон;
 {(S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-(5-метилізоксазол-3-іл)-метанон;
 (1,5-диметил-1H-піразол-3-іл)-[(S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл]-метанон;
 {(S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-(4-трифторметилфеніл)-метанон;
 4-[(S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-карбоніл]-бензонітрил;
 {(S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-ізоксазол-5-ілметанон;
 (3-хлор-4-фторфеніл)-[(S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл]-метанон;
 {(S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-(2-феніл-2H-піразол-3-іл)-метанон;
 {(S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-(5-метил-2-феніл-2H-[1,2,3]тріазол-4-іл)-метанон;
 (4-фтор-3-метилфеніл)-[(S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл]-метанон;
 {(S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-(3-метилтіофен-2-іл)-метанон;
 {(S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-(1-метил-1H-пірол-2-іл)-метанон;
 {(S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-тіазол-2-ілметанон;
 {(S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-(4-метилтіазол-5-іл)-метанон;
 {(S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-(6-морфолін-4-іл)-піперидин-3-іл)-метанон;
 {(S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-(1H-індол-5-іл)-метанон;
 2-(4-фторфеніл)-1-[(S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл]-етанон;
 3-(4-фторфеніл)-1-[(S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл]-пропан-1-он;
 {(S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-ізохінолін-3-ілметанон;
 {(S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-хіноксалін-6-ілметанон;
 {(S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-бензоімідазол-6-ілметанон;
 (4-фторфеніл)-[(S)-3-(3-нафт-1-ил)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл]-метанон;
 {(S)-3-[3-(2,6-дифторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-(4-фторфеніл)-метанон;
 (4-фторфеніл)-[(S)-3-[3-(2-метоксифеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл]-метанон;
 (4-фторфеніл)-[(S)-3-(3-нафт-2-ил)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл]-метанон;
 (4-фторфеніл)-{3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-4-метилпіперазин-1-іл}-метанон;
 (E)-3-(4-фторфеніл)-1-[(S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл]-пропенон;
 1-(4-[(S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-карбоніл]-піперидин-1-іл)-етанон;
 {(S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-(4-імідазол-1-ілфеніл)-метанон;

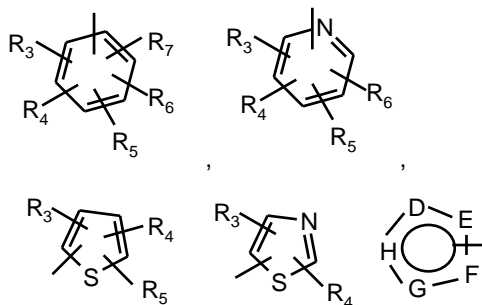
(4-фторфеніл)-[(S)-3-[3-(4-нітрофеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл]-метанон;
 (3,4-дифторфеніл)-[(S)-3-[3-(4-нітрофеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл]-метанон. 2.
 Сполука за п. 1, що має формулу 1-A



де:

R₁ і R₂ незалежно один від одного являють собою водень, -(C₁-C₆)алкіл, -(C₂-C₆)алкеніл, -(C₂-C₆)алкініл, арилалкіл, гетероарилалкіл, гідроксил, аміногрупу, аміноалкіл, гідроксіалкіл, -(C₁-C₆)алкоксил, або R₁ й R₂ разом можуть утворювати (C₃-C₇)циклоалкільне кільце, карбонільний зв'язок C=O або вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок;

P й Q незалежно один від одного вибирають із циклоалкільної, гетероциклоалкільної, арильної або гетероарильної групи формули



R₃, R₄, R₅, R₆ і R₇ незалежно один від одного являють собою: водень, галоген, -NO₂, -(C₁-C₆)алкіл, -(C₃-C₆)циклоалкіл, -(C₃-C₇)циклоалкілалкіл, -(C₂-C₆)алкеніл, -(C₂-C₆)алкініл, галоген-(C₁-C₆)алкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, арилалкіл, арил, -OR₈, -NR₈R₉, -C(=NR₁₀)NR₈R₉, -NR₈COR₉, NR₈CO₂R₉, NR₈SO₂R₉, -NR₁₀CONR₈R₉, -SR₈, -S(=O)R₈, -S(=O)₂R₈, -S(=O)₂NR₈R₉, -C(=O)R₈, -C(=O)-O-R₈, -C(=O)NR₈R₉, -C(=NR₈)R₉ або C(=NOR₈)R₉; при цьому, можливо, два замісники разом з атомами, що знаходяться між ними, утворюють біциклічне гетероциклоалкільне, арильне або гетероарильне кільце; причому кожне кільце, можливо, додатково несе заміщення 1-5 групами, кожна з яких незалежно являє собою: галоген, -CN, -(C₁-C₆)алкіл, -O-(C₀-C₆)алкіл, -O-(C₃-C₇)циклоалкілалкіл, -O(арил), -O(гетероарил), -O-(C₁-C₃)алкіларил, -O-(C₁-C₃)алкілгетероарил, -N((-C₀-C₆)алкіл)((C₀-C₃)алкіларил) або -N((C₀-C₆)алкіл)((C₀-C₃)алкілгетероарил);

кожен з R₈, R₉, R₁₀ незалежно один від одного являє собою: водень, (C₁-C₆)алкіл, (C₃-C₆)циклоалкіл, (C₃-C₇)циклоалкілалкіл, (C₂-C₆)алкеніл, (C₂-C₆)алкініл, галоген-(C₁-C₆)алкіл, гетероциклоалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, арилалкіл або арил; кожен з яких, можливо, несе заміщення 1-5 незалежними групами, кожна з яких являє собою: галоген, -CN, -(C₁-C₆)алкіл, -O-(C₀-C₆)алкіл, -O-(C₃-C₇)циклоалкілалкіл,

-O(арил), -O(гетероарил), -N((C₀-C₆)алкіл)₂, -N((C₀-C₆)алкіл)((C₃-C₇)циклоалкіл) або -N((C₀-C₆)алкіл)(арил);

D, E, F, G і H незалежно один від одного являють собою -C(R₃)=, -C(R₃)=C(R₄)-, -C(=O)-, -C(=S)-, -O-, -N=, -N(R₃)- або -S-;

V являє собою одинарний зв'язок, -C(=O)-(C₀-C₂)алкіл-, -C(=O)-(C₂-C₆)алкеніл-, -C(=O)-(C₂-C₆)алкініл-, -C(=O)-O-, -C(=O)NR₈-(C₀-C₂)алкіл-, -C(=NR₈)NR₉-S(=O)-(C₀-C₂)алкіл-, -S(=O)₂-(C₀-C₂)алкіл-, -S(=O)₂NR₈-(C₀-C₂)алкіл-, C(=NR₈)-(C₀-C₂)алкіл-, -C(=NOR₈)-(C₀-C₂)алкіл- або -C(=NOR₈)NR₉-(C₀-C₂)алкіл-;

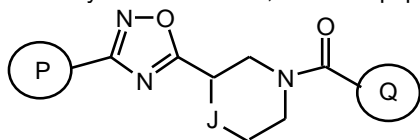
R₈ і R₉ незалежно один від одного являють собою групи, що визначені вище;

J являє собою одинарний зв'язок, -C(R₁₁)(R₁₂), -O-, -N(R₁₁)- або -S-;

R₁₁, R₁₂ незалежно один від одного являють собою водень, -(C₁-C₆)алкіл, -(C₃-C₆)циклоалкіл, -(C₃-C₇)циклоалкілалкіл, -(C₂-C₆)алкеніл, -(C₂-C₆)алкініл, галоген-(C₁-C₆)алкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, арилалкіл або арил; кожен з яких, можливо, несе заміщення 1-5 групами, кожна з яких незалежно являє собою: галоген, -CN, -(C₁-C₆)алкіл, -O(C₀-C₆)алкіл, -O(C₃-C₇)циклоалкілалкіл, -O(арил), -O(гетероарил), -N((C₀-C₆)алкіл)₂, -N((C₀-C₆)алкіл)((C₃-C₇)циклоалкіл) або -N((C₀-C₆)алкіл)(арил);

будь-який N може являти собою N-оксид; або фармацевтично прийнятні солі, гідрати або сольвати зазначеної сполуки.

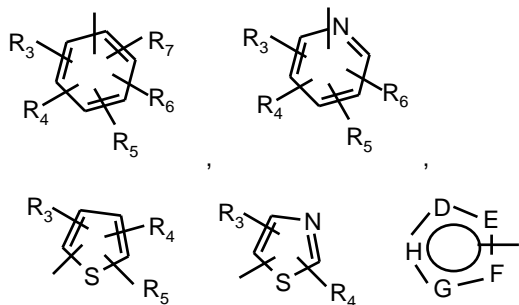
3. Сполука за п. 1 або 2, яка має формулу I-B



I-B

де:

P і Q незалежно один від одного являють собою циклоалкілну, гетероциклоалкілну, арильну або гетероарильну групу, що має формулу:



R₃, R₄, R₅, R₆ і R₇ незалежно один від одного являють собою наступні замісники: водень, галоген, -NO₂, -(C₁-C₆)алкіл, -(C₃-C₆)циклоалкіл, -(C₃-C₇)циклоалкілалкіл, -(C₂-C₆)алкеніл, -(C₂-C₆)алкініл, галоген-(C₁-C₆)алкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, арилалкіл, арил, -OR₈, -NR₈R₉, -C(=NR₁₀)NR₈R₉, -NR₈COR₉, NR₈CO₂R₉, NR₈SO₂R₉, -NR₁₀CONR₈R₉, -SR₈, -S(=O)R₈, -S(=O)₂R₈, -S(=O)₂NR₈R₉, -C(=O)R₈, -C(=O)-O-R₈, -C(=O)NR₈R₉, -C(=NR₈)R₉ або C(=NOR₈)R₉; при

цьому, можливо, два замісники разом з атомами, що знаходяться між ними, утворюють біциклічне гетероциклоалкільне, арильне або гетероарильне кільце; причому кожне кільце, можливо, додатково несе заміщення 1-5 групами, кожна з яких незалежно являє собою: галоген, -CN, -(C₁-C₆)алкіл, -O(C₀-C₆)алкіл, -O(C₃-C₇)циклоалкілалкіл, -O(арил), -O(гетероарил), -O-(C₁-C₃)алкіларил, -O-(C₁-C₃)алкілгетероарил, -N((C₀-C₆)алкіл)((C₀-C₃)алкіларил) або -N((C₀-C₆)алкіл)((C₀-C₃)алкілгетероарил);

R₈, R₉, R₁₀ незалежно один від одного являють собою: водень, (C₁-C₆)алкіл, (C₃-C₆)циклоалкіл, (C₃-C₇)циклоалкілалкіл, (C₂-C₆)алкеніл, (C₂-C₆)алкініл, галоген-(C₁-C₆)алкіл, гетероциклоалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, арилалкіл або арил; кожен з яких, можливо, несе заміщення 1-5 групами, кожна з яких незалежно являє собою: галоген, -CN, -(C₁-C₆)алкіл, -O(C₀-C₆)алкіл, -O(C₃-C₇)циклоалкілалкіл, -O(арил), -O(гетероарил), -N((C₀-C₆)алкіл)₂, -N((C₀-C₆)алкіл)((C₃-C₇)циклоалкіл) або -N((C₀-C₆)алкіл)(арил);

D, E, F, G і H незалежно один від одного являють собою -C(R₃)=, -C(R₃)=C(R₄)-, -C(=O)-, -C(=S)-, -O-, -N=, -N(R₃)- або -S-;

J являє собою одинарний зв'язок, -C(R₁₁)(R₁₂), -O-, -N(R₁₁)- або -S-;

R₁₁, R₁₂ незалежно один від одного являють собою водень, -(C₁-C₆)алкіл, -(C₃-C₆)циклоалкіл, -(C₃-C₇)циклоалкілалкіл, -(C₂-C₆)алкеніл, -(C₂-C₆)алкініл, галоген-(C₁-C₆)алкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, арилалкіл або арил; кожен з яких, можливо, несе заміщення 1-5 групами, кожна з яких незалежно являє собою: галоген, -CN, -(C₁-C₆)алкіл, -O(C₀-C₆)алкіл, -O(C₃-C₇)циклоалкілалкіл, -O(арил), -O(гетероарил), -N((C₀-C₆)алкіл)((C₀-C₆)алкіл), -N((C₀-C₆)алкіл)((C₃-C₇)циклоалкіл) або -N((C₀-C₆)алкіл)(арил);

будь-який N може являти собою N-оксид; або фармацевтично прийнятні солі, гідрати або сольвати зазначеної сполуки.

4. Сполука за будь-яким з пунктів з 1 по 3, що може існувати у виді оптичних ізомерів, причому зазначена сполука являє собою або рацемічну суміш, або індивідуальний оптичний ізомер.

5. Сполука за будь-яким з пунктів з 1 по 4, яка **відрізняється** тим, що зазначену сполуку вибирають з:

(4-фторфеніл)-(5-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-3,6-дигідро-2H-піридин-1-іл)-метанону;

(4-фторфеніл)-(2-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-ілметил]-піролідін-1-іл)-метанону;

2-фтор-5-((S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-карбоніл)-бензонітрилу;

(S)-{3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-(3-метилізоксазол-4-іл)-метанону;

(S)-{3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-(5-метилізоксазол-4-іл)-метанону;

((S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл)-(3-феноксиметилфеніл)-метанону;

((S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл)-(тетрагідротіопіран-4-іл)-метанону;

(2,4-дифторфеніл)-{(S)-3-[3-(2,4-дифторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-метанону;
 (2,4-дифторфеніл)-{(S)-3-(3-піридин-2-іл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-іл}-метанону;
 (4-фтор-2-метилфеніл)-{(S)-3-[3-(2-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-метанону;
 (4-фторфеніл)-{(S)-3-[3-(2-метилтіазол-5-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-метанону;
 (6-фторпіридин-3-іл)-{(S)-3-[3-(2-метилтіазол-5-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-метанону;
 (2,4-дифторфеніл)-{(S)-3-[3-(2-метилтіазол-5-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-метанону;
 (3,4-дифторфеніл)-{(S)-3-[3-(2-метилтіазол-5-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-метанону;
 {(S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-(4-трифторметоксифеніл)-метанону;
 {(S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-(2-фторпіридин-4-іл)-метанону;
 {(S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-(3-фторпіридин-4-іл)-метанону.

6. Фармацевтична композиція, що містить терапевтично ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп. 1-5 і фармацевтично прийнятний носій та/або наповнювач.

7. Спосіб лікування або запобігання стану в ссавця, включаючи людину, причому лікуванню або запобіганню зазначеному стану сприяє або на нього впливає нейромодуляторна дія алостеричних модуляторів mGluR5, який включає введення ссавцеві, що має потребу в зазначеному лікуванні або запобіганні, ефективної кількості сполуки або композиції за будь-яким з пп. 1-6.

8. Спосіб лікування або запобігання стану в ссавця, включаючи людину, причому лікуванню або запобіганню зазначеному стану сприяє або на нього впливає нейромодуляторна дія позитивного алостеричного модулятора mGluR5, що виступає у ролі підсилюючого агента, причому зазначений спосіб включає введення ссавцеві, що має потребу в зазначеному лікуванні або запобіганні, ефективної кількості сполуки або композиції за будь-яким з пп. 1-6.

9. Спосіб лікування або запобігання розладу центральної нервової системи, вибраному з групи, що включає тривожні розлади: агорафобію, генералізований тривожний розлад (ГТР), обсесивно-компульсивний розлад (ОКР), панічний розлад, посттравматичний стресовий розлад (ПТСР), соціофобію, інші фобії, тривожний розлад, пов'язаний з уживанням психоактивних речовин, який включає введення ефективної кількості сполуки або композиції за будь-яким з пп. 1-6.

10. Спосіб лікування або запобігання розладу центральної нервової системи, вибраному з групи, що включає розлад в дітей: синдром дефіциту уваги з гіперактивністю, який включає введення ефективної кількості сполуки або композиції за будь-яким з пп. 1-6.

11. Спосіб лікування або запобігання розладу центральної нервової системи, вибраному з групи, що включає розлад харчової поведінки: нервову анорексію, нервову булімію, який включає введення ефективної кількості сполуки або композиції за будь-яким з пп. 1-6.

12. Спосіб лікування або запобігання розладу центральної нервової системи, вибраному з групи, що включає розлад настрою: біполярні розлади (типу I і II), циклотимічний розлад, депресію, дистимічний розлад, великий депресивний розлад, розлад настрою, пов'язаний із вживанням психоактивних препаратів, який включає введення ефективної кількості сполуки або композиції за будь-яким з пп. 1-6.

13. Спосіб лікування або запобігання розладу центральної нервової системи, вибраному з групи, що включає психотичні розлади: шизофренію, маревний розлад, шизоафективний розлад, шизофреноформний розлад, психотичний розлад, пов'язаний із вживанням психоактивних речовин, який включає введення ефективної кількості сполуки або композиції за будь-яким з пп. 1-6.

14. Спосіб лікування або запобігання розладу центральної нервової системи, вибраному з групи, що включає когнітивні розлади: делірій, персистуючий делірій, пов'язаний із вживанням психоактивних речовин, деменцію, деменцію, викликану ВІЛ, деменцію, викликану хворобою Паркінсона, деменцію типу Альцгеймера, персистуючу деменцію, пов'язану із вживанням психоактивних речовин, помірні когнітивні порушення, який включає введення ефективної кількості сполуки або композиції за будь-яким з пп. 1-6.

15. Спосіб лікування або запобігання розладу центральної нервової системи, вибраному з групи, що включає розлади особистості: обсесивно-компульсивний розлад особистості, шизоїдний розлад особистості, шизотипальний розлад особистості, який включає введення ефективної кількості сполуки або композиції за будь-яким з пп. 1-6.

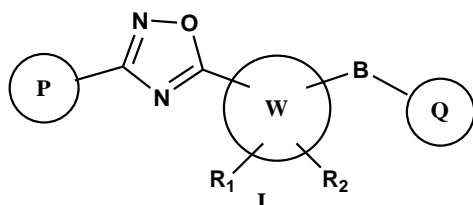
16. Спосіб лікування або запобігання розладу центральної нервової системи, вибраному з групи, що включає розлади, пов'язані із вживанням психоактивних речовин: зловживання алкоголем, алкогольну залежність, алкогольну абстиненцію, синдром відміни алкоголю з делірієм, алкогольний психотичний розлад, амфетамінову залежність, амфетамінову абстиненцію, кокаїнову залежність, кокаїнову абстиненцію, нікотиніву залежність, нікотиніву абстиненцію, опіоїдну залежність, опіоїдну абстиненцію, який включає введення ефективної кількості сполуки або композиції за будь-яким з пп. 1-6.

17. Спосіб лікування або запобігання запальному захворюванню центральної нервової системи, вибраному з форм розсіяного склерозу, таких як доброякісний розсіяний склероз, ремітуючий розсіяний склероз, вторинно прогресуючий розсіяний склероз, первинно прогресуючий розсіяний склероз, рецидивуючий розсіяний склероз, який включає введення ефективної кількості сполуки або композиції за будь-яким з пп. 1-6.

18. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-5 для виробництва ліків для лікування або запобігання захворюванню або стану, зазначеному в будь-якому з пп. 9-17.

19. Застосування композиції за п. 6 для виробництва ліків для лікування або запобігання захворю-

ванню або стану, зазначеному в будь-якому з пп. 9-17.



Даний винахід відноситься до нових сполук формули I, які являють собою позитивні алостеричні модулятори метаботропних рецепторів-підтипу 5 («mGluR5»), які придатні для лікування або запобігання розладів центральної нервової системи, таких як, наприклад: зниження когнітивних функцій, як позитивні, так і негативні симптоми шизофренії, а також різні інші розлади центральної або периферичної нервової системи, у які залучені глутаматні метаботропні рецептори підтипу mGluR5. Даний винахід також відноситься до фармацевтичних сполук і композиції для запобігання або лікування зазначених захворювань, у які залучені рецептори mGluR5.

Глутамат, основний амінокислотний трансмітер у центральній нервовій системі (ЦНС) ссавців, опосередує збудливу синаптичну нейротрансмісію за допомогою активації рецепторних каналів іонотропних глутаматних рецепторів (iGluRs, а саме NMDA, AMPA і кайнатних) і метаботропних глутаматних рецепторів (mGluRs). iGluRs відповідають за швидку збудливу трансмісію (Nakanishi S et al., (1998) Brain Res. Rev., 26:230-235), тоді як mGluRs більшою мірою відіграють модулюючу роль, що сприяє тонкому настроюванню синаптичної ефективності. Глутамат бере участь у численних фізіологічних функціях, таких як довгострокове потенціювання (LTP), процес, що, як думають, лежить в основі навчання й пам'яті, а також серцево-судинної регуляції, почуттєвого сприйняття й розвитку синаптичної пластичності. Крім того, глутамат відіграє важливу роль у патофізіології різних неврологічних і психіатричних захворювань, особливо в тих випадках, коли спостерігають дисбаланс у глутаматергічній нейротрансмісії.

mGluRs являють собою пов'язані з G-білками рецептори, які містять сім трансмембранних доменів. Вісім членів сімейства розділені на три групи (Групи I, II & III) відповідно до гомології їхніх амінокислотних послідовностей й їхніх фармакологічних властивостей (Schoepp DD et al. (1999) Neuropharmacology, 38:1431-1476). Активация mGluRs призводить до великої розмаїтості внутрішньоклітинних відповідей й активації різних трансдукційних каскадів. Серед членів сімейства mGluR підтип mGluR5 становить найбільший інтерес для відновлення рівноваги при недоліку або надлишку нейротрансмісії при нейропсихіатричних захворюваннях. mGluR5 є членом Групи I і його активація

20. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-5 для готування мітки для одержання зображень метаботропних глутаматних рецепторів.

ініціює клітинні відповіді за допомогою опосередкованих G-білком механізмів. mGluR5 зв'язується з фосфоліпазою C й стимулює фосфоінозитидний гідроліз і внутрішньоклітинну мобілізацію кальцію.

Було показано, що білки mGluR5 локалізовані в постсинаптичних елементах, що граничать із постсинаптичним ущільненням (Lujan R et al. (1996) Eur. J. Neurosci., 8:1488-500; Lujan R et al. (1997) J. Chem. Neuroanat., 13:219-41), і їх рідко спостерігають у пресинаптичних елементах (Romano C et al. (1995) J. Comp. Neurol., 355:455-69). Рецептори mGluR5 можуть внаслідок цього змінювати постсинаптичну відповідь на нейротрансмітер або регулювати вивільнення нейротрансмітеру.

У ЦНС рецептори mGluR5 широко поширені, в основному, у корі, гіпокампі, каудато-путамені (хвостатому ядрі й шкарлупі, що разом складають смугасте тіло) і прилеглому ядрі. Оскільки було показано, що зазначені області головного мозку залучені у вияви емоцій, мотиваційні процеси й численні аспекти когнітивної функції, прогнозують, що модулятори mGluR5 можуть представляти великий терапевтичний інтерес.

Припускають, що створення селективних до підтипів рецептора модуляторів mGluR дозволить впливати на безліч потенційних клінічних показань. Зазначені стани включають епілепсію, нейропатичну й запальну біль, численні психіатричні розлади (наприклад, тривога й шизофренія), рухові порушення (наприклад, хвороба Паркінсона), нейропротективна дія (інсульт або травма голови), мігрень і звикання/наркотична залежність (для огляду див. Brauner-Osborne H et al. (2000) J. Med. Chem., 43:2609-45; Bordi F and Ugolini A. (1999) Prog. Neurobiol., 59:55-79; Spooren W et al. (2003) Behav. Pharmacol., 14:257-77).

Припущення про те, що гіпофункція глутаматергетичної системи, що виражається в гіпофункції рецептора NMDA може бути однією із причин розвитку шизофренії, одержало в останні кілька років зростаючу підтримку (Goff DC and Coyle JT (2001) Am. J. Psychiatry, 158:1367-1377; Carlsson A et al. (2001) Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol., 41:237-260 як огляд). Вказівка на роль дисфункції глутаматергічної нейротрансмісії також підтверджується тим фактом, що антагоністи глутаматних рецепторів підтипу NMDA можуть викликати повний спектр симптомів, а також психологічних проявів шизофренії, таких як гіпофронтальність, порушене преімпульсне інгібування й підвищене звільнення дофаміну в підкірці. Крім того, клінічні дослідження дозволяють припустити, що частота алелей mGluR5 пов'язана із шизофренією в деяких групах населення (Devon RS et al. (2001) Mol. Psychiatry., 6:311-4), і що збільшення передачі сигналів mGluR5 виявлено в шарах пірамідальних кліток

кору головного мозку хворих шизофренією (Ohnuma T et al. (1998) *Brain Res. Mol. Brain Res.*, 56:207-17).

Залучення mGluR5 у неврологічні й психіатричні захворювання підтверджують дані, які показують, що активація mGluRs групи I *in vivo* викликає потенціювання функції рецепторів NMDA у багатьох областях головного мозку, головним чином за рахунок активації рецепторів mGluR5 (Mannaioni G et al. (2001) *Neurosci.*, 21:5925-34; Awad H et al. (2000) *J. Neurosci.*, 20:7871-7879; Pisani A et al. (2001) *Neuroscience*, 106:579-87; Benquet P et al. (2002) *J. Neurosci.*, 22:9679-86).

Роль глутамату в процесах пам'яті також твердо встановлена протягом останнього десятиліття (Martin SJ et al. (2000) *Annu. Rev. Neurosci.*, 23:649-711; Baudry M and Lynch G. (2001) *Neurobiol. Learn. Mem.*, 76:284-297). Експерименти на мишах з нуль-мутацією по mGluR5 підтвердило роль mGluR5 у навчанні й пам'яті. Зазначені миші показують виборчу нездатність упоратися із двома завданнями на просторове навчання й пам'ять, і знижене LTP у зоні CA1 гіпокампу (Lu et al. (1997) *J. Neurosci.*, 17:5196-5205; Schulz B et al. (2001) *Neuropharmacology*, 41:1-7; Jia Z et al. (2001) *Physiol. Behav.*, 73:793-802; Rodrigues et al. (2002) *J. Neurosci.*, 22:5219-5229).

Виявлення того, що mGluR5 відповідає за потенціацію опосередкованих рецепторами NMDA струмів, може вказувати на те, що агоністи зазначених рецепторів можуть бути корисні як засоби, що поліпшують когнітивну функцію, а також як нові антипсихотичні засоби, що діють за рахунок селективного посилення функції рецепторів NMDA.

Активація NMDARs може потенціювати гіпофункціональні NMDARs у нейронних ланцюгах, задіяних у шизофренії. Останні дані *in vivo* указують на те, що активація mGluR5 може являти собою новий й ефективний підхід до лікування зниження когнітивної функції також як позитивних і негативних симптомів шизофренії (Kinney GG et al. (2003) *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 306(1):116-123).

Тому рецептор mGluR5 розглядають як потенційну лікарську мішень для лікування психіатричних і неврологічних розладів, включаючи виліковні захворювання, якими в даному контексті є тривожні розлади, порушення уваги, харчові порушення, розлади настрою, психотичні розлади, когнітивні розлади, розлади особистості й розладу смислової сфери.

Більшість існуючих у цей час модуляторів функції mGluR5 були розроблені як структурні аналоги глутамату, висквалату або фенілгліцину (Schoerr DD et al. (1999) *Neuropharmacology*, 38:1431-1476) і вкрай перспективно розробити *in vivo* активні й селективні модулятори mGluR5, що діють на центр зв'язування глутамату. Новий шлях розробки селективних модуляторів полягає в ідентифікації молекул, що діють по алостеричним механізмам, модулюючи рецептор шляхом зв'язування із центром, відмінним від висококонсервативного ортостеричного центру зв'язування.

Позитивні алостеричні модулятори mGluRs були запропоновані недавно як нові лікарські фо-

рми, що пропонують зазначену привабливу можливість. Зазначений тип молекул був відкритий для mGluR1, mGluR2, mGluR4, і mGluR5 (Knoflach F et al. (2001) *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.*, 98:13402-13407; O'Brien JA et al. (2003) *Mol. Pharmacol.*, 64:731-40; Johnson K et al. (2002) *Neuropharmacology*, 43:291; Johnson MP et al. (2003) *J. Med. Chem.*, 46:3189-92; Marino MJ et al. (2003) *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.*, 100(23):13668-73; як огляд дів. Mutel V (2002) *Expert Opin. Ther. Patents*, 12:1-8; Kew JN (2004) *Pharmacol. Ther.*, 104(3):233-44; Johnson MP et al. (2004) *Biochem. Soc. Trans.*, 32:881-7). DFB і родинні молекули описані як позитивні алостеричні модулятори mGluR5 *in vitro*, однак вони мають низьку активність. (O'Brien JA et al. (2003) *Mol. Pharmacol.*, 64:731-40). Були запатентовані похідні бензаміду (WO 2004/087048; O'Brien JA (2004) *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 309:568-77), а недавно як позитивні алостеричні модулятори mGluR5 були описані похідні амінопіразолу (Lindsley et al. (2004) *J. Med. Chem.*, 47:5825-8; WO 2005/087048). Серед похідних амінопіразолу, CDPPB (3-ціано-N-(1,3-дифеніл-1H-піразол-5-іл)бензамід) виявив при дії *in vivo* ефект, подібний антипсихотичному в моделях поведінки пацюків (Kinney GG et al. (2005) *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 313:199-206). Цей звіт збігається з гіпотезою, що алостеричне потенціювання mGluR5 може забезпечити новий підхід до розробки антипсихотичних засобів. Недавно була описана нова серія позитивних алостеричних модуляторів рецепторів mGluR5 (WO 2005/044797).

Раніше були описані похідні арилоксадіазолу (WO 04/014902 й WO 04/14881); зазначені сполуки являють собою негативні алостеричні модулятори рецепторів mGluR5. Міжнародна публікація №WO 01/54507 від Akkadix Corp., розкриває 4-оксадіазолилпиперидин як противогельмінтний засіб. Міжнародна публікація №WO 03/002559, зареєстрована Smith Kline Beecham laboratories, розкриває оксадіазолил алкіл пиперидин як антагоніст рецепторів орексину.

Ніякі конкретні раніше описані сполуки структурно не пов'язані із сполуками згідно даному винаходу.

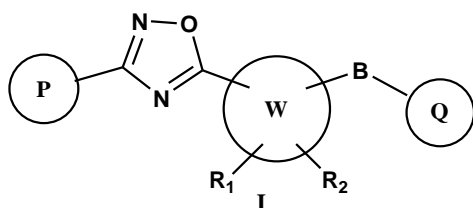
Даний винахід відноситься до способу лікування або запобігання стану в ссавця, включаючи людину, на лікування або запобігання якого впливають або полегшують за рахунок нейромодуляторної дії позитивних алостеричних модуляторів mGluR5.

Фігури

Фіг.1 показує дію 10μM речовини з Прикладу #29 даного винаходу на первинну культуру кортикальних кліток, експресуючих mGluR5, у відсутності або в присутності 300nM глутамату.

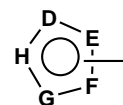
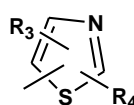
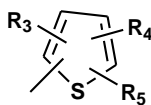
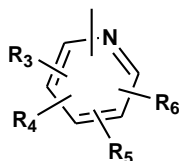
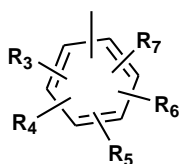
Фіг.2 показує, що типове сполуки #5 даного винаходу значно послаблює збільшення локомоторної активності, викликане амфетаміном у дозуванні 30 & 50mg/kg внутрібрюшинно.

Згідно даному винаходу, представлені нові сполуки загальної формули I



або фармацевтично прийнятні солі, гідрати або сольвати зазначених сполук у яких

W являє собою (C₅-C₇)циклоалکیلне, (C₃-C₇)гетероциклоалکیلне, (C₃-C₇)гетероциклоалкіл-(C₁-C₃)алکیلне або (C₃-C₇)гетероциклоалкенильне кільце;



R₃, R₄, R₅, R₆, і R₇ незалежно один від одного являють собою: водень, галоген, -NO₂, -(C₁-C₆)алкіл, -(C₃-C₆)циклоалкіл, -(C₃-C₇)циклоалкілалкіл, -(C₂-C₆)алкенил, -(C₂-C₆)алкініл, галоген-(C₁-C₆)алкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, арилалкіл, арил, -OR₈, -NR₈R₉, -C(=NR₁₀)NR₈R₉, -NR₈COR₉, NR₈CO₂R₉, NR₈SO₂R₉, -NR₁₀CO NR₈R₉, -SR₈, -S(=O)R₈, -S(=O)₂R₈, -S(=O)₂NR₈R₉, -C(=O)R₈, -C(=O)-O-R₈, -C(=O)NR₈R₉, -C(=NR₈)R₉, або -C(=NOR₈)R₉; при цьому, можливо, два замісники разом з атомами, що перебувають між ними, утворюють біциклічне гетероциклоалکیلне, арильне або гетероарильне кільце; причому кожне кільце, можливо, додатково несе заміщення 1-5 групами, кожна з яких незалежно являє собою: галоген, -CN, -(C₁-C₆)алкіл, -O-(C₀-C₆)алкіл, -O-(C₃-C₇)циклоалкілалкіл, -O(арил), -O(гетероарил), -O-(C₁-C₃)алкіларил, -O-(C₁-C₃)алкілгетероарил, -N((-C₀-C₆)алкіл)((C₀-C₃)алкіларил) або -N((-C₀-C₆)алкіл)((C₀-C₃)алкілгетероарил);

R₈, R₉, R₁₀ кожен незалежно один від одного являють собою: водень, (C₁-C₆)алкіл, (C₃-C₆)циклоалкіл, (C₃-C₇)циклоалкілалкіл, (C₂-C₆)алкенил, (C₂-C₆)алкініл, галоген-(C₁-C₆)алкіл, гетероциклоалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, арилалкіл або арил; кожен з яких, можливо, несе заміщення 1-5 замісниками, кожен з яких незалежно являє собою: галоген, -CN, -(C₁-C₆)алкіл, -O-(C₀-C₆)алкіл, -O-(C₃-C₇)циклоалкілалкіл, -O(арил), -O(гетероарил), -N((-C₀-C₆)алкіл)₂, -N((-C₀-C₆)алкіл)((C₃-C₇)циклоалкіл) або -N((-C₀-C₆)алкіл)(арил);

D, E, F, G й H незалежно один від одного являють собою -C(R₃)=, -C(R₃)=C(R₄)-, -C(=O)-, -C(=S)-, -O-, -N=, -N(R₃)- або -S-;

В являє собою одинарний зв'язок, -C(=O)-(C₀-C₂)алкіл-, -C(=O)-(C₂-C₆)алкенил-, -C(=O)-(C₂-C₆)алкініл-, -C(=O)-O-, -C(=O)NR₈-(C₀-C₂)алкіл-, -C(=NR₈)NR₉-S(=O)-(C₀-C₂)алкіл-, -S(=O)₂-(C₀-C₂)алкіл-, -S(=O)₂NR₈-(C₀-C₂)алкіл-, C(=NR₈)-(C₀-C₂)алкіл-, -C(=NOR₈)-(C₀-C₂)алкіл- або -C(=NOR₈)NR₉-(C₀-C₂)алкіл-;

R₈ і R₉, незалежно один від одного являють

R₁ і R₂ незалежно один від одного являють собою водень, -(C₁-C₆)алкіл, -(C₂-C₆)алкенил -(C₂-C₆)алкініл, арилалкіл, гетероарилалкіл, гідроксил, аміногрупу, аміноалкіл, гідроксиалкіл, -(C₁-C₆)алкоксил, або R₁ й R₂ разом можуть утворювати (C₃-C₇)циклоалکیلне кільце, карбонільний зв'язок C=O або вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок;

Р й Q незалежно один від одного являють собою циклоалکیلну, гетероциклоалکیلну, арильну або гетероарильну групу формули

собою групи, зазначені вище;

будь-який N може являти собою N-оксид;

Даний винахід охоплює обидва можливих стереоізомери, також як рацемічні сполуки, і індивідуальні енантіомери.

При цьому виключені наступні з'єднання:

(3-(3-(4-бутоксифеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)пиперидин-1-іл)(2-хлорпиридин-4-іл)-метанон
(S)-(4-фторфеніл)-{3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл}-метанон
(S)-(тиофен-2-іл)-{3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл}-метанон
{(S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл}-(4-метил-2-піразин-2-іл)тиазол-5-іл)-метанон
(2,4-дифторфеніл)-{(S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл}-метанон
{(S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл}-(3,4,5-трифторфеніл)-метанон
{(S)-3-[3-(4-фторфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл}-(5-піридин-2-іл)тиофен-2-іл)-метанон
циклопентил-{(S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл}-метанон
(3,4-дифторфеніл)-{(S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл}-метанон
бензотіазол-6-іл-{(S)-3-[3-(4-фторфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл}-метанон
(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-{(S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл}-метанон
(4-фторфеніл)-{(S)-3-[3-(2,4,6-трифторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл}-метанон
(4-фторфеніл)-{(S)-3-[3-піридин-3-іл]-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл}-метанон
(4-фторфеніл)-{(S)-3-[3-піридин-4-іл]-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл}-метанон
{(S)-3-[3-(2,4-дифторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл}-(4-фторфеніл)-метанон
(4-фторфеніл)-{(S)-3-[3-п-толил]-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл}-метанон
(4-фторфеніл)-{(S)-3-[3-(2-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл}-метанон

(4-фторфеніл)-[(S)-3-(3-пиридин-2-іл-
[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-пиперидин-1-іл]-метанон
(2-фторфеніл)-{(S)-3-[2-(3,4-дифторфеніл)-
1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл]-метанон
(4-фторфеніл)-{2-[3-(4-фторфеніл)-
[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-морфолін-4-іл]-метанон
{(S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-
пиперидин-1-іл]-тиофен-3-ілметанон
(4-фторфеніл)-[(S)-3-(3-феніл-
[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-пиперидин-1-іл]-метанон
(3,4-дифторфеніл)-[(S)-3-(3-феніл-
[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-пиперидин-1-іл]-метанон
{3-[3-(4-метоксифеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-
пиперидин-1-іл]-фенілметанон
{3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-
пиперидин-1-іл]-фенілметанон
(4-фторфеніл)-[3-(3-феніл-[1,2,4]оксадіазол-5-
іл)-пиперидин-1-іл]-метанон
(3-фторфеніл)-[3-(3-феніл-[1,2,4]оксадіазол-5-
іл)-пиперидин-1-іл]-метанон
(4-фторфеніл)-{3-[3-(3-фторфеніл)-
[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл]-метанон
(3-фторфеніл)-{3-[3-(3-фторфеніл)-
[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл]-метанон
(4-фторфеніл)-{3-[3-(4-фторфеніл)-
[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл]-метанон
(3-фторфеніл)-{3-[3-(4-фторфеніл)-
[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл]-метанон
(R)-(4-фторфеніл)-{3-[3-(4-фторфеніл)-
[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл]-метанон
{(S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-
пиперидин-1-іл]-[2-фенілтіазол-4-іл]-метанон
{(S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-
іл]-пиперидин-1-іл]-[2-метил-6-
трифторметилпиперидин-3-іл]-метанон
{(S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-
пиперидин-1-іл]-[1,2,3]тіадиазол-4-ілметанон
бензотіазол-2-іл-{(S)-3-[3-(4-фторфеніл)-
[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл]-метанон
{(S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-
пиперидин-1-іл]-[5-метилизоксазол-3-іл]-метанон
(1,5-диметил-1Н-піразол-3-іл)-{(S)-3-[3-(4-
фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-
іл]-метанон
{(S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-
пиперидин-1-іл]-[4-трифторметилфеніл]-метанон
4-{(S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-
іл]-пиперидин-1-іл]-карбоніл}-бензонитрил
{(S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-
пиперидин-1-іл]-ізоксазол-5-ілметанон
(3-хлор-4-фторфеніл)-{(S)-3-[3-(4-фторфеніл)-
[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл]-метанон
{(S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-
пиперидин-1-іл]-[2-феніл-2Н-піразол-3-іл]-
метанон
{(S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-
пиперидин-1-іл]-[5-метил-2-феніл-2Н-
[1,2,3]тіадиазол-4-іл]-метанон
(4-фтор-3-метилфеніл)-{(S)-3-[3-(4-
фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-
іл]-метанон
{(S)-3-[3-(4-фторфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-
пиперидин-1-іл]-[3-метилтіофен-2-іл]-метанон
{(S)-3-[3-(4-фторфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-
пиперидин-1-іл]-[1-метил-1Н-піррол-2-іл]-метанон

{(S)-3-[3-(4-фторфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-
пиперидин-1-іл]-тіадиазол-2-ілметанон
{(S)-3-[3-(4-фторфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-
пиперидин-1-іл]-[4-метилтіадиазол-5-іл]-метанон
{(S)-3-[3-(4-фторфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-
пиперидин-1-іл]-[6-морфолін-4-ілпиперидин-3-іл]-
метанон
{(S)-3-[3-(4-фторфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-
пиперидин-1-іл]-[1Н-індол-5-іл]-метанон
2-(4-фторфеніл)-1-{(S)-3-[3-(4-фторфеніл)-
1,2,4-оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл]-етанон
3-(4-фторфеніл)-1-{(S)-3-[3-(4-фторфеніл)-
1,2,4-оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл]-пропан-1-он
{(S)-3-[3-(4-фторфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-
пиперидин-1-іл]-ізохінолін-3-ілметанон
{(S)-3-[3-(4-фторфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-
пиперидин-1-іл]-хіноксалін-6-ілметанон
{(S)-3-[3-(4-фторфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-
пиперидин-1-іл]-бензоімідазол-6-ілметанон
(4-фторфеніл)-[(S)-3-(3-нафт-1-іл-
[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-пиперидин-1-іл]-метанон
{(S)-3-[3-(2,6-дифторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-
5-іл]-пиперидин-1-іл]-[4-фторфеніл]-метанон
(4-фторфеніл)-{(S)-3-[3-(2-метоксифеніл)-
[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл]-метанон
(4-фторфеніл)-[(S)-3-(3-нафт-2-іл-
[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-пиперидин-1-іл]-метанон
(4-фторфеніл)-{3-[3-(4-фторфеніл)-
[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-4-метилпиперазин-1-іл]-
метанон
(E)-3-(4-фторфеніл)-1-{(S)-3-[3-(4-фторфеніл)-
[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл]-пропенон
1-{(S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-
5-іл]-пиперидин-1-іл]-карбоніл}-пиперидин-1-іл]-
етанон
{(S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-
пиперидин-1-іл]-[4-імідазол-1-ілфеніл]-метанон
(4-фторфеніл)-{(S)-3-[3-(4-нітрофеніл)-
[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл]-метанон
(3,4-дифторфеніл)-{(S)-3-[3-(4-нітрофеніл)-
[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл]-метанон.
З метою однозначності, варто розуміти, що в
даному описі «(C₁-C₆)» позначає вуглецеву групу,
що містить 1, 2, 3, 4, 5 або 6 атомів вуглецю. «(C₀-
C₆)» позначає вуглецеву групу, що містить 0, 1, 2,
3, 4, 5 або 6 атомів вуглецю.
У даному описі «С» позначає атом вуглецю.
У наведеному вище визначенні термін «(C₁-
C₆)алкіл» охоплює такі групи, як метил, етил, про-
пил, ізо-пропил, бутіл, ізо-бутіл, втор-бутіл, трет-
бутіл, пентил, ізо-пентил, нео-пентил, трет-
пентил, гексил або подібні їм.
Термін «(C₂-C₆) алкенил» охоплює такі групи,
як етенил, 1-пропенил, алил, ізо-пропенил, 1-
бутенил, 3-бутенил, 4-пентенил і подібні їм.
Термін «(C₂-C₆)алкиніл» охоплює такі групи,
як етиніл, пропініл, бутинил, пентинил і подібні
їм.
Термін «Галоген» охоплює такі атоми, як
фтор, хлор, бром і йод.
Термін «Циклоалкіл» відноситься до, можливо,
заміщеного карбоциклу, що не містить гетероато-
мів, включаючи моно-, бі- і трициклічні насичені
карбоцикли, а також системи з конденсованими
кільцями. Зазначені системи з конденсованими

кільцями можуть включати повністю або частково ненасичені кільця, такі як бензольне кільце, з утворенням систем з конденсованими кільцями, таких як карбоцикли, конденсовані з бензольним кільцем. Циклоалкіл охоплює такі системи з конденсованими кільцями, як спиро-конденсовані кільцеві системи. Приклади циклоалкілів включають циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, декагідронафталін, адамантан, індан, флуорен, 1,2,3,4-тетрагідронафталін, і подібні.

Термін «Гетероциклоалкіл» відноситься до, можливо, заміщеного карбоциклу, що містить, щонайменше, один гетероатом, обраний незалежно серед O, N, S. Цей термін охоплює моно-, бі- і трициклічні насичені карбоцикли, а також системи з конденсованими кільцями. Зазначені системи з конденсованими кільцями можуть містити одне повністю або частково ненасичене кільце, таке як бензольне кільце, з утворенням систем з конденсованими кільцями, такими як карбоцикли, конденсовані з бензольним кільцем. Приклади гетероциклоалкілів включають пиперидин, пиперазин, морфолін, тетрагідротиофен, індолин, ізохінолін і подібні їм.

Термін «Арил» включає (C₆-C₁₀)арильну групу, таку як феніл, 1-нафтил, 2-нафтил і подібні їм.

Термін «Арилалкіл» охоплює (C₆-C₁₀)арил-(C₁-C₃)алкільну групу, таку як бензильна група, 1-фенилацетильна група, 2-фенилацетильна група, 1-фенілпропильна група, 2-фенілпропильна група, 3-фенілпропильна група, 1-нафтилметильна група, 2-нафтилметильна група й подібні їм.

Термін «Гетероарил» охоплює 5-10-членну гетероциклічну групу, що містить від 1 до 4 гетероатомів, обраних серед кисню, азоту або сірки, з утворенням такого кільця, як фурил (фуранове кільце), бензофуранил (бензофуранове кільце), тиенил (тиофенове кільце), бензотиенил (бензотиофенове кільце), піролил (пірольове кільце) імідазол (імідазольне кільце), піразол (піразольне кільце), тiazол (tiazольне кільце), ізотiazол (ізотiazольне кільце), триазол (триазольне кільце), тетразол (тетразольне кільце), пиридил (пиридинове кільце), пиразинил (пиразинове кільце), пиримидил (пиримидинове кільце), пиридазил (пиридазинове кільце), індолил (індольне кільце), ізоіндолил (ізоіндольне кільце), бензоімідазол (бензоімідазольне кільце), пуридил (пуринове кільце), хінолил (хінолінове кільце), фталазинил (фталазинове кільце), нафтиридинил (нафтиридинове кільце), хіноксалинил (хіноксалинове кільце), цинолил (цинолінове кільце), птеридинил (птеридинове кільце), оксазол (оксазоль-

не кільце), ізоксазол (ізоксазольне кільце), бензоксазол (бензоксазольне кільце), бензотiazол (бензотiazольне кільце), фуразанил (фуразанове кільце) і подібні їм.

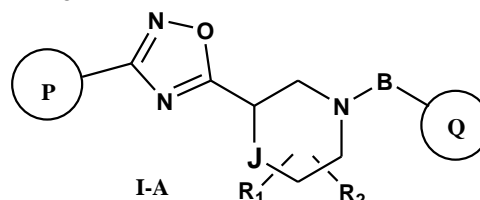
Термін «Гетероарилалкіл» охоплює гетероарил-(C₁-C₃)алкільну групу, причому приклади гетероарилу аналогічні вище наведеним у визначенні, такі як 2-фурилметильна група, 3-фурилметильна група, 2-тиенилметильна група, 3-тиенилметильна група, 1-імідазолілметильна група, 2-імідазолілметильна група, 2-тиазолілметильна група, 2-пиридилметильна група, 3-пиридилметильна група, 1-хінолилметильна група або подібні.

Термін «Сольват» відноситься до комплексу непостійної стехіометрії, утвореному розчиною речовиною (наприклад, сполуком формули I) і розчинником. Розчинник являє собою фармацевтично прийнятний розчинник, переважно, такий як вода; зазначений розчинник не повинен впливати на біологічну активність розчиною речовини.

Вираження «Можливо» означає, що описана після нього подія(ї) можуть відбуватися або не відбуватися, і охоплює обидва випадки, коли подія(ї) відбувається, і коли подія(ї) не відбувається.

Термін «заміщений» відноситься до заміщення зазначеним замісником або замісниками, множинні ступені заміщення припустимі, якщо не визначено інакше.

Переважні сполуки згідно із даним винаходом являють собою сполуки формули I-A, наведеної нижче

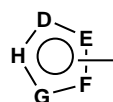
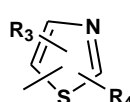
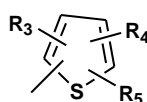
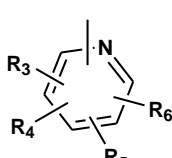
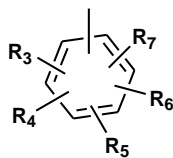


або фармацевтично прийнятні солі, гідрати або сольвати зазначених сполук,

де:

R₁ й R₂ незалежно один від одного являють собою водень, -(C₁-C₆)алкіл, -(C₂-C₆)алкенил, -(C₂-C₆)алкініл, арилалкіл, гетероарилалкіл, гідроксил, аміногрупу, аміноалкіл, гідроксиалкіл, -(C₁-C₆)алкоксил, або R₁ й R₂ разом можуть утворювати (C₃-C₇)циклоалкільне кільце, карбонільний зв'язок C=O або вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок;

P й Q незалежно один від одного являють собою циклоалкільну, гетероциклоалкільну, арильну або гетероарильну групу формули



R₃, R₄, R₅, R₆, і R₇ незалежно один від одного являють собою наступні замісники: водень, галоген, -NO₂, -(C₁-C₆)алкіл, -(C₃-C₆)циклоалкіл, -(C₃-C₇)циклоалкілалкіл, -(C₂-C₆)алкенил, -(C₂-

C₆)алкініл, галоген-(C₁-C₆)алкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, арилалкіл, арил, -OR₈, -NR₈R₉, -C(=NR₁₀)NR₈R₉, -NR₈COR₉, NR₈CO₂R₉, NR₈SO₂R₉, -NR₁₀CO NR₈R₉, -SR₈, -S(=O)R₈, -S(=O)₂R₈, -

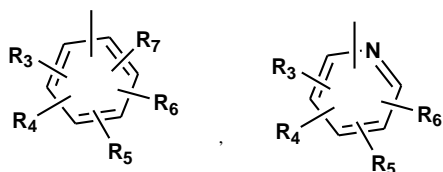
$S(=O)_2NR_8R_9$, $-C(=O)R_8$, $-C(=O)-O-R_8$, $-C(=O)NR_8R_9$, $-C(=NR_8)R_9$, або $C(=NOR_8)R_9$; при цьому, можливо, два замісники разом з атомами, що перебувають між ними, утворюють біциклічне гетероциклоалкільне, арильне або гетероарильне кільце; причому кожне кільце, можливо, додатково несе заміщення 1-5 групами, кожна з яких незалежно являє собою: галоген, $-CN$, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-O-(C_0-C_6)$ алкіл, $-O-(C_3-C_7)$ циклоалкілалкіл, $-O(арил)$, $O(гетероарил)$, $-O-(C_1-C_3)$ алкіларил, $-O-(C_1-C_3)$ алкілгетероарил, $-N((C_0-C_6)алкіл)((C_0-C_3)алкіларил)$ або $-N((C_0-C_6)алкіл)((C_0-C_3)алкілгетероарил)$;

R_8 , R_9 , R_{10} незалежно один від одного являють собою: водень, (C_1-C_6) алкіл, (C_3-C_6) циклоалкіл, (C_3-C_7) циклоалкілалкіл, (C_2-C_6) алкенил, (C_2-C_6) алкініл, галоген- (C_1-C_6) алкіл, гетероциклоалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, арилалкіл або арил; кожна з яких, можливо, несе заміщення 1-5 групами, кожна з яких незалежно являє собою: галоген, $-CN$, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-O-(C_0-C_6)$ алкіл, $-O-(C_3-C_7)$ циклоалкілалкіл, $-O(арил)$, $-O(гетероарил)$, $-N((C_0-C_6)алкіл)_2$, $-N((C_0-C_6)алкіл)((C_3-C_7)циклоалкіл)$ або $-N((C_0-C_6)алкіл)(арил)$;

D , E , F , G й H незалежно один від одного являють собою $-C(R_3)=$, $-C(R_3)=C(R_4)-$, $-C(=O)-$, $-C(=S)-$, $-O-$, $-N=$, $-N(R_3)-$ або $-S-$;

V являє собою одинарний зв'язок, $-C(=O)-(C_0-C_2)алкіл-$, $-C(=O)-(C_2-C_6)алкенил-$, $-C(=O)-(C_2-C_6)алкініл-$, $-C(=O)-O-$, $-C(=O)NR_8-(C_0-C_2)алкіл-$, $-C(=NR_8)NR_9-S(=O)-(C_0-C_2)алкіл-$, $-S(=O)_2-(C_0-C_2)алкіл-$, $-S(=O)_2NR_8-(C_0-C_2)алкіл-$, $C(=NR_8)-(C_0-C_2)алкіл-$, $-C(=NOR_8)-(C_0-C_2)алкіл-$ або $-C(=NOR_8)NR_9-(C_0-C_2)алкіл-$;

R_8 й R_9 , незалежно один від одного являють



R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , і R_7 незалежно один від одного являють собою: водень, галоген, $-NO_2$, $-(C_1-C_6)алкіл$, $-(C_3-C_6)циклоалкіл$, $-(C_3-C_7)циклоалкілалкіл$, $-(C_2-C_6)алкенил$, $-(C_2-C_6)алкініл$, галоген- $(C_1-C_6)алкіл$, гетероарил, гетероарилалкіл, арилалкіл, арил, $-OR_8$, $-NR_8R_9$, $-C(=NR_8)NR_9$, $-NR_8COR_9$, $NR_8CO_2R_9$, $NR_8SO_2R_9$, $-NR_{10}CO$ NR_8R_9 , $-SR_8$, $-S(=O)R_8$, $-S(=O)_2R_8$, $-S(=O)_2NR_8R_9$, $-C(=O)R_8$, $-C(=O)-O-R_8$, $-C(=O)NR_8R_9$, $-C(=NR_8)R_9$, або $-C(=NOR_8)R_9$; при цьому, можливо, два замісники разом з атомами, що перебувають між ними, утворюють біциклічне гетероциклоалкільне, арильне або гетероарильне кільце; причому кожне кільце, можливо, додатково несе заміщення 1-5 групами, кожна з яких незалежно являє собою: галоген, $-CN$, $-(C_1-C_6)алкіл$, $-O-(C_0-C_6)алкіл$, $-O-(C_3-C_7)циклоалкілалкіл$, $-O(арил)$, $O(гетероарил)$, $-O-(C_1-C_3)алкіларил$, $-O-(C_1-C_3)алкілгетероарил$, $-N((C_0-C_6)алкіл)((C_0-C_3)алкіларил)$ або $-N((C_0-C_6)алкіл)((C_0-C_3)алкілгетероарил)$;

R_8 , R_9 , R_{10} незалежно один від одного являють собою: водень, $(C_1-C_6)алкіл$, $(C_3-C_6)циклоалкіл$,

собою визначені вище групи;

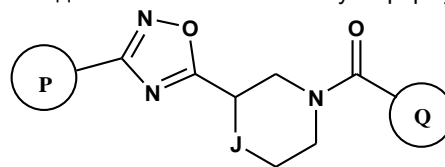
J являє собою одинарний зв'язок, $-C(R_{11})(R_{12})$, $-O-$, $-N(R_{11})-$ або $-S-$;

R_{11} , R_{12} незалежно один від одного являють собою водень, $-(C_1-C_6)алкіл$, $-(C_3-C_6)циклоалкіл$, $-(C_3-C_7)циклоалкілалкіл$, $-(C_2-C_6)алкенил$, $-(C_2-C_6)алкініл$, галоген- $(C_1-C_6)алкіл$, гетероарил, гетероарилалкіл, арилалкіл або арил; кожен з яких, можливо, несе заміщення 1-5 замісниками, кожен з яких незалежно являє собою: галоген, $-CN$, $-(C_1-C_6)алкіл$, $-O-(C_0-C_6)алкіл$, $-O-(C_3-C_7)циклоалкілалкіл$, $-O(арил)$, $-O(гетероарил)$, $-N((C_0-C_6)алкіл)((C_0-C_6)алкіл)$, $-N((C_0-C_6)алкіл)((C_3-C_7)циклоалкіл)$ або $-N((C_0-C_6)алкіл)(арил)$;

Будь-який N може являти собою N -оксид;

Даний винахід охоплює обидва можливих стереоізомери, а також включає як рацемічні сполуки, так й індивідуальні енантіомери.

Більше переважні сполуки згідно із даним винаходом являють собою сполуки формули I-B

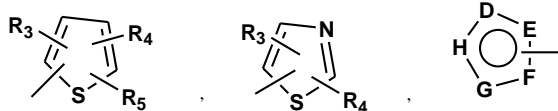


I-B

або фармацевтично прийнятні солі, гідрати або сольвати зазначених сполук,

де:

P й Q незалежно один від одного представляють: циклоалкілну, гетероциклоалкілну, арильну або гетероарильну групу формули



$(C_3-C_7)циклоалкілалкіл$, $(C_2-C_6)алкенил$, $(C_2-C_6)алкініл$, галоген- $(C_1-C_6)алкіл$, гетероциклоалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, арилалкіл або арил; кожен з яких, можливо, заміщений 1-5 незалежними замісниками: галоген, $-CN$, $-(C_1-C_6)алкіл$, $-O-(C_0-C_6)алкіл$, $-O-(C_3-C_7)циклоалкілалкіл$, $-O(арил)$, $-O(гетероарил)$, $-N((C_0-C_6)алкіл)_2$, $-N((C_0-C_6)алкіл)((C_3-C_7)циклоалкіл)$ або $-N((C_0-C_6)алкіл)(арил)$;

D , E , F , G й H незалежно один від одного являють собою $-C(R_3)=$, $-C(R_3)=C(R_4)-$, $-C(=O)-$, $-C(=S)-$, $-O-$, $-N=$, $-N(R_3)-$ або $-S-$;

J являє собою одинарний зв'язок, $-C(R_{11})(R_{12})$, $-O-$, $-N(R_{11})-$ або $-S-$;

R_{11} , R_{12} незалежно один від одного являють собою водень, $-(C_1-C_6)алкіл$, $-(C_3-C_6)циклоалкіл$, $-(C_3-C_7)циклоалкілалкіл$, $-(C_2-C_6)алкенил$, $-(C_2-C_6)алкініл$, галоген- $(C_1-C_6)алкіл$, гетероарил, гетероарилалкіл, арилалкіл або арил; кожен з яких, можливо, додатково несе заміщення 1-5 групами, кожна з яких незалежно являє собою: галоген, $-CN$, $-(C_1-C_6)алкіл$, $-O-(C_0-C_6)алкіл$, $-O-(C_3-C_7)циклоалкілалкіл$, $-O(арил)$, $-O(гетероарил)$, $-$

N((C₀-C₆)алкіл)((C₀-C₆)алкіл),-N((C₀-C₆)алкіл)((C₃-C₇)циклоалкіл) або -N((C₀-C₆)алкіл)(арил);
 будь-який N може являти собою N-оксид;
 даний винахід охоплює обидва можливих стереоізомери, а також як їх рацемічні сполуки, і індивідуальні енантіомери.
 Особливо переважними сполуками є:
 (4-фторфеніл)-5-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-3,6-дигідро-2H-пиридин-1-іл]-метанон
 (4-фторфеніл)-2-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-ілметил]-пиролідин-1-іл]-метанон
 2-фтор-5-((S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-карбонил)-бензонитрил
 (S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл]-(3-метилізоксазол-4-іл)-метанон
 (S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл]-(5-метилізоксазол-4-іл)-метанон
 ((S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл]-(3-феноксиметилфеніл)-метанон
 ((S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл]-(тетрагідротиопиран-4-іл)-метанон
 (5-фторіндан-1-іл)-((S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл]-метанон
 ((S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл]-(тетрагідропиран-4-іл)-метанон
 циклогексил-((S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл]-метанон
 (3-бензоилфеніл)-((S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл]-метанон
 ((S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл]-(2,4,6-трифторфеніл)-метанон
 ((S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл]-(4-метил-[1,2,3]тиадиазол-5-іл)-метанон
 ((S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл]-(2-фторпиридин-3-іл)-метанон
 ((S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл]-пиридин-2-ілметанона гідрохлорид
 ((S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл]-(2-метилпиридин-3-іл)-метанон
 ((S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл]-(1,2,5-триметил-1H-пирол-3-іл)-метанон
 (2,4-диметилтиазол-5-іл)-((S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл]-метанон
 ((S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл]-о-толилметанон
 (2-етилфеніл)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл]-метанон
 (1,5-диметил-1H-піразол-4-іл)-((S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл]-метанон
 ((S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл]-фуран-3-ілметанон
 (2,5-диметилфуран-3-іл)-((S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл]-метанон
 ((S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл]-(2-метилфуран-3-іл)-метанон
 (S)-(2,3-дигідробензо[1,4]диоксин-5-іл)-3-[3-(4-

фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл]-метанон
 (S)-(4-фтор-3-метоксифеніл)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл]-метанон
 (S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл]-(3-метилпиридин-4-іл)-метанон
 (S)-(2-бромтиофен-3-іл)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл]-метанон
 (S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл]-(6-фторпиридин-3-іл)-метанон
 (S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл]-(3-метилфуран-2-іл)-метанон
 ((S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл]-(3-метокситиофен-2-іл)-метанон
 (4-фтор-2-метилфеніл)-((S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл]-метанон
 (4-фторфеніл)-((S)-3-[3-(6-метилпиридин-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл]-метанон
 (4-фторфеніл)-((S)-3-[3-(5-метилфуран-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл]-метанон
 (4-фторфеніл)-((S)-3-(3-фуран-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-пиперидин-1-іл]-метанон
 ((S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл]-(2-метилтиофен-3-іл)-метанон
 (4-фторфеніл)-((S)-3-(3-тиофен-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-пиперидин-1-іл]-метанон
 (4-фторфеніл)-((S)-3-(3-тиофен-3-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-пиперидин-1-іл]-метанон
 (4-фторфеніл)-((S)-3-[3-(1-метил-1H-пирол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл]-метанон
 (4-фторфеніл)-((S)-3-[3-(3-метилпиридин-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл]-метанон
 ((S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл]-(3-трифторметил-1H-піразол-4-іл)-метанон
 (4-фтор-2-метиламинофеніл)-((S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл]-метанон
 ((S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл]-(4-метил-1H-пирол-3-іл)-метанон
 (5-метилізоксазол-4-іл)-((S)-3-(3-тиофен-3-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-пиперидин-1-іл]-метанон
 (3,4-дифторфеніл)-((S)-3-(3-тиофен-3-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-пиперидин-1-іл]-метанон
 (5-етилізоксазол-4-іл)-((S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл]-метанон
 ((S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл]-(5-метоксиметилізоксазол-4-іл)-метанон
 (4-фторфеніл)-((S)-3-(3-о-толил-1,2,4]оксадіазол-5-іл)-пиперидин-1-іл]-метанон
 ((S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл]-(2-метиламинофеніл)-метанон
 (4-фторфеніл)-((S)-3-(3-тиазол-4-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-пиперидин-1-іл]-метанон
 (3,4-дифторфеніл)-((S)-3-(3-тиазол-4-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-пиперидин-1-іл]-метанон
 (3,4-дифторфеніл)-((S)-3-(3-пиридин-4-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-пиперидин-1-іл]-метанон
 (4-фтор-2-метилфеніл)-((S)-3-(3-пиридин-4-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-пиперидин-1-іл]-метанон
 (3,4-дифторфеніл)-((S)-3-(3-пиридин-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-пиперидин-1-іл]-метанон

(2-бензиламинофеніл)-{(S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл]-метанон

(5-метилізоксазол-4-іл)-{(S)-3-[3-феніл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл]-метанон

(4-фторфеніл)-{(S)-3-[3-піразин-2-іл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл]-метанон

{(S)-3-[3-(4-диметиламинофеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл]-(4-фторфеніл)-метанон

(2,4-дифторфеніл)-{(S)-3-[3-феніл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл]-метанон

(2,4-дифторфеніл)-{(S)-3-[3-(2-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл]-метанон

{(S)-3-[3-(2-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл]-(5-метилізоксазол-4-іл)-метанон

(6-фторпиперидин-3-іл)-{(S)-3-[3-феніл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл]-метанон

(4-фтор-2-метилфеніл)-{(S)-3-[3-феніл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл]-метанон

{(S)-3-[3-(2-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл]-(6-фторпиперидин-3-іл)-метанон

{(S)-3-[3-(2,4-дифторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл]-(5-метилізоксазол-4-іл)-метанон

{(S)-3-[3-(2,4-дифторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл]-(6-фторпиперидин-3-іл)-метанон

{(S)-3-[3-(2,4-дифторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл]-(4-фтор-2-метилфеніл)-метанон

(3,4-дифторфеніл)-{(S)-3-[3-(2,4-дифторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл]-метанон

(2,4-дифторфеніл)-{(S)-3-[3-(2,4-дифторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл]-метанон

(2,4-дифторфеніл)-{(S)-3-[3-піридин-2-іл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл]-метанон

(4-фтор-2-метилфеніл)-{(S)-3-[3-(2-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл]-метанон

(4-фторфеніл)-{(S)-3-[3-(2-метилтиазол-5-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл]-метанон

(6-фторпиперидин-3-іл)-{(S)-3-[3-(2-метилтиазол-5-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл]-метанон

(2,4-дифторфеніл)-{(S)-3-[3-(2-метилтиазол-5-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл]-метанон

(3,4-дифторфеніл)-{(S)-3-[3-(2-метилтиазол-5-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл]-метанон

{(S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл]-(4-трифторметоксифеніл)-метанон

{(S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл]-(2-фторпиперидин-4-іл)-метанон

{(S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл]-(3-фторпиперидин-4-іл)-метанон

Даний винахід відноситься до фармацевтично прийнятних солей, утворених приєднанням кислот до сполук формули I або до фармацевтично прийнятних носіїв або розріджувачів.

Даний винахід відноситься до способу лікування або запобігання стану в ссавця, включаючи людину, лікування або запобігання якого здійснюють або полегшують за допомогою нейромодуляторної дії алостеричних модуляторів mGluR5 і зок-

рема позитивних алостеричних модуляторів mGluR5.

Даний винахід відноситься до способу лікування або запобігання різних розладів периферичної й центральної нервової системи, таких толерантність або залежність, тривога, депресія, психіатричне захворювання, таке як психоз, запальна або нейропатична біль, погіршення пам'яті, хвороба Альцгеймера, ішемія, зловживання й схильність до наркотиків, як визначено в прикладеній формулi винаходу.

Даний винахід відноситься до фармацевтичних композицій, які забезпечують від приблизно 0,01 до 1000мг активного компонента на окрему дозу. Зазначені композиції можна вводити будь-яким підходящим способом. Наприклад, орально у формі капсул або таблеток, парентерально у формі розчинів для ін'єкцій, поверхово у формі мазей або лосьонів, через очі у формі очної примочки, ректально у формі супозиторіїв.

Фармацевтичні композиції згідно із даним винаходом можна виготовити загальноприйнятими в цій області способами; тип застосовуваних фармацевтичних композицій може залежати від обраного способу введення. Загальна добова доза зазвичай перебуває в межах від приблизно 0,05 до 2000мг.

Способи синтезу

Сполуки загальної формули I можна одержати способами, відомими в області органічного синтезу, як це частково описано в нижченаведених схемах синтезу. У всіх описаних нижче схемах варто розуміти, що для чутливих або реакційноздатних груп у разі потреби застосовують захисні групи відповідно до загальних принципів хімії. На захисні групи впливають у відповідності зі стандартними способами органічного синтезу (Green T.W. and Wuts P.G.M. (1991) Protecting Groups in Organic Synthesis, John Wiley et Sons). Зазначені групи видаляють на підходящій стадії синтезу сполуки із застосуванням способів, очевидних для фахівців у даній області. Вибір процесу, як і умов реакції й порядку їхнього виконання, повинен відповідати готуванню сполук формули I.

Сполуки формули I можуть бути представлені у виді суміші енантіомерів, яку можна розділити на індивідуальні чисті R- або S-енантіомери. Якщо, наприклад, бажано одержати конкретний енантіомер сполуки формули I, його можна одержати шляхом асиметричного синтезу, або способом одержання із застосуванням хиральної допоміжної речовини, при цьому розділяють отриману суміш диастереомерів і видаляють допоміжну групу, щоб одержати необхідні енантіомери в очищеному виді. Як варіант, якщо молекула містить основну функціональну групу, таку як аміногрупа, або кислотну функціональну групу, таку як карбоксил, зазначене поділ легко можна здійснити шляхом фракційної кристалізації з різних розчинників солей сполук формули I з оптично активними кислотами або іншими відомими в літературі способами, наприклад, хиральною колоночною хроматографією.

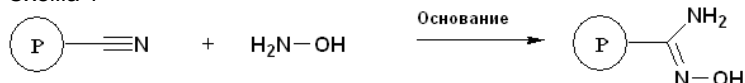
Поділ кінцевого продукту й проміжної або вихідної речовини можна здійснювати будь-яким

підходящим способом, відомим у даній області техніки, як описано Eliel E.L., Wilen S.H. and Mander L.N. (1984) *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley-Interscience.

Безліч гетероциклічних сполук формули I можна одержати, використовуючи широко відомі в даній області синтетичні підходи (Katrizky A.R. and Rees C.W. (1984) *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Pergamon Press).

Продукт реакції можна виділити й очистити, застосовуючи стандартні методики, такі як екстракція, хроматографія, кристалізація, перегонка, тощо.

Схема 1



У свою чергу, проводять реакцію нитрильного похідного (наприклад, 4-фторбензонитрил) з гідроксиламином у нейтральному або лужному середовищі, такий як триетиламин, диізопропілетиламин, карбонат натрію, гідроксид натрію, тощо, у підходящому розчиннику (наприклад, метиловий спирт, етиловий спирт). Реакцію, як правило, проводять при повільному підвищенні температури реакційної суміші від кімнатної температури до температури в діапазоні від 70°C до 80°C включно за час у діапазоні від приблизно 1

Сполуки формули I, у яких W являє собою 3-заміщене пиперидинове кільце, можна одержати відповідно до послідовності синтезу, показаної на Схемах 1-4.

При цьому

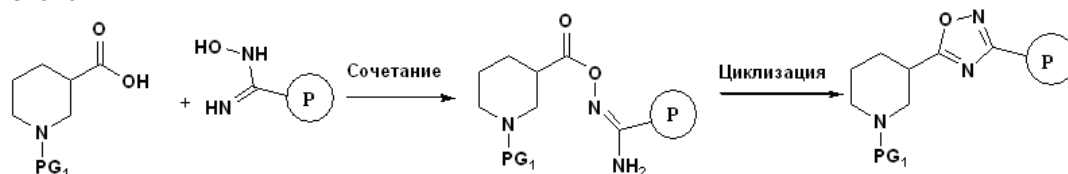
P й Q незалежно один від одного являють собою арил або гетероарил, як описано вище

В являє собою -C(=O)-(C₀-C₂)алкіл-, -S(=O)₂-(C₀-C₂)алкіл-.

речовину амидоксим можна одержати відомими способами органічного синтезу, що частково описує наступна схема синтезу Схема 1.

години до 48 годин включно (див. наприклад, Lucca, George V. De; Kim, Ui T.; Liang, Jing; Cordova, Beverly; Klabe, Ronald M.; et al; J.Med.Chem.; EN; 41; 13; 1998; 2411-2423, Lila, Christine; Gloanec, Philippe; Cadet, Laurence; Herve, Yolande; Fournier, Jean; et al.; Synth.Comm.; EN; 28; 23; 1998; 4419-4430 і див.: Sendzik, Martin; Hui, Hon C.; Tetrahedron Lett.; EN; 44; 2003; 8697-8700 і наведені тут посилання на реакцію в нейтральному середовищі).

Схема 2

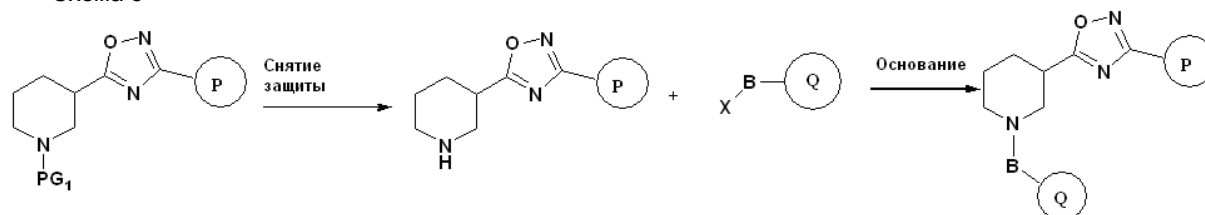


Заміщене похідне амидоксиму (описане на Схемі 1) можна перетворити в похідне ацил-амидоксиму із застосуванням способу, наведеного на Схемі 2. На Схемі 2, PG₁ являє собою амінозахисну групу, таку як трет-бутилоксикарбонил, бензилоксикарбонил, етоксикарбонил, бензил, і тому подібних. Реакцію сполучення можна прискорити за допомогою агентів сполучення, відомих в області органічного синтезу, таких як КДІ (1-(3-диметиламинопропіл)-3-етилкарбодіїмід), ДЦК (N,N'-дициклогексилкарбодіїмід), у присутності підходящої основи, такої як триетиламин, диізопропілетиламин, у підходящому розчиннику (наприклад, тетрагідрофуран, дихлорметан, N,N-диметилформамід, диоксан). Зазвичай в реакційній суміші може також бути присутнім докатолизатор, такий як НОВТ (гідроксибензотриазол), НОАТ (1-гідрокси-7-азабензотриазол). Реак-

цію зазвичай проводять у температурному діапазоні від кімнатної температури до 60°C включно протягом інтервалу часу від приблизно 2 годин до 12 годин, щоб одержати проміжну сполуку ацил-амидоксим. Реакцію циклізації можна викликати термічно в діапазоні температур від приблизно 80°C до приблизно 150°C протягом приблизно 2-18 годин (див. наприклад, Suzuki, Takeshi; Iwaoka, Kiyoshi; Imanishi, Naoki; Nagakura, Yukinori; Miyata, Keiji; et al.; Chem.Pharm.Bull.; EN; 47; 1; 1999; 120-122). Продукт реакції можна виділити й очистити з використанням стандартних методик, таких як екстракція, хроматографія, кристалізація, перегонка, тощо.

Кінцеву стадію можна здійснювати або способом, описаним на Схемі 3, або способом, описаним на Схемі 4.

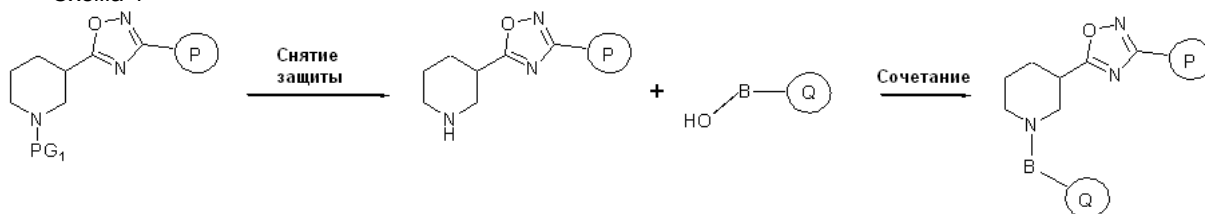
Схема 3



Як показано на Схемі 3, захисні групи PG_1 видаляють із використанням стандартних способів. На Схемі 3, де В визначено вище, являє собою галоген, наприклад, похідне пиперидину, взаємодіє з показаною реакцією арил- або гетероарил-ацилхлоридом з використанням способу, легко зрозумілого фахівцю. Реакцію можна прискорити

за допомогою основи, такої як триетиламин, диізо-пропиламин, пиридин, у підходящому розчиннику (наприклад, тетрагідрофуран, дихлорметан). Реакцію зазвичай проводять при повільному підвищенні температури реакційної суміші від 0°C до кімнатної температури протягом інтервалу часу від приблизно 4 годин до 12 годин.

Схема 4



Як показано на Схемі 4, захисні групи PG_1 видаляють із використанням стандартних способів. Реакцію сполучення можна прискорити за допомогою агентів сполучення, відомих в області органічного синтезу, таких як КДІ (1-(3-диметиламинопропил)-3-етилкарбодіїмід), ДЦК (N,N' -дициклогексилкарбодіїмід), або за допомогою агентів сполучення на полімерному носії, таких як карбодіїмід на полімерному носії (PS-DCC, ex Argonaut Technologies), у присутності підходящої основи, такої як триетиламин, диізо-пропилетиламин, у підходящому розчиннику (наприклад, тетрагідрофуран, дихлорметан, N,N -диметилформамид, диоксан). Зазвичай в реакцій-

ній суміші може також бути присутнім співкаталізатор, такий як НОВТ (гідроксибензотриазол), НОАТ (1-гідрокси-7-азабензотриазол). Реакцію зазвичай проводять при кімнатній температурі протягом інтервалу часу від приблизно 2 годин до 12 годин.

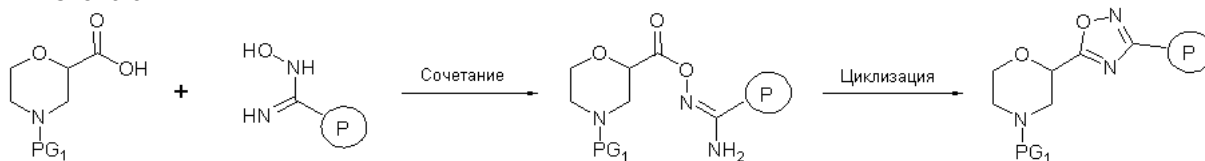
Сполуки формули I, у яких W являє собою 2-заміщене морфолінове кільце, можна одержати відповідно до послідовності синтезу, показаної на Схемах 5-6.

При цьому

Р й Q незалежно один від одного являють собою арил або гетероарил, як описано вище,

В являє собою $-\text{C}(=\text{O})-(\text{C}_0-\text{C}_2)\text{алкіл}-$; $-\text{S}(=\text{O})_2-(\text{C}_0-\text{C}_2)\text{алкіл}-$.

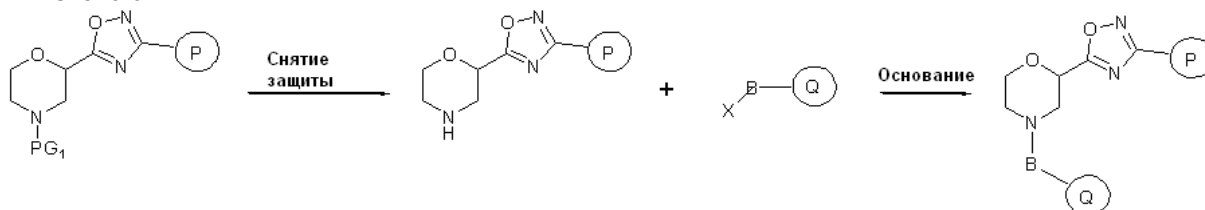
Схема 5



На Схемі 5, заміщене похідне амидоксиму (описане на Схемі 1) можна перетворити в похідне ацил-амидоксиму, шляхом взаємодії з похідним морфоліну, за допомогою процесу, подібного то-

му, що описаний на Схемі 2. Подібним чином, похідне ацил-амидоксиму можна циклізувати у похідне 1,2,4-оксадіазолу відповідно до процесу, описаному на Схемі 2.

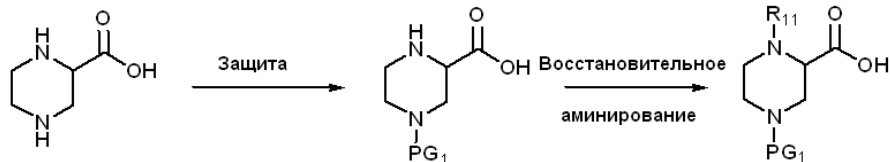
Схема 6



Як показано на Схемі 6, захисні групи PG_1 видаляють із застосуванням стандартних способів. Реакція сполучення, показана на Схемі 6, подібна до реакцій, описаних на Схемах 3 й 4 (при цьому $X=OH$).

Сполуки формули I, у яких W являє собою 2-заміщене пиперазинове кільце, можна одержати

Схема 7



На Схемі 7 пиперазин-2-карбонову кислоту селективно захищають по атому азоту в положенні 4. PG_1 являє собою аміно-захисну групу, таку як т-бутилоксикарбонил, тощо. Зазначену реакцію можна здійснити за допомогою таких реагентів, як 2-(вос-оксимино)-2-фенилацетонитрил, ди-трет-бутилдикарбонат, тощо, у суміші підходящого органічного розчинника (наприклад, диоксан, тетрагідрофуран) з водою. Зазвичай pH реакційної суміші підтримують у діапазоні від 8 до 12, додаючи підходящу основу, таку як гідроксид натрію, гідроксид калію, триетиламин або аналогічну. Реакцію зазвичай проводять при кімнатній температурі протягом інтервалу часу від приблизно 1 години до 4 годин (див. наприклад: Bigge, Christopher F.; Hays, Sheryl J.; Novak, Perry M.; Drummond, James T. et al.; Tetrahedron Letters; 30, 39; 1989; 5193-5196 and WO 2004/022061). Захищене по N^4 похідне пиперазину можна перетворити в похідне пиперазину, що заміщене в положенні 1, використовую-

відповідно до послідовності синтезу, показаної на Схемах 7-9.

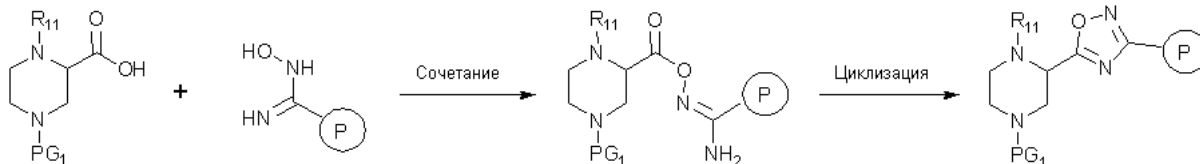
При цьому

R й Q незалежно один від одного являють собою арил або гетероарил, як описано вище

W являє собою $-C(=O)-(C_0-C_2)$ алкіл-, $-S(=O)_2-(C_0-C_2)$ алкіл-.

ючи стандартні умови для відновлювального аминування. R_{11} може являти собою, наприклад, C_1 - C_6 -алкіл, C_3 - C_6 -циклоалкіл, C_3 - C_7 -циклоалкілалкіл, арилалкіл, гетероарилалкіл. Реакцію можна здійснювати шляхом взаємодії захищеного по N^4 похідного пиперазину з альдегідом або кетоном (наприклад, формальдегідом) у присутності підходящого відновлювального агента, такого як триацетоксиборогідрид натрію, ціано-борогідрид натрію, борогідрид натрію, тощо, у підходящому розчиннику, такому як ацетонитрил, тетрагідрофуран, метанол, етанол, 1,2-дихлоретан, тощо. Зазвичай для здійснення реакції необхідне додавання кислоти, щоб понизити pH реакційної суміші до значення pH нижче, ніж приблизно 7, при цьому кислоту додають у міру необхідності, і використовують таку кислоту, як оцтова кислота, соляна кислота або аналогічна сполука. Реакцію зазвичай проводять при кімнатній температурі протягом проміжку часу від приблизно 2 годин до 4 годин.

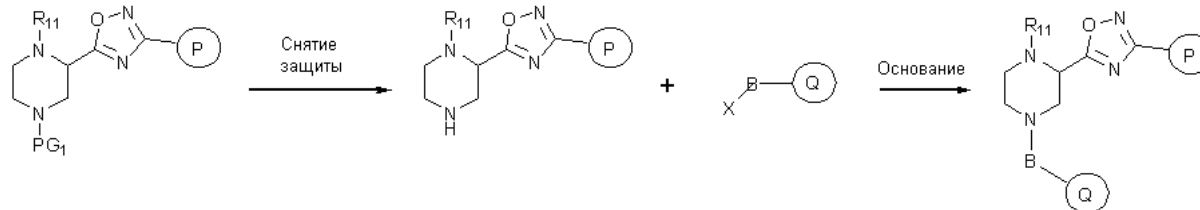
Схема 8



На Схемі 8, заміщене похідне амидо-оксима (описане на Схемі 1) можна перетворити в похідне ацил-амидо-оксиму, шляхом взаємодії з похідним пиперазину (як описано на Схемі 8), за допомогою процесу, подібного до процесу, описаному на

Схемі 2. Подібним образом, похідне ацил-амидо-оксиму можна циклізувати у похідне 1,2,4-оксадіазолу, відповідно до процесу, описаному на Схемі 2.

Схема 9



Як показано на Схемі 9, захисні групи PG_1 видаляють із застосуванням стандартних способів. Реакція сполучення, показана на Схемі 9, подібна до реакцій, описаних на Схемах 3 й 4 (X =галоген,

ОН).

Сполуки формули I, що мають основну природу, можуть утворювати широкий спектр різних фа-

рмацевтично прийнятних солей з різними органічними й неорганічними кислотами. Зазначені солі легко одержати обробкою основних сполук, власне кажучи, еквівалентною кількістю обраної мінеральної або органічної кислоти в підходящому органічному розчиннику, такому як метанол, етанол або ізо-пропанол (див. Stahl P.H., Wermuth C.G., Handbook of Pharmaceuticals Salts, Properties, Selection and Use, Wiley, 2002).

Наступні не обмежувальні приклади призначе-

ні проілюструвати даний винахід. Фізичні дані, наведені для сполук, що служать прикладами, узгодяться із установленою структурою зазначених сполук.

Приклади

Якщо не обговорене інше, всі вихідні речовини отримані від промислових постачальників і використані без подальшого очищення.

Зокрема, наступні скорочення можуть бути використані в прикладах і протягом опису.

г (грами)	кт (кімнатна температура)
мг (міліграми)	MeOH (метанол)
мл (мілілітри)	
μл (мікролітри)	Гц (Герц)
М (молярний)	РХ-МС (Рідинна Хроматографія — Мас-спектрометрія)
МГц (мегагерц)	ВЕРХ (Високо Ефективна Рідинна Хроматографія)
ммоль (мілімолі)	ЯМР (Ядерний Магнітний Резонанс)
мін (хвилини)	¹ H (протон)
AcOEt (етилацетат)	Na ₂ SO ₄ (сульфат натрію)
K ₂ CO ₃ (карбонат калію)	MgSO ₄ (сульфат магнію)
CDCl ₃ (дейтерійований хлороформ)	НОВТ (1-гідроксибензотриазол)
КДІ.НСІ (1-(3-диметиламинопропил)-3-етилкарбодіїмід, гідрохлорид)	RT (час утримання)
EtOH (етиловий спирт)	NaOH (гідроксид натрію)
% (відсоток)	ч (година)
ДХМ (дихлорметан)	HCl (соляна кислота)
DIEA (ди-ізо-пропілетиламин)	n-BuLi (н-бутиллітій)
Т. пл. (температура плавлення)	ТГФ (тетрагідрофуран)

Всі посилання на розчин солі відносяться до насиченого водяного розчину NaCl. Якщо не зазначено інакше, всі температури виражені в °C (градуси Цельсія). Всі реакції проводять в інертній атмосфері при кімнатній температурі, якщо не відзначене інше.

¹H ЯМР спектри записують на приладі Bruker 500МГц або на Bruker 300МГц. Хімічні зрушення виражені в мільйонних частках (м. буд., одиниці δ). Константи взаємодії виражені в герцах (Гц). Структури розщеплення описують видимі мультиплетності й позначені як с (синглет), д (дублет), т (триплет), кв (квадруплет), квінт (квінтуплет), м (мультиплет).

РХ-МС записують у наступних умовах:

Спосіб А) Прилад Waters Alliance 2795 HT Micromass ZQ. Столпчик Waters XTerra MS C18 (50x4,6мм, 2,5μм). Витрата 1мол/хв. Рухлива фаза: фаза А=вода/CH₃CN 95/5+0,05% ТФУК, фаза В=вода/CH₃CN=5/95+0,05% ТФУК. 0-1хв. (А: 95%, В: 5%), 1-4хв. (А: 0%, В: 100%), 4-6хв. (А: 0%, В: 100%), 6-6,1хв. (А: 95%, В: 5%). Т=35°C; УФ-детектирование: Waters Photodiode array 996, 200-400нм.

Спосіб В) Прилад Waters Alliance 2795 HT Micromass ZQ. Столпчик Waters XTerra MS C18 (50x4,6мм, 2,5μм). Витрата 1,2мол/хв. Рухлива фаза: фаза А=вода/CH₃CN 95/5+0,05% ТФУК, фаза В=вода/CH₃CN=5/95+0,05% ТФУК. 0-0,8хв. (А: 95%, В: 5%), 0,8-3,3хв. (А: 0%, В: 100%), 3,3-5хв. (А: 0%, В: 100%), 5-5,1хв. (А: 95%, В: 5%). Т=35°C; УФ-детектирование: Waters Photodiode array 996, 200-400нм.

Спосіб С) Прилад Waters Alliance 2795 HT

Micromass ZQ. Столпчик Waters Symmetry C18 (75x4,6мм, 3,5μм). Витрата 1мол/хв. Рухлива фаза: фаза А=вода/CH₃CN 95/5+0,05% ТФУК, фаза В=вода/CH₃CN=5/95+0,05% ТФУК. 0-0,1хв. (А: 95%, В: 5%), 1-11хв. (А: 0%, В: 100%), 11-12хв. (А: 0%, В: 100%), 12-12,1хв. (А: 95%, В: 5%). Т=35°C; УФ-детектирование: Waters Photodiode array 996, 200-400нм.

Спосіб D) Прилад Waters Alliance 2795 HT Micromass ZQ. Столпчик Waters Symmetry C18 (75x4,6мм, 3,5μм). Витрата 1,5мол/хв. Рухлива фаза: фаза А=вода/CH₃CN 95/5+0,05% ТФУК, фаза В=вода/CH₃CN=5/95+0,05% ТФУК. 0-0,5хв. (А: 95%, В: 5%), 0,5-7хв. (А: 0%, В: 100%), 7-8хв. (А: 0%, В: 100%), 8-8,1хв. (А: 95%, В: 5%). Т=35°C; УФ-детектирование: Waters Photodiode array 996, 200-400нм.

Спосіб E): Pump 515, 2777 Sample Manager, Micromass ZQ Single quadrupole (Waters). Столпчик 2,1*50мм нержавіюча сталь, набита 3,5 μм SunFire RP C-18 (Waters); витрата 0,25мол/хв, коефіцієнт поділу MS: відходи / 1:4; Рухлива фаза: фаза А=вода/ацетонитрил 95/5+0,1% ТФУК, фаза В=вода/ацетонитрил 5/95+0,1% ТФУК. 0-1,0хв. (А: 98%, В: 2%), 1,0-5,0хв. (А: 0%, В: 100%), 5,0-9,0хв. (А: 0%, В: 100%), 9,1-12хв. (А: 98%, В: 2%); УФ-детектирование: довжина хвилі 254 нм; Обсяг за кола: 5μл.

Спосіб F): система ВЕРХ: Waters Acquity, детектор MS: Waters ZQ2000. Столпчик: Acquity UPLC-BEH C18 50x2, ммх1,7μм; витрата 0,4мол/хв; рухлива фаза: фаза А=вода/ацетонитрил 95/5+0,1% ТФУК, фаза В=вода/ацетонитрил 5/95+0,1% ТФУК. 0-0,25хв. (А:

98%, В: 2%), 0,25-4,0хв. (А: 0%, В: 100%), 4,0-5,0хв. (А: 0%, В: 100%), 5,1-6хв. (А: 98%, В: 2%); УФ-детектування: довжина хвилі 254нм.

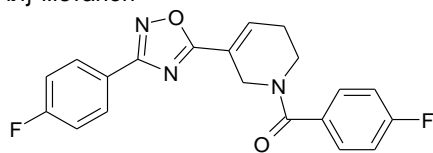
Всі мас-спектри зняті способами електророзпилювальної іонізації (ESI).

За ходом більшості реакцій спостерігали за допомогою тонкошарової хроматографії на 0,25мм пластинках силікагелю Macherey-Nagel (60F-2254), візуалізація за допомогою УФ освітлення. Високошвидкісну колонкову хроматографію (flash chromatography) виконували на силікагелі (220-440 меш, Fluka).

Визначення температури плавлення виконували на приладі Buchi B-540.

Приклад 1

(4-фторфеніл)-{5-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-3,6-дигідро-2Н-пиридин-1-іл]-метанон



1 (А) 5,6-дигідро-2Н-пиридин-1,3-дикарбонової кислоти 1-трет-бутиловий ефір

До розчину гідрохлориду 1,2,5,6-тетрагідропиридин-3-карбонової кислоти (0,6м, 3,66ммоль, ex Asinex) у воді (15мол) і диоксані (15мол) додають 1N NaOH, щоб довести величину р до 11. Потім за один прийом додають ди-трет-бутилкарбонат (0,88м, 4,03ммоль) і залишають реакційну суміш при перемішуванні на всю ніч. Видаляють розчинник при зниженому тиску й висушують отриману коричневу тверду речовину у вакуумній печі при 50°C протягом ночі, а потім використовують на наступній стадії без подальшого очищення.

PX-MC (RT): 6,5хв. (Спосіб С); MC (ES+) дає m/z: 228,0, 128,0.

1 (В) 5-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-3,6-дигідро-2Н-пиридин-1-карбонової кислоти 1-трет-бутиловий ефір

Суміш 5,6-дигідро-2Н-пиридин-1,3-дикарбонової кислоти 1-трет-бутилового ефіру (3,66ммоль), 4-фтор-N-гідроксибензамідину (0,565м, 3,66ммоль), НОВТ (0,495м, 3,66ммоль), КДІ.НCl (1,052м, 5,49ммоль) і сухого триетиламіну (0,77мол, 5,49ммоль) у сухому диоксані (40мол) витримують при перемішуванні й кімнатній температурі протягом уїкенду, в атмосфері азоту. Потім реакційну суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 6 годин і випарюють розчинник при зниженому тиску. Отриманий залишок розбавляють водою (40мол) і етилацетатом (40мол), розділяють фази й промивають органічний шар послідовно водою (40мол, двічі), 1N NaOH (40мол, двічі) і розчином солі. Органічний шар висушують над сульфатом натрію й видаляють розчинник у вакуумі, щоб одержати 1,3г коричневого масла, яке очищають за допомогою високошвидкісної хроматографії (силікагель, елюент: гексан/етилацетат 8:2). Одержують 5-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-3,6-дигідро-2Н-пиридин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір у виді білої твердої речовини (1,0г).

Вихід: 79%; PX-MC (RT): 7,05хв. (Спосіб С); MC (ES+) дає m/z: 345,9, 289,9;

¹H-ЯМР (CDCl₃), δ (м. буд.): 8,10 (дд, 2H); 7,22 (м, 1H); 7,16 (дд, 2H); 4,41 (м, 2H); 3,60 (т, 2H); 2,44 (м, 2H); 1,51 (з, 9H).

1 (С) 5-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-1,2,3,6-тетрагідропиридину гідрохлорид

До розчину 5-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-3,6-дигідро-2Н-пиридин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (0,3м, 0,87ммоль) у дихлорметані (5мол) додають 4мол 4N HCl (диоксановий розчин) при 0°C, дозволяють реакційній суміші нагрітися до кімнатної температури й перемішують протягом 3 годин. Випарюють розчинник при зниженому тиску, щоб одержати цільову сполуку у виді білої твердої речовини (244мг), яку використовують на наступній стадії без подальшого очищення.

Вихід: 100%; PX-MC (RT): 5,0хв. (Спосіб С); MC (ES+) дає m/z: 246,0.

1 (D) (4-фторфеніл)-{5-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-3,6-дигідро-2Н-пиридин-1-іл]-метанон

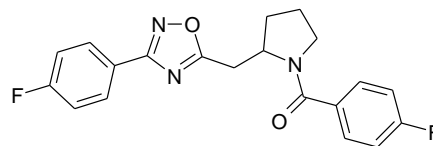
До суспензії 5-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-1,2,3,6-тетрагідропиридину гідрохлориду (244мг, 0,87ммоль) у сухому дихлорметані (10мол), додають по краплях при 0°C триетиламин (256μл, 1,82ммоль) і 4-фторбензоїлхлорид (103μл, 0,87ммоль). Залишають реакційну суміш нагрітися до кімнатної температури й перемішують протягом ночі в атмосфері азоту. Потім розчин обробляють водою (5мол) і розділяють фази. Органічний шар промивають послідовно 1N HCl (10мол, 3 рази), 1N NaOH (10мол, двічі), потім висушують над Na₂SO₄ і випарюють при зниженому тиску. Одержують (4-фторфеніл)-{5-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-3,6-дигідро-2Н-пиридин-1-іл]-метанон у виді жовтої твердої речовини (0,28г).

Вихід: 88%; т. пл.=138-140°C; PX-MC (RT): 7,89хв. (Спосіб Е); MC (ES+) дає m/z: 368,1.

¹H-ЯМР (CDCl₃), δ (м. д.): 8,08 (м, 2H); 7,49 (дд, 2H); 7,26 (м, 1H); 7,16 (дд, 2H); 7,14 (дд, 2H); 4,60 (м, 2H); 3,75 (м, 2H); 2,54 (м, 2H).

Приклад 2

(4-фторфеніл)-{2-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-ілметил]-пиролідин-1-іл]-метанон



2 (А) 2-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-ілметил]-пиролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір

Суміш N-Вос-2-пиролідинуксусної кислоти (0,2м, 0,87ммоль), 4-фтор-N-гідроксибензамідину (0,13м, 0,87ммоль), НОВТ (0,11м, 0,87ммоль), КДІ.НCl (0,25м, 1,31ммоль) і сухого триетиламіну (0,24мол, 1,74ммоль) у сухому диоксані (15мол) витримують при перемішуванні й кімнатній температурі протягом 2 годин в атмосфері азоту. Потім реакційну суміш кип'ятять зі зворотним холодильником

ником протягом ночі, і випарюють розчинник при зниженому тиску. Отриманий залишок розбавляють дихлорметаном (20мол) і обробляють 5% розчином лимонної кислоти (10мол), розділяють фази й промивають органічний шар послідовно 10% розчином NaOH (10мол) і розчином солі. Органічний шар висушують над сульфатом натрію й видаляють розчинник при зниженому тиску, щоб одержати чорновий продукт у виді коричневого масла, яке очищають за допомогою високошвидкісної хроматографії (силікагель, елюент: ДХМ/MeOH 99,9/0,1). Одержують 2-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-ілметил]-пиролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір у виді білої твердої речовини (80мг).

Вихід: 26%; PX-MC (RT): 7,82хв. (Спосіб С); MC (ES+) дає m/z: 348,0, 291,9, 248,0.

¹H-ЯМР (CDCl₃), δ (м. буд.): 8,07 (дд, 2H); 7,16 (дд, 2H); 4,28 (м, 1H); 3,51-3,24 (м, 3H); 3,06 (м, 1H); 2,07 (м, 1H); 1,85 (м, 3H); 1,47 (з, 9H).

2 (B) 3-(4-фторфеніл)-5-пиролідин-2-ілметил-[1,2,4]оксадіазолу гідрохлорид

Розчин 2-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-ілметил]-пиролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (0,08м, 0,23ммоль) в 4N HCl (диоксановий розчин, 4мол) перемішують при кімнатній температурі протягом 4 годин. Розчинник випарюють при зниженому тиску, щоб одержати цільову сполуку у виді білої твердої речовини (65мг), яку використовують на наступній стадії без подальшого очищення.

Вихід: 100%; PX-MC (RT): 6,2хв. (Спосіб С); MC (ES+) дає m/z: 248,0.

2 (C) (4-фторфеніл)-[2-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-ілметил]-пиролідин-1-іл]-метанол

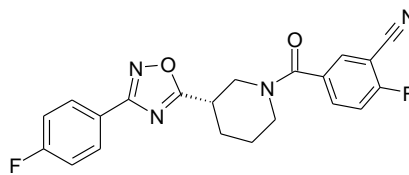
До суспензії 3-(4-фторфеніл)-5-пиролідин-2-ілметил-[1,2,4]оксадіазолу гідрохлориду (65мг, 0,23ммоль) у сухому дихлорметані (4мол) додають по краплях при 0°C триетиламин (80μл, 0,57ммоль) і 4-фторбензоїлхлорид (30μл, 0,25ммоль). Залишають реакційну суміш нагрітисся до кімнатної температури й перемішують протягом 12 годин в атмосфері азоту. Потім розчин обробляють 1N HCl (10мол) і розділяють фази. Органічний шар промивають послідовно 1N розчином NaOH (10мол) і розчином солі (6мол, двічі), потім висушують над Na₂SO₄ і випарюють при зниженому тиску, щоб одержати чорновий продукт у виді твердої речовини, яку очищають шляхом розтирання з диетиловим ефіром/гексаном 1:1. Одержують (4-фторфеніл)-[2-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-ілметил]-пиролідин-1-іл]-метанол у виді білої твердої речовини (0,073г).

Вихід: 86%; т. пл.=158-162°C; PX-MC (RT): 7,68хв. (Спосіб E); MC (ES+) дає m/z: 369,9.

¹H-ЯМР (CDCl₃), δ (м. буд.): 8,09 (дд, 2H); 7,57 (дд, 2H); 7,17 (дд, 2H); 7,09 (дд, 2H); 4,70 (м, 1H); 3,47 (м, 4H); 2,27 (м, 1H); 1,84 (м, 3H).

Приклад 3

2-фтор-5-[(S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-карбонил]-бензонитрил



3 (A) (S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір

Суміш N-гідрокси-4-фторбензамідину (5м, 32,4ммоль), S-1-Вос-пиперидин-3-карбонової кислоти (7,43м, 32,4ммоль), KDI.HCl (9,33м, 48,6ммоль), НОВТ (4,9м, 32,4ммоль) і ТЕА (9мол, 64,8ммоль) у диоксані (60мол) перемішують протягом ночі при кімнатній температурі в атмосфері азоту. Потім реакційну суміш нагрівають при 100°C протягом 2 годин і випарюють розчинник при зниженому тиску. Отриманий залишок розбавляють водою (50мол) і етилацетатом (50мол), розділяють фази й промивають органічний шар 2N розчином Na₂CO₃ (50молх2 рази), висушують над Na₂SO₄. Випарювання розчинника при зниженому тиску дає чорновий продукт у виді твердої речовини, яку очищають за допомогою високошвидкісної хроматографії (силікагель, градієнт елюенту: від петролейний ефір/етилацетат 95:5 до петролейний ефір/етилацетат 9:1).

Одержують (S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір у виді білої твердої речовини (7,3г).

Вихід: 65%. [α]_D²⁰=+70,7° (с=1,01, MeOH).

¹H-ЯМР (CDCl₃), δ (м. буд.): 8,06 (дд, 2H); 7,15 (дд, 2H); 4,26 (м, 1H); 3,95 (м, 1H); 3,54-2,80 (м, 3H); 2,24 (м, 1H); 2,03-1,50 (м, 3H); 1,45 (з, 9H).

3 (B) (S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидину гідрохлорид

До розчину (S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (0,2м, 0,57ммоль) у дихлорметані (5мол), додають при 0°C 4мол 4N HCl (диоксановий розчин), залишають реакційну суміш нагрітисся до кімнатної температури й перемішують протягом 3 годин. Випарюють розчинник при зниженому тиску, щоб одержати цільову сполуку у виді білої твердої речовини (163мг), яку використовують на наступній стадії без подальшого очищення.

Вихід: 100%; PX-MC (RT): 4,9хв. (Спосіб С); MC (ES+) дає m/z: 248,0.

3 (C) 2-фтор-5-[(S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-карбонил]-бензонитрил

Суміш (S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидину гідрохлориду (224мг, 0,79ммоль), 3-ціано-4-фторбензойної кислоти (140мг, 0,87ммоль), НОАТ (162мг, 1,19ммоль), PS-DCC (ex Argonaut Technologies, 1,3м, 1,56ммоль, завантаження=1,2ммоль/г) і ТЕА (0,29мол, 1,98ммоль) у сухому дихлорметані (10мол) витримують при орбітальному перемішуванні (IKA VibraX VXR). Смола відфільтровують і неодноразово промивають дихлорметаном; фільтрат промивають 1N HCl (10молх2 рази), 1N NaOH (10молх2 рази) і розчином солі, потім висушують

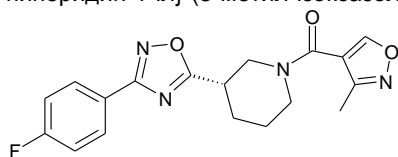
над сульфатом натрію й випарюють при зниженому тиску. Отриманий чорновий продукт очищують за допомогою високошвидкісної хроматографії (силікагель, елюент: ДХМ/MeOH 99,8/0,2) щоб одержати 260мг 2-фтор-5-[(S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-карбонил]-бензонітрилу.

Вихід: 83% (біла тверда речовина); т. пл. 144-146°C; $[\alpha]_D^{20} = +88,4^\circ$ ($c=2,24$, CHCl_3); PX-MC (RT): 7,29хв. (Спосіб С); MC (ES+) дає m/z : 395,0.

^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 373 К), δ (м. буд.): 8,03 (дд, 2H); 7,90 (дд, 1H); 7,80 (ддд, 1H); 7,53 (дд, 1H); 7,35 (дд, 2H); 4,18 (дд уш, 1H); 3,71 (дт, 1H); 3,62 (дд, 1H); 3,50-3,32 (м, 2H); 2,26 (м, 1H); 2,08-1,95 (м, 1H); 1,88-1,76 (м, 1H); 1,76-1,62 (м, 1H).

Приклад 4

(S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл]-(3-метил-ізоксазол-4-іл)-метанон



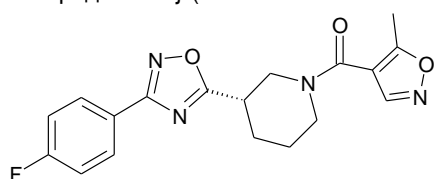
Зазначену сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 3 (С), із застосуванням 3-метилізоксазол-4-карбонової кислоти як переважної кислоти й (S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидину гідрохлориду (отриманого, як описано в Прикладі 3 (В)).

Вихід: 99% (жовта смолиста тверда речовина); $[\alpha]_D^{20} = +86,0^\circ$ ($c=1,37$, CHCl_3); PX-MC (RT): 6,9хв. (Спосіб Е); MC (ES+) дає m/z : 357,0.

^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (м. буд.): 8,46 (з, 1H); 8,06 (дд, 2H); 7,16 (дд, 2H); 4,39 (м, 1H); 3,93 (дт, 1H); 3,65 (дд, 1H); 3,41 (ддд, 1H); 3,24 (ддд, 1H); 2,37 (з, 3H); 2,32 (м, 1H); 2,16-1,87 (м, 2H); 1,76-1,59 (м, 1H).

Приклад 5

(S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл]-(5-метил-ізоксазол-4-іл)-метанон



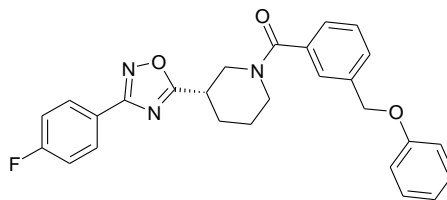
Зазначену сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 3 (С), з використанням 5-метилізоксазол-4-карбонової кислоти як переважної кислоти й (S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидину гідрохлориду (отриманого, як описано в Прикладі 3 (В)).

Вихід: 95% (жовте масло); $[\alpha]_D^{20} = +95,1^\circ$ ($c=1,27$, CHCl_3); PX-MC (RT): 6,91хв. (Спосіб Е); MC (ES+) дає m/z : 357,1.

^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (м. буд.): 8,23 (з, 1H); 8,06 (дд, 2H); 7,16 (дд, 2H); 4,39 (м, 1H); 3,94 (м, 1H); 3,59 (дд, 1H); 3,36 (ддд, 1H); 3,25 (ддд, 1H); 2,54 (з, 3H); 2,34 (м, 1H); 2,16-1,89 (м, 2H); 1,76-1,62 (м, 1H).

Приклад 6

((S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл]-(3-феноксиметилфеніл)-метанон



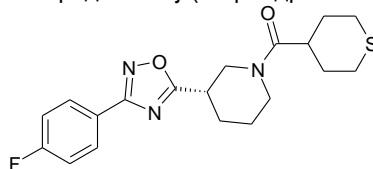
Зазначену сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 3 (С), із застосуванням 3-феноксиметилбензойної кислоти як переважної кислоти й (S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидину гідрохлориду (отриманого, як описано в Прикладі 3 (В)).

Вихід: 40% (безбарвне масло); $[\alpha]_D^{20} = +83,8^\circ$ ($c=0,60$, CHCl_3); PX-MC (RT): 9,24хв. (Спосіб Е); MC (ES+) дає m/z : 458,0.

^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (м. буд.): 8,06 (дд, 2H); 7,48 (м, 2H); 7,42 (дд, 1H); 7,36 (м, 1H); 7,26 (м, 2H); 7,14 (дд, 2H); 6,98-6,90 (м, 3H); 5,09 (з, 2H); 4,43 (м, 1H); 3,99 (м, 1H); 3,43 (дд, 1H); 3,30-3,17 (м, 2H); 2,33 (м, 1H); 2,08-1,82 (м, 2H); 1,76-1,57 (м, 1H).

Приклад 7

((S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл]-(тетрагідротиопиран-4-іл)-метанон



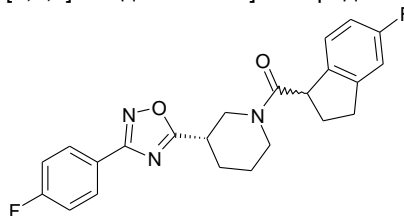
Зазначену сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 3 (С), із застосуванням тетрагідротиопиран-4-карбонової кислоти як переважної кислоти й (S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидину гідрохлориду (отриманого, як описано в Прикладі 3 (В)). Очищення кінцевої сполуки здійснюють за допомогою високошвидкісної хроматографії (силікагель, елюент: гексан/етилацетат 7:3).

Вихід: 46% (біла тверда речовина); т. пл.=139-141°C; $[\alpha]_D^{20} = +81,9^\circ$ ($c=1,12$, CHCl_3); PX-MC (RT): 7,54хв. (Спосіб Е); MC (ES+) дає m/z : 376,0.

^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (м. буд.): 8,07 (дд, 2H); 7,16 (дд, 2H); 3,94 (м, 1H); 3,44 (м уш, 1H); 3,28-3,10 (м, 2H); 2,80-2,56 (м, 5H); 2,30 (м, 1H); 2,10-1,83 (м, 7H); 1,71-1,54 (м, 1H).

Приклад 8

(5-фторіндан-1-іл)-((S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл)-метанон



Суміш

(S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидину гідрохлориду (отриманого, як описано в Прикладі 3 (В)) (122мг, 0,43ммоль), 5-фторіндан-1-карбонової кислоти (78мг, 0,43ммоль), НОВТ (58мг, 0,43ммоль), КДІ.НCl (124мг, 0,64ммоль) і сухого триетиламіну

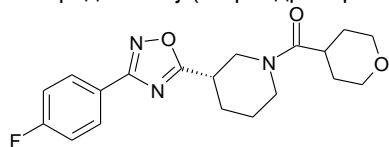
(121μl, 0,86ммоль) у сухому дихлорметані (7мол) витримують із перемішуванням при кімнатній температурі протягом «вихідних» (48+годин), в атмосфері азоту. Розчинник випарюють при зниженому тиску, і отриманий залишок розбавляють 1N HCl (40мол) і етилацетатом (40мол), розділяють фази й промивають органічний шар послідовно 1N HCl (40мол, двічі), 1N NaOH (40мол, двічі) і розчином солі. Органічний шар висушують над сульфатом натрію й видаляють розчинник у вакуумі, щоб одержати залишок, який очищають за допомогою високошвидкісної хроматографії (силікагель, елюент: петролейний ефір/етилацетат 7:3), щоб одержати чисту цільову сполуку (133мг).

Вихід: 75% (жовте масло); PX-MC (RT): 8,12хв. (Спосіб E); MC (ES+) дає m/z: 410,0.

¹H-ЯМР (CDCl₃), δ (м. буд.): 8,05 (м, 2H); 7,35 (дд, 2H); 7,08 (м, 1H); 6,99 (м, 1H); 6,85; (м, 1H); 4,44 (дд, 1H); 4,34 (ддд, 1H); 3,94 (ддд, 1H); 3,68 (дд, 1H); 3,54-3,32 (м, 2H); 3,08-2,85 (м, 2H); 2,45-2,14 (м, 3H); 2,04 (м, 1H); 1,89 (м, 1H); 1,68 (м, 1H).

Приклад 9

{(S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл}-(тетрагідропиран-4-іл)-метанон



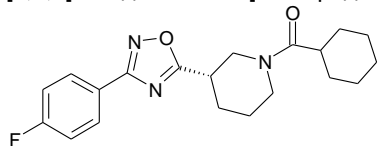
Зазначену сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 3 (C), із застосуванням тетрагідропиран-4-карбонової кислоти як переважної кислоти й (S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидину гідрохлориду (отриманого, як описано в Прикладі 3 (B)). Очищення кінцевої сполуки здійснюють шляхом розтирання з диетиловим ефіром.

Вихід: 66% (біла тверда речовина; т. пл.=98-100°C; [α]_D²⁰=+81,2° (с=1,08, CHCl₃); PX-MC (RT): 6,96хв. (Спосіб E); MC (ES+) дає m/z: 360,13.

¹H-ЯМР (CDCl₃), δ (м. буд.): 8,07 (дд, 2H); 7,16 (дд, 2H); 4,02 (м, 3H); 3,47 (м, 3H); 3,20 (м, 2H); 2,82 (м, 1H); 2,31 (м, 1H); 2,11-1,84 (м, 5H); 1,71-1,54 (м, 3H).

Приклад 10

Циклогексил-{(S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл}-метанон



Зазначену сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 3 (C), із застосуванням циклогексанкарбонової кислоти як переважної кислоти й (S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидину гідрохлориду (отриманого, як описано в Прикладі 3 (B)). Очищення кінцевої сполуки здійснюють шляхом розтирання з диетиловим ефіром.

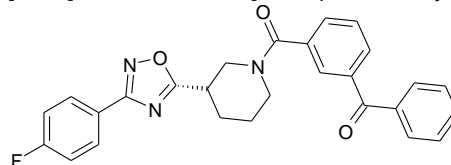
Вихід: 18% (біла тверда речовина); т. пл.=80-85°C; [α]_D²⁰=+82,7° (с=1,13, CHCl₃); PX-MC (RT):

8,13хв. (Спосіб E); MC (ES+) дає m/z: 358,16.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 300МГц), δ (м. буд.): 8,08 (дд, 2H); 7,16 (дд, 2H); 4,03 (м, 1H); 3,45 (м, 1H); 3,22-3,08 (м, 2H); 2,56 (м, 1H); 2,30 (м, 1H); 2,07-1,47 (м, 10H); 1,38-1,21 (м, 4H).

Приклад 11

(3-бензоілфеніл)-{(S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл}-метанон



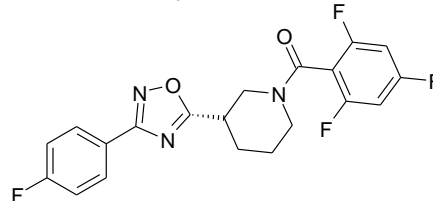
Зазначену сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 3 (C), із застосуванням 3-бензоілбензойної кислоти й (S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидину гідрохлориду (отриманого, як описано в Прикладі 3 (B)). Очищення кінцевої сполуки здійснюють за допомогою високошвидкісної хроматографії (силікагель, елюент: ДХМ/MeOH/NH₄OH 99:1:0,1).

Вихід: 90% (біла тверда речовина); т. пл.=158-163°C; [α]_D²⁰=+84,1° (с=0,94, CHCl₃); PX-MC (RT): 8,01хв. (Спосіб E); MC (ES+) дає m/z: 456,0.

¹H-ЯМР (CDCl₃), δ (м. буд.): 8,04 (м, 2H); 7,88-7,75 (м, 4H); 7,67-7,43 (м, 5H); 7,14 (дд, 2H); 4,42 (м уш, 1H); 3,97 (м уш, 1H); 3,53 (дд, 1H); 3,27 (м, 2H); 2,33 (м, 1H); 2,09-1,85 (м, 2H); 1,68 (м, 1H).

Приклад 12

{(S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл}-(2,4,6-трифторфеніл)-метанон



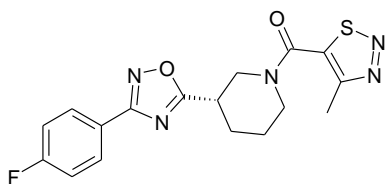
Зазначену сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 3 (C), із застосуванням 2,4,6-трифторбензойної кислоти як переважної кислоти й (S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидину гідрохлориду (отриманого, як описано в Прикладі 3 (B)). Очищення кінцевої сполуки здійснюють за допомогою високошвидкісної хроматографії (силікагель, елюент: ДХМ/MeOH/NH₄OH 99:1:0,1), а потім послідовно одиниць колонкової хроматографії (силікагель, елюент: ДХМ/MeOH/NH₄OH 99,5:0,5:0,05).

Вихід: 9% (біла тверда речовина); т. пл.=125-130°C; [α]_D²⁰=+97,9° (с=1,19, CHCl₃); PX-MC (RT): 7,78хв. (Спосіб E); MC (ES+) дає m/z: 406,0.

¹H-ЯМР (CDCl₃), δ (м. буд.): 8,06 (м, 2H); 7,15 (м, 2H); 6,71 (м, 2H); 4,91 й 3,84 (м, 1H); 4,48 й 3,54 (м, 1H); 3,62-3,11 (м, 3H); 2,36 (м, 1H); 2,12-1,59 (м, 3H).

Приклад 13

{(S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл}-(4-метил-[1,2,3]тиадиазол-5-іл)-метанон



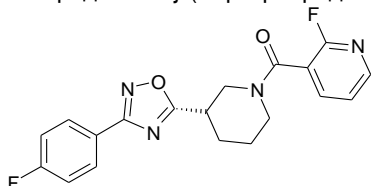
Зазначену сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 3 (С), із застосуванням 4-метил-[1,2,3]тиадиазол-5-карбонової кислоти як переважна кислота й (S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидину гідрохлориду (отриманого, як описано в Прикладі 3 (В)).

Вихід: 90% (жовте масло); $[\alpha]_D^{20} = +103,4^\circ$ ($c=1,15$, CHCl_3); PX-MC (RT): 7,22хв. (Спосіб Е); MC (ES+) дає m/z : 374,0.

^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (м. буд.): 8,06 (дд, 2H); 7,17 (дд, 2H); 4,27 (м, 1H); 3,77 (м, 1H); 3,67 (дд, 1H); 3,39 (м, 1H); 3,27 (м, 1H); 2,73 (с, 3H); 2,33 (м, 1H); 2,17-1,87 (м, 2H); 1,69 (м, 1H).

Приклад 14

{(S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл}-(2-фторпирин-3-іл)-метанон



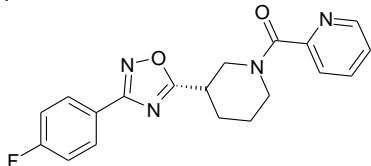
Зазначену сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 3 (С), із застосуванням 2-фторникотинової кислоти як переважної кислоти й (S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидину гідрохлориду (отриманого, як описано в Прикладі 3 (В)). Очищення кінцевого сполуки здійснюють шляхом розтирання з диетиловим ефіром.

Вихід: 67% (біла тверда речовина); т. пл.=110-112°C; $[\alpha]_D^{20} = +108,3^\circ$ ($c=1,0$, CHCl_3); PX-MC (RT): 5,82хв. (Спосіб Б); MC (ES+) дає m/z : 367,0.

^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (м. буд.): 8,54 (м, 1H); 8,06 (м, 2H); 7,47 (м, 1H); 7,15 (м, 3H); 4,78 (м, 1H); 3,88-2,97 (м, 4H); 2,54 (з, 3H); 2,33 (м, 1H); 2,12-1,33 (м, 3H).

Приклад 15

{(S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл}-пирин-2-ілметанона гідрохлорид



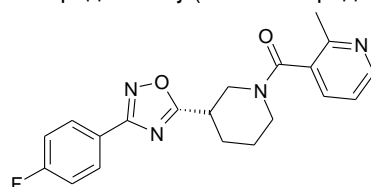
Зазначену сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 3 (С), із застосуванням піколинової кислоти як переважної кислоти й (S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидину гідрохлориду (отриманого, як описано в Прикладі 3 (В)). Очищення кінцевої сполуки здійснюють за допомогою високошвидкісної хроматографії (силікагель, елюент: ДХМ/MeOH/NH₄OH 99:1:0,1).

Вихід: 50% (блідо-жовте масло); $[\alpha]_D^{20} = +124,9^\circ$ ($c=1,05$, CHCl_3); PX-MC (RT): 6,87хв. (Спосіб Е); MC (ES+) дає m/z : 353,0.

^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (м. буд.): 8,58 (д уш, 1H); 8,06 (м, 2H); 7,77 (ддд, 1H); 7,66 (ддд, 1H); 7,32 (м, 1H); 7,14 (дд, 2H); 5,14-3,91 (м уш, 2H); 3,60 (м уш, 1H); 3,38 (м, 1H); 3,25 (м, 1H); 2,38 (м, 1H); 2,10-1,69 (м, 3H).

Приклад 16

{(S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл}-(2-метилпирин-3-іл)-метанон



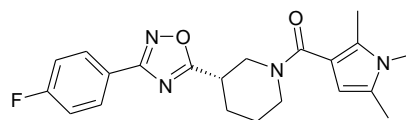
Зазначену сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 3 (С), із застосуванням 2-метилникотинової кислоти як переважної кислоти й (S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидину гідрохлориду (отриманого, як описано в Прикладі 3 (В)).

Вихід: 55% (блідо-жовта тверда речовина); т. пл.=115-116°C; $[\alpha]_D^{20} = +99^\circ$ ($c=0,94$, CHCl_3); PX-MC (RT): 5,82хв. (Спосіб Е); MC (ES+) дає m/z : 367,0.

^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (м. буд.): 8,54 (м, 1H); 8,06 (м, 2H); 7,47 (м, 1H); 7,15 (м, 3H); 4,78 (м, 1H); 3,88-2,97 (м, 4H); 2,54 (з, 3H); 2,33 (м, 1H); 2,12-1,33 (м, 3H).

Приклад 17

{(S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл}-(1,2,5-триметил-1H-пирол-3-іл)-метанон



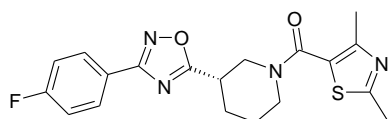
Зазначену сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 3 (С), із застосуванням 1,2,5-триметил-1H-пирол-3-карбонової кислоти як переважної кислоти й (S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидину гідрохлориду (отриманого, як описано в Прикладі 3 (В)). Очищення кінцевої сполуки здійснюють за допомогою високошвидкісної хроматографії (силікагель, градієнт елюенту: від ДХМ/MeOH/NH₄OH 99:1:0,1 до ДХМ/MeOH/NH₄OH 98:2:0,2).

Вихід: 89% (біла тверда речовина); т. пл.=122-126°C; $[\alpha]_D^{20} = +111,9^\circ$ ($c=0,95$, CHCl_3); PX-MC (RT): 7,54хв. (Спосіб Е); MC (ES+) дає m/z : 383,1.

^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (м. буд.): 8,04 (дд, 2H); 7,34 (дд, 2H); 5,79 (кв уш, 1H); 4,33 (м, 1H); 3,92 (м, 1H); 3,50 (дд, 1H); 3,36 (з, 3H); 3,35-3,20 (м, 2H); 2,24 (м, 1H); 2,19 (з, 3H); 2,15 (з, 3H); 1,96 (м, 1H); 1,83 (м, 1H); 1,58 (м, 1H).

Приклад 18

(2,4-диметилтиазол-5-іл)-{(S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл}-метанон



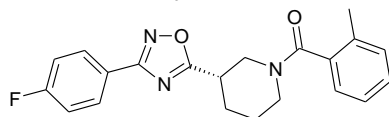
Зазначену сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 3 (С), із застосуванням 2,4-диметилтиазол-5-карбонової кислоти як переважної кислоти й (S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидину гідрохлориду (отриманого, як описано в Прикладі 3 (В)). Очищення кінцевого сполуку здійснюють за допомогою високошвидкісної хроматографії (силікагель, градієнт елюенту: від ДХМ/MeOH/NH₄OH 99:1:0,1 до ДХМ/MeOH/NH₄OH 98:2:0,2).

Вихід: 100% (біло-жовта смолиста тверда речовина); $[\alpha]_D^{20} = +100,6^\circ$ ($c=1,05$, CHCl₃); PX-MC (RT): 7,08хв. (Спосіб Е); MC (ES+) дає m/z: 387,0.

¹H-ЯМР (CDCl₃), δ (м. буд.): 8,04 (дд, 2H); 7,37 (дд, 2H); 4,19 (дд, 1H); 3,72 (м, 1H); 3,68 (дд, 1H); 3,46-3,34 (м, 2H); 2,61 (з, 3H); 2,28 (з, 3H); 2,22 (м, 1H); 2,01 (м, 1H); 1,84 (м, 1H); 1,63 (м, 1H).

Приклад 19

((S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл)-о-толилметанон



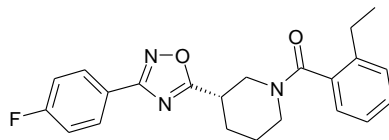
Зазначену сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 3 (С), із застосуванням 2-метилбензойної кислоти як переважної кислоти й (S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидину гідрохлориду (отриманого, як описано в Прикладі 3 (В)). Очищення кінцевого сполуку здійснюють за допомогою високошвидкісної хроматографії (силікагель, елюент: ДХМ/MeOH/NH₄OH 99,5:0,5:0,05).

Вихід: 99% (безбарвна смолиста тверда речовина); $[\alpha]_D^{20} = +100,1^\circ$ ($c=1,29$, CHCl₃); PX-MC (RT): 7,8хв. (Спосіб Е); MC (ES+) дає m/z: 366,0.

¹H-ЯМР (CDCl₃), δ (м. буд.): 8,04 (м, 2H); 7,37 (дд, 2H); 7,33-7,10 (м, 4H); 4,05-3,10 (м, 5H); 2,25 (м, 1H); 2,20 (з, 3H); 2,00 (м, 1H); 1,80 (м уш, 1H); 1,60 (м уш, 1H).

Приклад 20

(2-етилфеніл)-{3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл}-метанон



Зазначену сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 3 (С), із застосуванням 2-етилбензойної кислоти як переважної кислоти й (S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидину гідрохлориду (отриманого, як описано в Прикладі 3 (В)). Очищення кінцевого сполуку здійснюють за допомогою високошвидкісної хроматографії (силікагель, елюент: ДХМ/MeOH/NH₄OH 99,5:0,5:0,05).

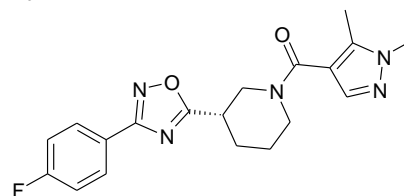
Вихід: 100% (безбарвна смолиста тверда речовина); $[\alpha]_D^{20} = +88,7^\circ$ ($c=1,0$, CHCl₃); PX-MC (RT):

8,12хв. (Спосіб Е); MC (ES+) дає m/z: 380,0.

¹H-ЯМР (CDCl₃), δ (м. буд.): 8,04 (дд, 2H); 7,40-7,26 (м, 2H); 7,35 (дд, 2H); 7,21 (дт, 1H); 7,13 (д уш, 1H); 4,39-3,85 (м уш, 1H); 3,84-3,46 (м уш, 2H); 3,38 (м, 1H); 3,22 (м, 1H); 2,55 (кв, 2H); 2,24 (м, 1H); 2,01 (м, 1H); 1,81 (м, 1H); 1,61 (м, 1H); 1,14 (т, 3H).

Приклад 21

(1,5-диметил-1H-піразол-4-іл)-((S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл)-метанон



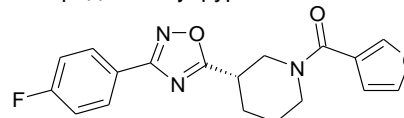
Зазначену сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 3 (С), із застосуванням 1,5-диметил-1H-піразол-4-карбонової кислоти як переважна кислота й (S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидину гідрохлориду (отриманого, як описано в Прикладі 3 (В)). Очищення кінцевої сполуку здійснюють шляхом пропускання неочищеного продукту через касету із силікагелем (силікагель: 2м, елюент: ДХМ/MeOH/NH₄OH 98:2:0,2).

Вихід: 39% (безбарвне масло); $[\alpha]_D^{20} = +106,0^\circ$ ($c=0,5$, CHCl₃); PX-MC (RT): 6,72хв. (Спосіб Е); MC (ES+) дає m/z: 370,1.

¹H-ЯМР (CDCl₃), δ (м. буд.): 8,07 (дд, 2H); 7,47 (з, 1H); 7,15 (дд, 2H); 4,57 (м, 1H); 4,18 (м, 1H); 3,78 (з, 3H); 3,49 (дд, 1H); 3,24 (м, 2H); 2,38 (з, 3H); 2,33 (м, 1H); 2,07-1,87 (м, 2H); 1,68 (м, 1H).

Приклад 22

((S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл)-фуран-3-ілметанон



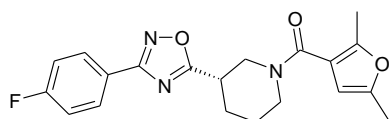
Зазначену сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 3 (С), із застосуванням фуран-3-карбонової кислоти як переважної кислоти й (S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидину гідрохлориду (отриманого, як описано в Прикладі 3 (В)). Очищення кінцевого сполуку здійснюють шляхом пропускання неочищеного продукту через касету із силікагелем (силікагель: 2м, елюент: гексан/етилацетат 7:3).

Вихід: 78% (жовте масло); $[\alpha]_D^{20} = +103,1^\circ$ ($c=0,55$, CHCl₃); PX-MC (RT): 7,22хв. (Спосіб Е); MC (ES+) дає m/z: 342,0.

¹H-ЯМР (CDCl₃), δ (м. буд.): 8,07 (дд, 2H); 7,73 (м, 1H); 7,43 (м, 1H); 7,16 (дд, 2H); 6,57 (м, 1H); 4,57 (м, 1H); 4,18 (м, 1H); 3,51 (дд, 1H); 3,25 (м, 2H); 2,35 (м, 1H); 2,10-1,87 (м, 2H); 1,70 (м, 1H).

Приклад 23

(2,5-диметилфуран-3-іл)-((S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл)-метанон



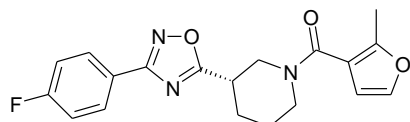
Зазначену сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 3 (С), із застосуванням 2,5-диметилфуран-3-карбонової кислоти як переважної кислоти й (S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидину гідрохлориду (отриманого, як описано в Прикладі 3 (В)). Очищення кінцевої сполуки здійснюють шляхом пропущення неочищеного продукту через касету із силікагелем (силікагель: 2м, елюент: гексан/етилацетат 7:3).

Вихід: 39% (біла тверда речовина); т. пл.=114-118°C; $[\alpha]_D^{20}=+102,5^\circ$ ($c=0,6$, CHCl_3); PX-MC (RT): 7,71хв. (Спосіб Е); MC (ES+) дає m/z: 370,0.

^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (м. буд.): 8,07 (дд, 2H); 7,16 (дд, 2H); 5,93 (з, 1H); 4,52 (м, 1H); 4,14 (м, 1H); 3,43 (дд, 1H); 3,19 (м, 2H); 2,33 (с, 3H); 2,32 (м, 1H); 2,24 (з, 3H); 2,05-1,85 (м, 2H); 1,65 (м, 1H).

Приклад 24

((S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл)-(2-метилфуран-3-іл)-метанон



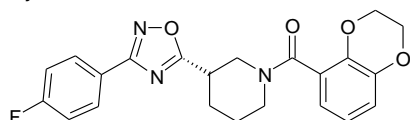
Зазначену сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 3 (С), із застосуванням 2-метилфуран-3-карбонової кислоти як переважної кислоти й (S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидину гідрохлориду (отриманого, як описано в Прикладі 3 (В)). Очищення кінцевої сполуки здійснюють шляхом пропущення неочищеного продукту через касету із силікагелем (силікагель, 2м, елюент: гексан/етилацетат 7:3).

Вихід: 61% (жовте масло); $[\alpha]_D^{20}=+101,5^\circ$ ($c=0,59$, CHCl_3); PX-MC (RT): 7,47хв. (Спосіб Е); MC (ES+) дає m/z: 356,0.

^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (м. буд.): 8,07 (дд, 2H); 7,26 (д, 1H); 7,15 (дд, 2H); 6,36 (д, 1H); 4,51 (м, 1H); 4,12 (м, 1H); 3,46 (дд, 1H); 3,21 (м, 2H); 2,39 (з, 3H); 2,34 (м, 1H); 2,08-1,86 (м, 2H); 1,68 (м, 1H).

Приклад 25

(S)-(2,3-дигідробензо[1,4]диоксин-5-іл)-{3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл}-метанон



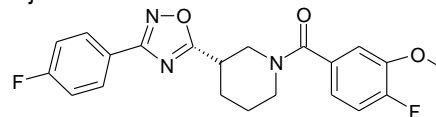
Зазначену сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 3 (С), із застосуванням 2,3-дигідробензо[1,4]диоксин-5-карбонової кислоти як переважної кислоти й (S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидину гідрохлориду (отриманого, як описано в Прикладі 3 (В)). Очищення кінцевої сполуки здійснюють шляхом пропущення неочищеного продукту через касету із силікагелем (силікагель: 2м, елюент: гексан/етилацетат 1:1).

Вихід: 89% (біла тверда речовина); т. пл.=57-60°C; $[\alpha]_D^{20}=+104,4^\circ$ ($c=0,51$, CHCl_3); PX-MC (RT): 7,53хв. (Спосіб Е); MC (ES+) дає m/z: 410,0.

^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (м. буд.): 8,05 (м, 2H); 7,37 (дд, 2H); 6,92-6,81 (м, 2H); 6,72 (м, 1H); 4,66-3,66 (м уш, 2H); 4,26 (з, 4H); 3,48 (м, 1H); 3,34 (м, 1H); 3,18 (м, 1H); 2,25 (м, 1H); 1,98 (м, 1H); 1,81 (м, 1H); 1,61 (м, 1H).

Приклад 26

(S)-(4-фтор-3-метоксифеніл)-{3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл}-метанон



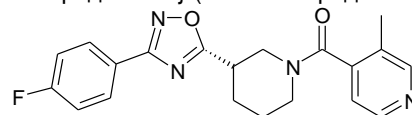
Зазначену сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 3 (С), із застосуванням 4-фтор-3-метоксибензойної кислоти як переважної кислоти й (S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидину гідрохлориду (отриманого, як описано в Прикладі 3 (В)). Очищення кінцевої сполуки здійснюють шляхом пропущення неочищеного продукту через касету із силікагелем (силікагель: 2м, елюент: гексан/етилацетат 1:1).

Вихід: 49% (біла тверда речовина); т. пл.=109-111°C; $[\alpha]_D^{20}=+88,7^\circ$ ($c=0,505$, CHCl_3); PX-MC (RT): 7,68хв. (Спосіб Е); MC (ES+) дає m/z: 400,0.

^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (м. буд.): 8,03 (дд, 2H); 7,35 (дд, 2H); 7,20 (дд, 1H); 7,15 (дд, 1H); 6,98 (ддд, 1H); 4,21 (дд, 1H); 3,86 (з, 3H); 3,74 (дт, 1H); 3,58 (дд, 1H); 3,48-3,27 (м, 2H); 2,26 (м, 1H); 2,10-1,94 (м, 1H); 1,84 (м, 1H); 1,68 (м, 1H).

Приклад 27

(S)-{3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл)-(3-метилпиперидин-4-іл)-метанон



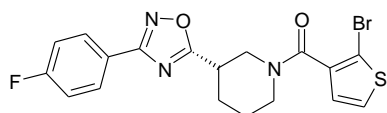
Зазначену сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 3 (С), із застосуванням 3-метилизоникотинової кислоти як переважної кислоти й (S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидину гідрохлориду (отриманого, як описано в Прикладі 3 (В)). Очищення кінцевої сполуки здійснюють шляхом пропущення неочищеного продукту через касету із силікагелем (силікагель: 2м, елюент: ДХМ/MeOH/NH₄OH 95:5:0,5).

Вихід: 77% (біла тверда речовина); т. пл.=59-63°C; $[\alpha]_D^{20}=+81,9^\circ$ ($c=0,51$, CHCl_3); PX-MC (RT): 6,07хв. (Спосіб Е); MC (ES+) дає m/z: 367,0.

^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (м. буд.): 8,49 (з, 1H); 8,43 (д, 1H); 8,04 (дд, 2H); 7,35 (дд, 2H); 7,15 (д, 1H); 4,06-3,78 (м уш, 1H); 3,65 (м, 1H); 3,41 (м, 1H); 3,34-3,12 (м, 2H); 2,25 (м, 1H); 2,20 (з, 3H); 2,02 (м, 1H); 1,80 (м, 1H); 1,65 (м, 1H).

Приклад 28

(S)-(2-бромтиофен-3-іл)-{3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл}-метанон



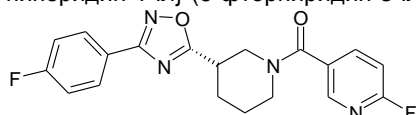
Зазначену сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 3 (С), із застосуванням 2-бромтиофен-3-карбонової кислоти як переважної кислоти й (S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидину гідрохлориду (отриманого, як описано в Прикладі 3 (В)). Очищення кінцевої сполуки здійснюють шляхом пропущення неочищеного продукту через касету із силікагелем (силікагель: 2м, елюент: гексан/етилацетат 7:3) і наступної високошвидкісної хроматографії (силікагель, елюент: гексан/етилацетат 7:3).

Вихід: 44% (біла тверда речовина); $[\alpha]_D^{20} = +45,7^\circ$ ($c=0,93$, CHCl_3); PX-MC (RT): 7,82хв. (Спосіб Е); MC (ES+) дає m/z : 437,9.

^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (м. буд.): 8,04 (дд, 2H); 7,61 (д, 1H); 7,34 (дд, 2H); 7,00 (д, 1H); 4,18 (м, 1H); 3,71 (м, 1H); 3,60 (дд, 1H); 3,40 (ддд, 1H); 3,30 (ддд, 1H); 2,27 (м, 1H); 2,02 (м, 1H); 1,87 (м, 1H); 1,68 (м, 1H).

Приклад 29

(S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл)-(6-фторпиперидин-3-іл)-метанон



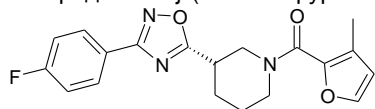
Зазначену сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 3 (С), із застосуванням 6-фторникотинової кислоти як переважної кислоти й (S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидину гідрохлориду (отриманого, як описано в Прикладі 3 (В)). Очищення кінцевої сполуки здійснюють шляхом пропущення неочищеного продукту через касету із силікагелем (силікагель, 2м, елюент: гексан/етилацетат 1:1).

Вихід: 59% (біле масло); $[\alpha]_D^{20} = +62,1^\circ$ ($c=0,97$, CHCl_3); PX-MC (RT): 7,08хв. (Спосіб Е); MC (ES+) дає m/z : 371,0.

^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (м. буд.): 8,30 (м, 1H); 8,08-7,96 (м, 3H); 7,35 (дд, 2H); 7,19 (дд, 1H); 4,22 (дд, 1H); 3,75 (ддд, 1H); 3,64 (дд, 1H); 3,51-3,32 (м, 2H); 2,27 (м, 1H); 2,03 (м, 1H); 1,83 (м, 1H); 1,71 (м, 1H).

Приклад 30

(S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл)-(3-метилфуран-2-іл)-метанон



Зазначену сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 3 (С), із застосуванням 3-метилфуран-2-карбонової кислоти як переважної кислоти й (S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидину гідрохлориду (отриманого, як описано в Прикладі 3 (В)). Очищення кінцевої сполуки здійснюють шляхом пропущення неочищеного продукту через касету із силікагелем (силікагель: 2м, градієнт елюенту:

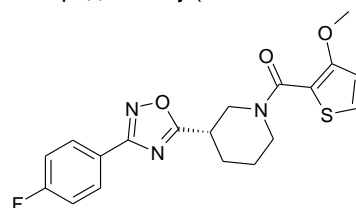
починають із гексана/етилацетата 8:2, потім елюють ДХМ).

Вихід: 12% (біле масло); $[\alpha]_D^{20} = +47,6^\circ$ ($c=1,0$, CHCl_3); PX-MC (RT): 6,32хв. (Спосіб Е); MC (ES+) дає m/z : 356,1.

^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (м. буд.): 8,04 (дд, 2H); 7,56 (м, 1H); 7,35 (дд, 2H); 6,43 (м, 1H); 4,31 (дд, 1H); 3,88 (ддд, 1H); 3,67 (дд, 1H); 3,45-3,33 (м, 2H); 2,26 (м, 1H); 2,14 (з, 3H); 2,03 (м, 1H); 1,88 (м, 1H); 1,67 (м, 1H).

Приклад 31

((S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл)-(3-метокситиофен-2-іл)-метанон



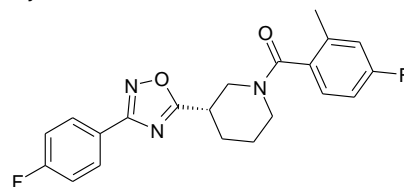
Зазначену сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 3 (С), із застосуванням 3-метокситиофен-2-карбонової кислоти як переважної кислоти й (S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидину гідрохлориду (отриманого, як описано в Прикладі 3 (В)). Очищення кінцевої сполуки здійснюють шляхом пропущення неочищеного продукту через касету із силікагелем (силікагель: 2м, елюент: ДХМ/МеОН 99:1), після чого проводять колонкову хроматографію (силікагель, елюент: ДХМ), після чого виконують третє очищення за допомогою препаративної ВЕРХ.

Вихід: 16% (безбарвне масло); $[\alpha]_D^{20} = +103,6^\circ$ ($c=0,4$, CHCl_3); PX-MC (RT): 7,39хв. (Спосіб Е); MC (ES+) дає m/z : 388,1.

^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (м. буд.): 8,05 (дд, 2H); 7,56 (д, 1H); 7,34 (дд, 2H); 6,96 (д, 1H); 4,26 (м, 1H); 3,89 (м, 1H); 3,87 (з, 3H); 3,55 (дд, 1H); 3,37 (м, 1H); 3,26 (ддд, 1H); 2,26 (м, 1H); 2,07-1,81 (м, 2H); 1,64 (м, 1H).

Приклад 32

(4-фтор-2-метилфеніл)-((S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл)-метанон



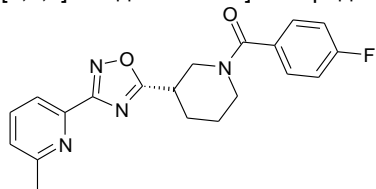
Зазначену сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 3 (С), із застосуванням 4-фтор-2-метилбензойної кислоти як переважної кислоти й (S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидину гідрохлориду (отриманого, як описано в Прикладі 3 (В)). Очищення кінцевої сполуки здійснюють за допомогою високошвидкісний колонкової хроматографії (силікагель, елюент: петролейний ефір/етилацетат 6:4).

Вихід: 37% (безбарвне масло); $[\alpha]_D^{20} = +89,1^\circ$ ($c=0,55$, CHCl_3); PX-MC (RT): 7,79хв. (Спосіб Е); MC (ES+) дає m/z : 384,1.

¹H-ЯМР (CDCl₃), δ (м. буд.): 8,04 (дд, 2H); 7,35 (дд, 2H); 7,20 (дд, 1H); 7,04 (м, 2H); 4,13 (м, 1H); 3,77-3,48 (м, 2H); 3,39 (м, 1H); 3,26 (м, 1H); 2,26 (м, 1H); 2,23 (з, 3H); 2,01 (м, 1H); 1,81 (м, 1H); 1,63 (м, 1H).

Приклад 33

(4-фторфеніл)-{(S)-3-[3-(6-метилпиридин-2-іл)-[1,2,4]оксадиазол-5-іл]-пиперидин-1-іл]-метанон



33 (A) (S)-3-[3-(6-метилпиридин-2-іл)-[1,2,4]оксадиазол-5-іл]-пиперидин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір

До розчину 6-метилпиридин-2-карбонітрилу (0,24м, 2ммоль) в EtOH (4мл), додають при кімнатній температурі гідроксиламин (50% вес. водяний розчин, 0,49мл, 8ммоль) і перемішують розчин зі зворотним холодильником протягом 1,5ч. Розчинник видаляють при зниженому тиску, щоб одержати N-гідрокси-6-метилпиридин-2-карбоксамідин, що негайно використовують на наступній стадії.

Суміш N-гідрокси-6-метилпиридин-2-карбоксамідину (2ммоль), S-1-Вос-пиперидин-3-карбонової кислоти (0,46м, 2ммоль), КДІ.НCl (0,57м, 3ммоль), НОВТ (0,31м, 2ммоль) і TEA (0,56мл, 4ммоль) у диоксані (10мл) перемішують протягом 24 годин при кімнатній температурі, в атмосфері азоту, після чого реакційну суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 5 годин. Розчинник випарюють при зниженому тиску. Отриманий залишок розбавляють водою (50мл) і етилацетатом (50мл), розділяють фази й промивають органічний шар послідовно водою (50млх2 рази) і 1N NaOH (50млх2 рази). Органічний шар висушують над Na₂SO₄ і випарюють при зниженому тиску. Очищення неочищеного продукту за допомогою високошвидкісної хроматографії (силікагель, елюент: ДХМ/MeOH/NH₄OH 98/2/0,2) дає 0,31м (S)-3-[3-(6-метилпиридин-2-іл)-[1,2,4]оксадиазол-5-іл]-пиперидин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру.

Вихід: 45%; PX-МС (RT): 4,6хв. (Спосіб А); МС (ES⁺) дає m/z: 344,9.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 333 К), δ (м. буд.):

33 (B) 2-метил-6-((S)-5-пиперидин-3-іл)-[1,2,4]оксадиазол-3-іл]-пиридині гідрохлорид

(S)-3-[3-(6-метилпиридин-2-іл)-[1,2,4]оксадиазол-5-іл]-пиперидин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір (0,32м, 0,93ммоль) розчиняють у диоксані (2мл) і додають по краплях 4мл HCl 4N (диоксановий розчин) при температурі 0°C. Отриману суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1,5 годин. Розчинник випарюють при зниженому тиску, щоб одержати 260мг (вихід: 100%) 2-метил-6-((S)-5-пиперидин-3-іл)-[1,2,4]оксадиазол-3-іл]-пиридині гідрохлориду у виді білої твердої речовини.

PX-МС (RT): 2,67хв. (Спосіб А); МС (ES⁺) дає m/z: 245,1.

33 (C) (4-фторфеніл)-{(S)-3-[3-(6-

метилпиридин-2-іл)-[1,2,4]оксадиазол-5-іл]-пиперидин-1-іл]-метанон

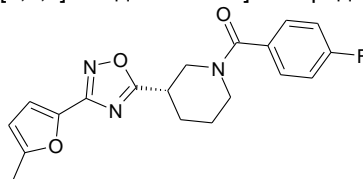
До суспензії 2-метил-6-((S)-5-пиперидин-3-іл)-[1,2,4]оксадиазол-3-іл]-пиридині гідрохлориду (260мг, 0,93ммоль) у сухому дихлорметані (15мл), додають по краплях при 0°C триетиламин (0,32мл, 2,32ммоль) і 4-фторбензоїлхлорид (0,12мл, 1,02ммоль). Залишають реакційну суміш нагрітисся до кімнатної температури й перемішують протягом 24 годин в атмосфері азоту. Потім розчин обробляють 1N NaOH (10мл) і розділяють фази. Органічний шар промивають водою (5мл) і розчином солі (5мл), а потім висушують над Na₂SO₄ і випарюють при зниженому тиску. Черновий продукт очищають за допомогою високошвидкісної хроматографії (силікагель, елюент: ДХМ/MeOH/NH₄OH 98:2:0,2) щоб одержати 50мг цільової сполуки.

Вихід: 53% (безбарвна смолиста тверда речовина); [α]_D²⁰ = +103,8° (с=1,26, CHCl₃); PX-МС (RT): 6,41хв. (Спосіб Е); МС (ES⁺) дає m/z: 367,1.

¹H-ЯМР (CDCl₃), δ (м. буд.): 7,89-7,79 (м, 2H); 7,48 (дд, 2H); 7,42 (дд, 1H); 7,21 (дд, 2H); 4,21 (дд, 1H); 3,75 (ддд, 1H); 3,61 (дд, 1H); 3,48-3,29 (м, 2H); 2,58 (з, 3H); 2,28 (м, 1H); 2,03 (м, 1H); 1,84 (м, 1H); 1,66 (м, 1H).

Приклад 34

(4-фторфеніл)-{(S)-3-[3-(5-метилфуран-2-іл)-[1,2,4]оксадиазол-5-іл]-пиперидин-1-іл]-метанон



34 (A) (S)-3-[3-(5-метилфуран-2-іл)-[1,2,4]оксадиазол-5-іл]-пиперидин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір

Зазначену сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 33 (A), починаючи з 5-метилфуран-2-карбонітрилу.

(S)-3-[3-(5-метилфуран-2-іл)-[1,2,4]оксадиазол-5-іл]-пиперидин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір одержують у чистому виді в результаті високошвидкісної колонкової хроматографії (силікагель, елюент: ДХМ/MeOH/NH₄OH 99,5:0,5:0,05).

Вихід: 58% (безбарвне масло); PX-МС (RT): 5,3хв. (Спосіб А); МС (ES⁺) дає m/z: 334,0.

¹H-ЯМР (CDCl₃), δ (м. буд.): 7,03 (дд, 1H); 6,31 (м, 1H); 4,01 (ддт, 1H); 3,64 (м, 1H); 3,43 (дд, 1H); 3,28-3,12 (м, 2H); 2,39 (з, 3H); 2,16 (м, 1H); 1,91 (м, 1H); 1,79 (м, 1H); 1,62-1,50 (м, 1H); 1,41 (з, 9H).

34 (B) (S)-3-[3-(5-метилфуран-2-іл)-[1,2,4]оксадиазол-5-іл]-пиперидині гідрохлорид

Зазначену сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 33 (B), починаючи з (S)-3-[3-(5-метилфуран-2-іл)-[1,2,4]оксадиазол-5-іл]-пиперидин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру.

Вихід: 100% (жовта тверда речовина); PX-МС (RT): 3,7хв. (Спосіб А); МС (ES⁺) дає m/z: 234,0.

34 (C) (4-фторфеніл)-{(S)-3-[3-(5-метилфуран-2-іл)-[1,2,4]оксадиазол-5-іл]-пиперидин-1-іл]-метанон

Зазначену сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 33 (С), починаючи з (S)-3-[3-(5-метилфуран-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидину гідрохлориду.

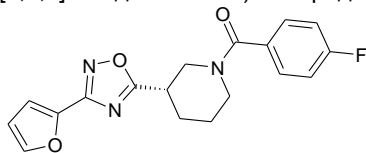
(4-фторфеніл)-[(S)-3-[3-(5-метилфуран-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл]-метанон одержують у чистому виді в результаті високошвидкісної колонкової хроматографії (силікагель, елюент: ДХМ/МеОН 99,5:0,5).

Вихід: 53% (безбарвне масло); $[\alpha]_D^{20} = +107,4^\circ$ ($c=0,98$, CHCl_3); РХ-МС (RT): 7,29хв. (Спосіб Е); МС (ES+) дає m/z : 356,1.

^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (м. буд.): 7,48 (дд, 2H); 7,28 (дд, 2H); 7,09 (м, 1H); 6,36 (м, 1H); 4,45 (м, 1H); 3,96 (м, 1H); 3,60-3,15 (м, 3H); 2,38 (з, 3H); 2,21 (м, 1H); 1,92 (м, 1H); 1,74 (м, 1H); 1,1 (м, 1H).

Приклад 35

(4-фторфеніл)-[(S)-3-(3-фуран-2-іл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-пиперидин-1-іл]-метанон



35 (А) (S)-3-(3-фуран-2-іл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-пиперидин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір

Зазначену сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 33 (А), починаючи з фуран-2-карбонітрилу.

(S)-3-(3-фуран-2-іл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-пиперидин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий одержують у чистому виді в результаті високошвидкісної колонкової хроматографії (силікагель, елюент: ДХМ/МеОН/ NH_4OH 99,5:0,5:0,05).

Вихід: 75% (біла тверда речовина); РХ-МС (RT): 5,0хв. (Спосіб А); МС (ES+) дає m/z : 320,0.

^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (м. буд.): 7,88 (дд, 1H); 7,15 (дд, 1H); 6,69 (дд, 1H); 4,01 (дд, 1H); 3,63 (м, 1H); 3,44 (дд, 1H); 3,30-3,13 (м, 2H); 2,16 (м, 1H); 1,92 (м, 1H); 1,79 (м, 1H); 1,55 (м, 1H); 1,41 (з, 9H).

35 (В) (S)-3-(3-фуран-2-іл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-пиперидину гідрохлорид

Зазначену сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 33 (В), починаючи з (S)-3-(3-фуран-2-іл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-пиперидин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру.

Вихід: 100% (біла тверда речовина); РХ-МС (RT): 2,81хв. (Спосіб А); МС (ES+) дає m/z : 220,0.

35 (С) (4-фторфеніл)-[(S)-3-(3-фуран-2-іл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-пиперидин-1-іл]-метанон

Зазначену сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 33 (С), починаючи з (S)-3-(3-фуран-2-іл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-пиперидину гідрохлориду.

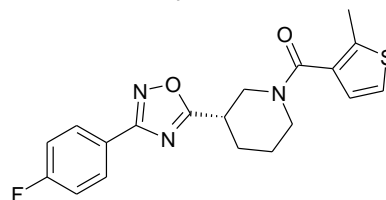
(4-фторфеніл)-[(S)-3-(3-фуран-2-іл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-пиперидин-1-іл]-метанон одержують у чистому виді в результаті високошвидкісної колонкової хроматографії (силікагель, елюент: ДХМ/МеОН 99,5:0,5).

Вихід: 72% (біло-жовта тверда речовина); $[\alpha]_D^{20} = +114,8^\circ$ ($c=1,13$, CHCl_3); РХ-МС (RT): 7,08хв. (Спосіб Е); МС (ES+) дає m/z : 342,1.

^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (м. буд.): 7,99 (м, 1H); 7,48 (дд, 2H); 7,28 (дд, 2H); 7,22 (м, 1H); 6,74 (м, 1H); 4,44 (м, 1H); 3,97 (м, 1H); 3,59-3,15 (м, 3H); 2,23 (м, 1H); 1,92 (м, 1H); 1,75 (м, 1H); 1,61 (м, 1H).

Приклад 36

((S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл)-(2-метилтиофен-3-іл)-метанон



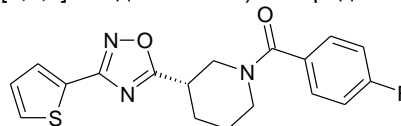
Зазначену сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 8, із застосуванням 2-метилтиофен-3-карбонової кислоти як переважної кислоти й (S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидину гідрохлориду (отриманого, як описано в Прикладі 3 (В)). Очищення кінцевої сполуки здійснюють за допомогою високошвидкісної колонкової хроматографії (силікагель, елюент: петролейний ефір/етилацетат 6:4).

Вихід: % (безбарвне масло); РХ-МС (RT): 7,63хв. (Спосіб Е); МС (ES+) дає m/z : 371,2.

^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (м. буд.): 8,04 (дд, 2H); 7,35 (дд, 2H); 7,27 (д, 1H); 6,92 (д, 1H); 4,18 (д, 1H); 3,71 (дд, 1H); 3,61 (дд, 1H); 3,42-3,25 (м, 2H); 2,38 (з, 3H); 2,25 (м, 1H); 2,01 (м, 1H); 1,83 (м, 1H); 1,63 (м, 1H).

Приклад 37

(4-фторфеніл)-[(S)-3-(3-тиофен-2-іл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-пиперидин-1-іл]-метанон



37 (А) (S)-3-(3-тиофен-2-іл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-пиперидин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір

Зазначену сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 33 (А), починаючи з тiaoфен-2-карбонітрилу.

(S)-3-(3-тиофен-2-іл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-пиперидин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір одержують у чистому виді в результаті високошвидкісної колонкової хроматографії (силікагель, елюент: ДХМ/МеОН/ NH_4OH 99,5:0,5:0,05).

Вихід: 77% (безбарвне масло); РХ-МС (RT): 7,16хв. (Спосіб А); МС (ES+) дає m/z : 335,94.

^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$), δ (м. буд.): 7,79 (дд, 1H); 7,76 (дд, 1H); 7,24 (дд, 1H); 4,01 (дд, 1H); 3,63 (м, 1H); 3,46 (дд, 1H); 3,32-3,14 (м, 2H); 2,17 (м, 1H); 1,93 (м, 1H); 1,79 (м, 1H); 1,57 (м, 1H); 1,41 (з, 9H).

37 (В) (S)-3-(3-тиофен-2-іл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-пиперидину гідрохлорид

Зазначену сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 33 (В), починаючи з (S)-3-(3-тиофен-2-іл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-пиперидин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру.

Вихід: кількісний (біла тверда речовина); РХ-МС (RT): 3,9хв. (Спосіб А); МС (ES+) дає m/z : 235,98.

37 (C) (4-фторфеніл)-[(S)-3-(3-тиофен-2-іл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-пиперидин-1-іл]-метанон

Зазначену сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 33 (C), починаючи з (S)-3-(3-тиофен-2-іл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-пиперидину гідрохлориду.

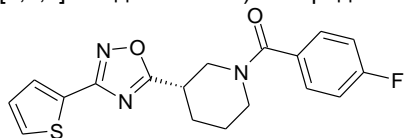
(4-фторфеніл)-[(S)-3-(3-тиофен-2-іл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-пиперидин-1-іл]-метанон одержують у чистому виді в результаті високошвидкісної колонкової хроматографії (силікагель, елюент: ДХМ/MeOH 99,5:0,5).

Вихід: 81% (білий порошок); $[\alpha]_D^{20} = +107,36^\circ$ (c=1,15, MeOH); PX-MC (RT): 7,16хв. (Спосіб E); MC (ES+) дає m/z: 358,1.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆), δ (м. буд.): 7,80 (дд, 1H); 7,76 (дд, 1H); 7,47 (дд, 2H); 7,24 (дд, 1H); 7,22 (дд, 2H); 4,19 (м, 1H); 7,73 (м, 1H); 3,59 (дд, 1H); 3,45-3,28 (м, 2H); 2,25 (м, 1H); 2,00 (м, 1H); 1,82 (м, 1H); 1,66 (м, 1H).

Приклад 38

(4-фторфеніл)-[(S)-3-(3-тиофен-3-іл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-пиперидин-1-іл]-метанон



38 (A) (S)-3-(3-тиофен-3-іл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-пиперидин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір

Зазначену сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 33 (A), починаючи з тиофен-3-карбонітрилу.

(S)-3-(3-тиофен-3-іл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-пиперидин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір одержують у чистому виді в результаті високошвидкісної колонкової хроматографії (силікагель, елюент: ДХМ/MeOH 99,5:0,5).

Вихід: 60% (безбарвне масло); PX-MC (RT): 5,5хв. (Спосіб A); MC (ES+) дає m/z: 335,94.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆), δ (м. буд.): 8,17 (дд, 1H); 7,70 (дд, 1H); 7,56 (дд, 1H); 4,03 (ддт, 1H); 3,65 (м, 1H); 3,44 (дд, 1H); 3,29-3,12 (м, 2H); 2,17 (м, 1H); 1,93 (м, 1H); 1,81 (м, 1H); 1,63-1,49 (м, 1H); 1,41 (з, 9H).

38 (B) (S)-3-(3-тиофен-3-іл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-пиперидину гідрохлорид

Зазначену сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 33 (B), починаючи з

(S)-3-(3-тиофен-3-іл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-пиперидин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру.

Вихід: кількісний (біла тверда речовина); PX-MC (RT): 3,9хв. (Спосіб A); MC (ES+) дає m/z: 235,98.

38 (C) (4-фторфеніл)-[(S)-3-(3-тиофен-3-іл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-пиперидин-1-іл]-метанон

Зазначену сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 33 (C), починаючи з (S)-3-(3-тиофен-3-іл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-пиперидину гідрохлориду.

(4-фторфеніл)-[(S)-3-(3-тиофен-3-іл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-пиперидин-1-іл]-метанон одержують у чистому виді в результаті високошвидкісної колонкової хроматографії (силікагель,

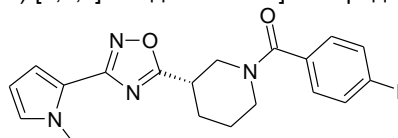
елюент: ДХМ/MeOH 99,5:0,5).

Вихід: 62% (білий порошок); $[\alpha]_D^{20} = +104,98^\circ$ (c=0,93, MeOH); PX-MC (RT): 7,21хв. (Спосіб E); MC (ES+) дає m/z: 358,1.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆), δ (м. буд.): 8,17 (дд, 1H); 7,70 (дд, 1H); 7,56 (дд, 1H); 7,46 (дд, 2H); 7,22 (дд, 2H); 4,21 (дд, 1H); 3,75 (ддд, 1H); 3,57 (дд, 1H); 3,39 (м, 1H); 3,32 (ддд, 1H); 2,26 (м, 1H); 2,00 (м, 1H); 1,83 (м, 1H); 1,66 (м, 1H).

Приклад 39

(4-фторфеніл)-[(S)-3-[3-(1-метил-1H-пирол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл]-метанон



39 (A) (S)-3-[3-(1-метил-1H-пирол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір

Зазначену сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 33 (A), починаючи з 1-метил-1H-пирол-2-карбонітрилу.

(S)-3-[3-(1-метил-1H-пирол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір одержують у чистому виді в результаті високошвидкісної колонкової хроматографії (силікагель, елюент: ДХМ/MeOH 99,5:0,5).

Вихід: 22% (безбарвне масло); PX-MC (RT): хв. (Спосіб); MC (ES+) дає m/z:.

39 (B) (S)-3-[3-(1-метил-1H-пирол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидину гідрохлорид

Зазначену сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 33 (B), починаючи з (S)-3-[3-(1-метил-1H-пирол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру.

Вихід: кількісний (біла тверда речовина); PX-MC (RT): 3,90хв. (Спосіб A); MC (ES+) дає m/z: 233,11.

39 (C) (4-фторфеніл)-[(S)-3-[3-(1-метил-1H-пирол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл]-метанон

Зазначену сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 33 (C), починаючи з

(S)-3-[3-(1-метил-1H-пирол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидину гідрохлориду.

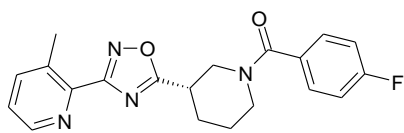
(4-фторфеніл)-[(S)-3-[3-(1-метил-1H-пирол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл]-метанон одержують у чистому виді в результаті високошвидкісної колонкової хроматографії (силікагель, елюент: ДХМ/MeOH 98,5:1,5).

Вихід: 68% (блідо-жовте масло); $[\alpha]_D^{20} = +92,82^\circ$ (c=1,04, MeOH); PX-MC (RT): 7,19хв. (Спосіб E); MC (ES+) дає m/z: 355,2.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆), δ (м. буд.): 7,46 (дд, 2H); 7,23 (дд, 2H); 7,02 (дд, 1H); 6,78 (дд, 1H); 6,17 (дд, 1H); 4,19 (м, 1H); 3,90 (з, 3H); 3,73 (м, 1H); 3,54 (дд, 1H); 3,41-3,24 (м, 2H); 2,23 (м, 1H); 1,96 (м, 1H); 1,81 (м, 1H); 1,63 (м, 1H).

Приклад 40

(4-фторфеніл)-[(S)-3-[3-(3-метилпиперидин-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл]-метанон



40 (A) (S)-3-[3-(3-метилпиридин-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-карбонної кислоти трет-бутиловий ефір

Зазначену сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 33 (A), починаючи з 3-метилпиридин-2-карбонітрилу.

(S)-3-[3-(3-метилпиридин-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-карбонної кислоти трет-бутиловий ефір одержують у чистому виді в результаті високошвидкісної колонкової хроматографії (силікагель, елюент: ДХМ/MeOH 99:1).

Вихід: 47% (безбарвне масло); PX-MC (RT): 7,8хв. (Спосіб C); MC (ES+) дає m/z: 344,99.

40 (B) 3-метил-2-((S)-5-пиперидин-3-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-пиридини гідрохлорид

Зазначену сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 33 (B), починаючи з (S)-3-[3-(3-метилпиридин-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-карбонної кислоти трет-бутилового ефіру.

Вихід: кількісний (біла тверда речовина); PX-MC (RT): 3,4хв. (Спосіб A); MC (ES+) дає m/z: 245,10.

40 (C) (4-фторфеніл)-((S)-3-[3-(3-метилпиридин-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл)-метанон

Зазначену сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 33 (C), починаючи з 3-метил-2-((S)-5-пиперидин-3-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-пиридини гідрохлориду.

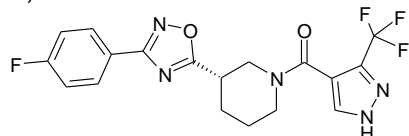
(4-фторфеніл)-((S)-3-[3-(3-метилпиридин-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл)-метанон одержують у чистому виді в результаті високошвидкісної колонкової хроматографії (силікагель, елюент: ДХМ/MeOH/NH₄OH 98:2:0,2).

Вихід: 90% (коричнєве масло); $[\alpha]_D^{20}$ = +84,84° (c=0,94, MeOH); PX-MC (RT): 6,47хв. (Спосіб E); MC (ES+) дає m/z: 367,2.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆), δ (м. буд.): 8,57 (дд, 1H); 7,82 (м, 1H); 7,48 (м, 3H); 7,23 (дд, 2H); 4,22 (м, 1H); 3,75 (м, 1H); 3,59 (дд, 1H); 3,45 (м, 1H); 3,31 (ддд, 1H); 2,46 (з, 3H); 2,27 (м, 1H); 2,00 (м, 1H); 1,82 (м, 1H); 1,66 (м, 1H).

Приклад 41

((S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл)-(3-трифторметил-1H-піразол-4-іл)-метанон



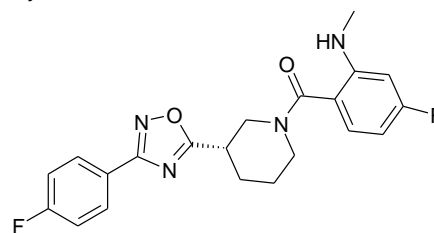
Зазначену сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 3 (C), із застосуванням 3-трифторметил-1H-піразол-4-карбонної кислоти як переважної кислоти й (S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидину гідрохлориду (отриманого, як описано в Прикладі 3 (B)).

Вихід: 23% (біла тверда речовина); $[\alpha]_D^{20}$ = +90,80° (c=0,7, CHCl₃); PX-MC (RT): 7,29хв. (Спосіб E); MC (ES+) дає m/z: 410,2.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆), δ (м. буд.): 8,04 (дд, 2H); 7,96 (з уш, 1H); 7,34 (дд, 2H); 4,24 (м, 1H); 3,79 (м, 1H); 3,55 (дд, 1H); 3,38-3,20 (м, 2H); 2,97 (з уш, 1H); 2,27 (м, 1H); 2,01 (м, 1H); 1,82 (м, 1H); 1,62 (м, 1H).

Приклад 42

(4-фтор-2-метиламинофеніл)-((S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл)-метанон



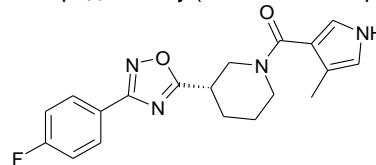
Зазначену сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 3 (C), із застосуванням 4-фтор-2-метиламинобензойної кислоти як переважної кислоти й (S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидину гідрохлориду (отриманого, як описано в Прикладі 3 (B)).

Вихід: кількісний (ясно-коричнєве масло); $[\alpha]_D^{20}$ = +69,74° (c=0,83, MeOH); PX-MC (RT): 8,04хв. (Спосіб E); MC (ES+) дає m/z: 399,1.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆), δ (м. буд.): 8,04 (дд, 2H); 7,35 (дд, 2H); 7,06 (дд, 1H); 6,41-6,31 (м, 2H); 5,38 (з уш, 1H); 4,19 (м, 1H); 3,70 (м, 1H); 3,58 (дд, 1H); 3,43 (ддд, 1H); 3,30 (ддд, 1H); 2,72 (д, 3H); 2,23 (м, 1H); 1,99 (м, 1H); 1,81 (м, 1H); 1,63 (м, 1H).

Приклад 43

((S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл)-(4-метил-1H-пірол-3-іл)-метанон



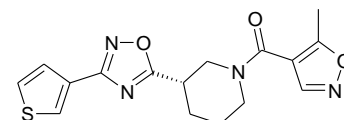
Зазначену сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 3 (C), із застосуванням 4-метил-1H-пірол-3-карбонної кислоти як переважної кислоти й (S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидину гідрохлориду (отриманого, як описано в Прикладі 3 (B)).

Вихід: 9% (білий порошок); т. пл. = 167,5-168,9°C; PX-MC (RT): 7,01хв. (Спосіб E); MC (ES+) дає m/z: 355,2.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆), δ (м. буд.): 10,39 (з уш, 1H); 8,04 (дд, 2H); 7,34 (дд, 2H); 6,81 (м, 1H); 6,52 (м, 1H); 4,35 (м, 1H); 3,94 (м, 1H); 3,52 (дд, 1H); 3,35-3,20 (м, 2H); 2,25 (м, 1H); 2,02 (з, 3H); 1,98 (м, 1H); 1,83 (м, 1H); 1,60 (м, 1H).

Приклад 44

(5-метилізоксазол-4-іл)-((S)-3-[3-(тиофен-3-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл)-метанон



Зазначену сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 8, із застосуванням 5-метилізоксазол-4-карбонової кислоти як переважної кислоти й починаючи з (S)-3-(3-тиофен-3-іл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-пиперидину гідрохлориду (отриманого, як описано в Прикладі 38 (B)).

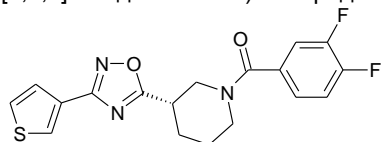
(5-метилізоксазол-4-іл)-[(S)-3-(3-тиофен-2-іл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-пиперидин-1-іл]-метанон одержують у чистому виді в результаті високошвидкісної колонкової хроматографії (силікагель, елюент: ДХМ/МеОН 98/2).

Вихід: 55% (біла смолиста тверда речовина); $[\alpha]_D^{20} = +90,73^\circ$ ($c=0,9$, МеОН) РХ-МС (RT): 6,4хв. (Спосіб Е); МС (ES+) дає m/z : 345,1.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. буд.): 8,59 (з уш, 1H); 8,19 (дд, 1H); 7,73 (дд, 1H); 7,56 (дд, 1H); 4,23 (м, 1H); 3,77 (м, 1H); 3,59 (дд, 1H); 3,44-3,31 (м, 2H); 2,46 (з, 3H); 2,25 (м, 1H); 1,99 (м, 1H); 1,83 (м, 1H); 1,65 (м, 1H).

Приклад 45

(3,4-дифторфеніл)-[(S)-3-(3-тиофен-3-іл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-пиперидин-1-іл]-метанон



Зазначену сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 33 (C), починаючи з (S)-3-(3-тиофен-3-іл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-пиперидину гідрохлориду (отриманого, як описано в Прикладі 38 (B)) і 3,4-дифторбензоїлхлориду.

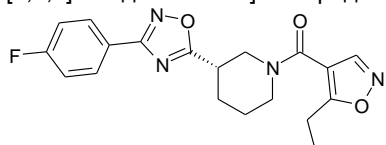
(3,4-дифторфеніл)-[(S)-3-(3-тиофен-3-іл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-пиперидин-1-іл]-метанон одержують у чистому виді в результаті високошвидкісної колонкової хроматографії (силікагель, елюент: ДХМ/МеОН/Н₄ОН 98:2:0,2).

Вихід: 64% (блідо-жовтий порошок); т. пл.=92-97°C; $[\alpha]_D^{20} = +73,82^\circ$ ($c=0,91$, МеОН); РХ-МС (RT): 7,13хв. (Спосіб Е); МС (ES+) дає m/z : 376,1.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. буд.): 8,19 (дд, 1H); 7,73 (дд, 1H); 7,56 (дд, 1H); 7,52-7,42 (м, 2H); 7,27 (м, 1H); 4,20 (м, 1H); 3,73 (м, 1H); 3,55 (дд, 1H); 3,41 (ддд, 1H); 3,31 (ддд, 1H); 2,22 (м, 1H); 1,98 (м, 1H); 1,80 (м, 1H); 1,66 (м, 1H).

Приклад 46

(5-етилізоксазол-4-іл)-[(S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл]-метанон



Зазначену сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 8, із застосуванням 5-етилізоксазол-4-карбонової кислоти як переважної кислоти й починаючи з (S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидину гідрохлориду (отриманого, як описано в Прикладі 3 (B)).

(5-етилізоксазол-4-іл)-[(S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл]-метанон одержують у чистому виді в результаті високош-

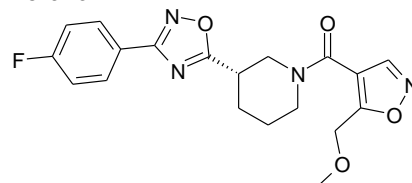
видкісної колонкової хроматографії (силікагель, елюент: АсОЕт/гексан 1/1).

Вихід: 58% (безбарвне масло); $[\alpha]_D^{20} = +94,5^\circ$ ($c=0,99$, МеОН); РХ-МС (RT): 7,05хв. (Спосіб Е); МС (ES+) дає m/z : 371,2.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. буд.): 8,58 (з, 1H); 8,04 (дд, 2H); 7,37 (дд, 2H); 4,22 (м, 1H); 3,77 (м, 1H); 3,63 (дд, 1H); 3,47-3,30 (м, 2H); 2,85 (кв, 2H); 2,26 (м, 1H); 2,00 (м, 1H); 1,83 (м, 1H); 1,66 (м, 1H); 1,20 (т, 3H).

Приклад 47

{(S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл}-(5-метоксиметилізоксазол-4-іл)-метанон



Зазначену сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 8, із застосуванням 5-метоксиметилізоксазол-4-карбонової кислоти як переважної кислоти й починаючи з (S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидину гідрохлориду (отриманого, як описано в Прикладі 3 (B)).

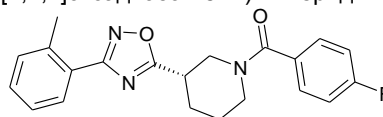
{(S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл}-(5-метоксиметилізоксазол-4-іл)-метанон одержують у чистому виді в результаті високошвидкісної колонкової хроматографії (силікагель, елюент: АсОЕт/гексан 2/1).

Вихід: 55% (безбарвне масло); $[\alpha]_D^{20} = +92,55^\circ$ ($c=1,11$, МеОН); РХ-МС (RT): 6,79хв. (Спосіб Е); МС (ES+) дає m/z : 387,1.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. буд.): 8,68 (з, 1H); 8,04 (дд, 2H); 7,37 (дд, 2H); 4,61 (з, 2H); 4,23 (м, 1H); 3,79 (м, 1H); 3,61 (дд, 1H); 3,46-3,26 (м, 2H); 3,32 (з, 3H); 2,26 (м, 1H); 1,99 (м, 1H); 1,82 (м, 1H); 1,66 (м, 1H).

Приклад 48

(4-фторфеніл)-[(S)-3-(3-о-толил-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-пиперидин-1-іл]-метанон



48 (A) (S)-3-(3-о-толил-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-пиперидин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір

Зазначену сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 33 (A), починаючи з 2-метилбензонітрилу.

(S)-3-(3-о-толил-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-пиперидин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір одержують у чистому виді в результаті високошвидкісної колонкової хроматографії (силікагель, елюент: ДХМ/МеОН 99,5:0,5).

Вихід: 67% (безбарвне масло); РХ-МС (RT): 10,8хв. (Спосіб С); МС (ES+) дає m/z : 365,99.

48 (B) (S)-3-(3-о-толил-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-пиперидину гідрохлорид

Зазначену сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 33 (B), починаючи

з (S)-3-(3-о-толил-[1,2,4]оксадиазол-5-іл)-пиперидин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру.

Вихід: кількісний (біла тверда речовина); PX-MC (RT): 4,1хв. (Спосіб А); MC (ES+) дає m/z: 244,10.

48 (C) (4-фторфеніл)-[(S)-3-(3-о-толил-[1,2,4]оксадиазол-5-іл)-пиперидин-1-іл]-метанон

Зазначену сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 33 (C), починаючи з (S)-3-(3-о-толил-[1,2,4]оксадиазол-5-іл)-пиперидину гідрохлориду.

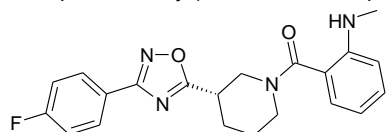
(4-фторфеніл)-[(S)-3-(3-о-толил-[1,2,4]оксадиазол-5-іл)-пиперидин-1-іл]-метанон одержують у чистому виді в результаті високошвидкісної колонкової хроматографії (силікагель, елюент: ДХМ/MeOH 99,5:0,5).

Вихід: 90% (коричнєве масло); $[\alpha]_D^{20} = +91,19^\circ$ (c=1,01, MeOH); PX-MC (RT): 7,86хв. (Спосіб E); MC (ES+) дає m/z: 366,2.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆), δ (м. буд.): 7,85 (д, 1H); 7,49-7,30 (м, 5H); 7,21 (дд, 2H); 4,21 (м, 1H); 3,74 (м, 1H); 3,61 (дд, 1H); 3,42 (м, 1H); 3,34 (ддд, 1H); 2,54 (з, 3H); 2,27 (м, 1H); 2,02 (м, 1H); 1,85 (м, 1H); 1,67 (м, 1H).

Приклад 49

{(S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадиазол-5-іл]-пиперидин-1-іл}-(2-метиламинофеніл)-метанон



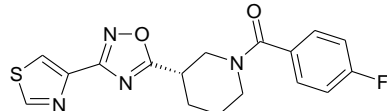
Зазначене сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 3 (C), із застосуванням 2-метиламинобензойної кислоти як переважна кислота й (S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадиазол-5-іл]-пиперидину гідрохлориду (отриманого, як описано в Прикладі 3 (B)).

Вихід: 66% (жовте масло); PX-MC (RT): 7,39хв. (Спосіб E); MC (ES+) дає m/z: 381,2.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆), δ (м. буд.): 8,04 (дд, 2H); 7,35 (дд, 2H); 7,23 (ддд, 1H); 7,03 (дд, 1H); 6,65 (д, 1H); 6,61 (дт, 1H); 4,20 (м, 1H); 3,72 (м, 1H); 3,59 (дд, 1H); 3,42 (ддд, 1H); 3,28 (ддд, 1H); 2,73 (з, 3H); 2,25 (м, 1H); 1,99 (м, 1H); 1,82 (м, 1H); 1,65 (м, 1H).

Приклад 50

(4-фторфеніл)-[(S)-3-(3-тиазол-4-іл-[1,2,4]оксадиазол-5-іл)-пиперидин-1-іл]-метанон



50 (A) (S)-3-(3-тиазол-4-іл-[1,2,4]оксадиазол-5-іл)-пиперидин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір

Зазначене сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 33 (A), починаючи з тиазол-4-карбонітрилу.

(S)-3-(3-тиазол-4-іл-[1,2,4]оксадиазол-5-іл)-пиперидин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір одержують у чистому виді в результаті високошвидкісної колонкової хроматографії (силікагель, елюент: ДХМ: MeOH 99:1).

Вихід: 64% (жовта тверда речовина); PX-MC (RT): 7,7хв. (Спосіб C); MC (ES+) дає m/z: 337,07.

50 (B) (S)-3-(3-тиазол-4-іл-[1,2,4]оксадиазол-5-іл)-пиперидину гідрохлорид

Зазначене сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 33 (B), починаючи з (S)-3-(3-тиазол-4-іл-[1,2,4]оксадиазол-5-іл)-пиперидин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру.

Вихід: кількісний (біла тверда речовина); PX-MC (RT): 1,7хв. (Спосіб C); MC (ES+) дає m/z: 237,13.

50 (C) (4-фторфеніл)-[(S)-3-(3-тиазол-4-іл-[1,2,4]оксадиазол-5-іл)-пиперидин-1-іл]-метанон

Зазначену сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 33 (C), починаючи з (S)-3-(3-тиазол-4-іл-[1,2,4]оксадиазол-5-іл)-пиперидину гідрохлориду.

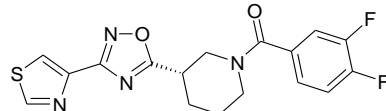
(4-фторфеніл)-[(S)-3-(3-тиазол-4-іл-[1,2,4]оксадиазол-5-іл)-пиперидин-1-іл]-метанон одержують у чистому виді в результаті високошвидкісної колонкової хроматографії (силікагель, елюент: ДХМ: MeOH 99:1).

Вихід: 65% (біла тверда речовина); т. пл.=118-120°C; $[\alpha]_D^{20} = +109,10^\circ$ (c=0,9, MeOH); PX-MC (RT): 5,97хв. (Спосіб E); MC (ES+) дає m/z: 359,2.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆), δ (м. буд.): 9,26 (д, 1H); 8,34 (д, 1H); 7,48 (дд, 2H); 7,24 (дд, 2H); 4,23 (м, 1H); 3,75 (м, 1H); 3,56 (дд, 1H); 3,43 (ддд, 1H); 3,30 (ддд, 1H); 2,27 (м, 1H); 1,99 (м, 1H); 1,81 (м, 1H); 1,65 (м, 1H).

Приклад 51

(3,4-дифторфеніл)-[(S)-3-(3-тиазол-4-іл-[1,2,4]оксадиазол-5-іл)-пиперидин-1-іл]-метанон



Зазначену сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 33 (C), починаючи з (S)-3-(3-тиазол-4-іл-[1,2,4]оксадиазол-5-іл)-пиперидину гідрохлориду (отриманого, як описано в Прикладі 50 (B)) і 3,4-дифторбензоїлхлориду.

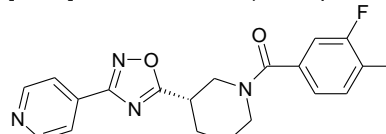
(3,4-дифторфеніл)-[(S)-3-(3-тиазол-4-іл-[1,2,4]оксадиазол-5-іл)-пиперидин-1-іл]-метанон одержують у чистому виді в результаті високошвидкісної колонкової хроматографії (силікагель, елюент: ДХМ: MeOH 99:1).

Вихід: 60% (біла тверда речовина); т. пл.=107-109°C; $[\alpha]_D^{20} = +103,24^\circ$ (c=0,9, MeOH); PX-MC (RT): 6,13хв. (Спосіб E); MC (ES+) дає m/z: 377,2.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆), δ (м. буд.): 9,26 (д, 1H); 8,38 (д, 1H); 7,52-7,40 (м, 2H); 7,28 (м, 1H); 4,20 (м, 1H); 3,73 (м, 1H); 3,57 (дд, 1H); 3,44 (ддд, 1H); 3,32 (ддд, 1H); 2,26 (м, 1H); 1,99 (м, 1H); 1,81 (м, 1H); 1,66 (м, 1H).

Приклад 52

(3,4-дифторфеніл)-[(S)-3-(3-пиридин-4-іл-[1,2,4]оксадиазол-5-іл)-пиперидин-1-іл]-метанон



52 (A) (S)-3-(3-пиридин-4-іл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-пиперидин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір

Зазначене сполуки одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 33 (A), починаючи з ізоникотинонітрилу.

(S)-3-(3-пиридин-4-іл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-пиперидин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір одержують у чистому виді в результаті розтирання з диетиловим ефіром.

Вихід: 72% (безбарвне масло); PX-MC (RT): 12хв. (Спосіб C); MC (ES+) дає m/z: 331,37.

52 (B) 4-((S)-5-пиперидин-3-іл-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)-пиридину дигідрохлорид

Зазначену сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 33 (B), починаючи з

(S)-3-(3-пиридин-4-іл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-пиперидин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру.

Вихід: кількісний (біла тверда речовина); PX-MC (RT): 0,71хв. (Спосіб A); MC (ES+) дає m/z: 231,06.

52 (C) (3,4-дифторфеніл)-[(S)-3-(3-пиридин-4-іл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-пиперидин-1-іл]-метанон

Зазначену сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 33 (C), починаючи з 4-((S)-5-пиперидин-3-іл-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)-пиридину дигідрохлориду й 3,4-дифторбензоїлхлориду.

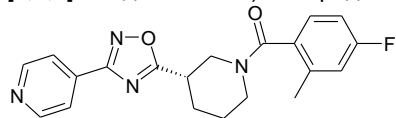
(3,4-дифторфеніл)-[(S)-3-(3-пиридин-4-іл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-пиперидин-1-іл]-метанон одержують у чистому виді в результаті розтирання з диетиловим ефіром.

Вихід: 46% (біла тверда речовина); т. пл.=102-106°C; $[\alpha]_D^{20}=+94,62^\circ$ (c=0,99, MeOH); PX-MC (RT): 5,88хв. (Спосіб E); MC (ES+) дає m/z: 371,1.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆), δ (м. буд.): 8,80 (д, 2H); 7,90 (д, 2H); 7,46 (м, 2H); 7,27 (м, 1H); 4,21 (м, 1H); 3,72 (м, 1H); 3,59 (дд, 1H); 3,48 (м, 1H); 3,33 (ддд, 1H); 2,26 (м, 1H); 2,01 (м, 1H); 1,81 (м, 1H); 1,67 (м, 1H).

Приклад 53

(4-фтор-2-метилфеніл)-[(S)-3-(3-пиридин-4-іл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-пиперидин-1-іл]-метанон



Зазначене сполуки одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 8, із застосуванням 4-фтор-2-метилбензойної кислоти як переважної кислоти й починаючи з 4-((S)-5-пиперидин-3-іл-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)-пиридину дигідрохлориду (отриманого, як описано в Прикладі 52 (B)).

(4-фтор-2-метилфеніл)-[(S)-3-(3-пиридин-4-іл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-пиперидин-1-іл]-метанон одержують у чистому виді в результаті високошвидкісної колонкової хроматографії (сілікагель, елюент: ДХМ/MeOH 99/1).

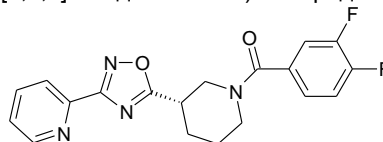
Вихід: 44% (безбарвне масло); $[\alpha]_D^{20}=+66,4^\circ$ (c=0,91, MeOH); PX-MC (RT): 5,4хв. (Спосіб E); MC (ES+) дає m/z: 367,2.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆), δ (м. буд.): 8,81 (д, 2H); 7,90 (д, 2H); 7,21 (м, 1H); 7,12-6,96 (м, 2H); 4,29 (м уш, 1H); 3,94 (м уш, 1H); 3,63 (м уш, 1H); 3,43 (м

уш, 1H); 3,25 (м уш, 1H); 2,24 (м, 1H); 2,22 (з, 3H); 2,01 (м, 1H); 1,79 (м, 1H); 1,62 (м, 1H).

Приклад 54

(3,4-дифторфеніл)-[(S)-3-(3-пиридин-2-іл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-пиперидин-1-іл]-метанон



54 (A) (S)-3-(3-пиридин-2-іл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-пиперидин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір

Зазначену сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 33 (A), починаючи з пиридин-2-карбонітрилу.

(S)-3-(3-пиридин-2-іл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-пиперидин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір одержують у чистому виді в результаті розтирання з диетиловим ефіром.

Вихід: 57% (безбарвне масло); PX-MC (RT): 6,87хв. (Спосіб C); MC (ES+) дає m/z: 331,2.

54 (B) 2-((S)-5-пиперидин-3-іл-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)-пиридину дигідрохлориду

Зазначену сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 33 (B), починаючи з

(S)-3-(3-пиридин-2-іл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-пиперидин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру.

Вихід: кількісний (біла тверда речовина); PX-MC (RT): 1,5хв. (Спосіб A); MC (ES+) дає m/z: 231,11.

54 (C) (3,4-дифторфеніл)-[(S)-3-(3-пиридин-2-іл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-пиперидин-1-іл]-метанон

Зазначену сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 33 (C), починаючи з 4-((S)-5-пиперидин-3-іл-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)-пиридину дигідрохлориду й 3,4-дифторбензоїлхлориду.

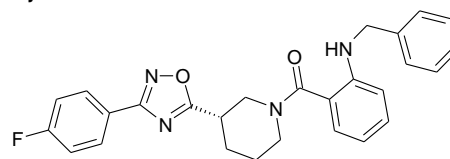
(3,4-дифторфеніл)-[(S)-3-(3-пиридин-2-іл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-пиперидин-1-іл]-метанон одержують у чистому виді в результаті розтирання з диетиловим ефіром.

Вихід: 92% (біла тверда речовина); т. пл.=135-137°C; $[\alpha]_D^{20}=+98,91^\circ$ (c=1,24, MeOH); PX-MC (RT): 6,63хв. (Спосіб E); MC (ES+) дає m/z: 371,1.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆), δ (м. буд.): 8,76 (м, 1H); 8,06-7,95 (м, 2H); 7,58 (ддд, 1H); 7,54-7,41 (м, 2H); 7,29 (м, 1H); 4,19 (м, 1H); 3,72 (м, 1H); 3,61 (дд, 1H); 3,46 (м, 1H); 3,34 (ддд, 1H); 2,26 (м, 1H); 2,01 (м, 1H); 1,81 (м, 1H); 1,66 (м, 1H).

Приклад 55

(2-бензиламинофеніл)-[(S)-3-(3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-пиперидин-1-іл]-метанон



Зазначену сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 3 (C), із застосуванням 2-бензиламинобензойної кислоти як переважної кислоти й (S)-3-(3-(4-фторфеніл)-

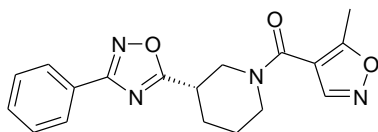
[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидину гідрохлориду (отриманого, як описано в Прикладі 3 (В)).

Вихід: 68% (жовте масло); $[\alpha]_D^{20} = +74,48^\circ$ ($c=0,89$, MeOH); PX-MC (RT): 8,66хв. (Спосіб E); MC (ES+) дає m/z : 457,2.

¹H-ЯМР (DMCO- d_6), δ (м. буд.): 8,03 (м, 2H); 7,36 (дд, 2H); 7,32-7,17 (м, 5H); 7,13 (ддд, 1H); 7,05 (дд, 1H); 6,60 (м, 2H); 4,32 (з, 2H); 4,25 (м, 1H); 3,78 (м, 1H); 3,58 (дд, 1H); 3,43 (ддд, 1H); 3,27 (ддд, 1H); 2,25 (м, 1H); 1,98 (м, 1H); 1,82 (м, 1H); 1,65 (м, 1H).

Приклад 56

(5-метилізоксазол-4-іл)-[(S)-3-(3-феніл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-пиперидин-1-іл]-метанон



56 (A) (S)-3-(3-феніл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-пиперидин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір

Зазначену сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 33 (A), починаючи з бензонітрилу.

Отриманий (S)-3-(3-феніл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-пиперидин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір використовують на наступній стадії без подальшого очищення.

Вихід: 85% (безбарвне масло); PX-MC (RT): 10,4хв. (Спосіб C); MC (ES+) дає m/z : 330,1.

56 (B) (S)-3-(3-феніл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-пиперидину гідрохлорид

Зазначену сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 33 (B), починаючи з (S)-3-(3-феніл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-пиперидин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру.

Вихід: кількісний (біла тверда речовина); PX-MC (RT): 2,8хв. (Спосіб D); MC (ES+) дає m/z : 230,1.

56 (C) (5-метилізоксазол-4-іл)-[(S)-3-(3-феніл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-пиперидин-1-іл]-метанон

Зазначену сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 3 (C), із застосуванням 5-метилізоксазол-4-карбонової кислоти як переважної кислоти й починаючи з (S)-3-(3-феніл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-пиперидину гідрохлориду.

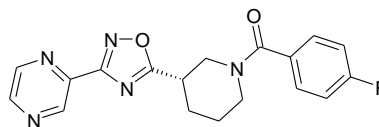
(5-метилізоксазол-4-іл)-[(S)-3-(3-феніл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-пиперидин-1-іл]-метанон одержують у чистому виді в результаті високошвидкісної колонкової хроматографії (силікагель, елюент: ДХМ/MeOH 98,5:1,5).

Вихід: кількісний (жовте масло); $[\alpha]_D^{20} = +79,7^\circ$ ($c=0,91$, MeOH); PX-MC (RT): 6,93хв. (Спосіб E); MC (ES+) дає m/z : 339,1.

¹H-ЯМР (DMCO- d_6), δ (м. буд.): 8,59 (з, 1H); 7,99 (м, 2H); 7,57 (м, 3H); 4,23 (м, 1H); 3,77 (м, 1H); 3,62 (дд, 1H); 3,48-3,32 (м, 2H); 2,45 (з, 3H); 2,26 (м, 1H); 2,01 (м, 1H); 1,82 (м, 1H); 1,65 (м, 1H).

Приклад 57

(4-фторфеніл)-[(S)-3-(3-піразин-2-іл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-пиперидин-1-іл]-метанон



57 (A) (S)-3-(3-піразин-2-іл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-пиперидин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір

Зазначену сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 33 (A), починаючи з піразин-2-карбонітрилу.

Отриманий (S)-3-(3-піразин-2-іл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-пиперидин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір використають на наступній стадії без подальшого очищення.

Вихід: 44% (безбарвне масло); PX-MC (RT): 4,2хв. (Спосіб A); MC (ES+) дає m/z : 332,00.

57 (B) 2-((S)-5-пиперидин-3-іл-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)-піразину дигідрохлорид

Зазначену сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 33 (B), починаючи з

(S)-3-(3-піразин-2-іл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-пиперидин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру.

Вихід: кількісний (біла тверда речовина); PX-MC (RT): 1,1хв. (Спосіб A); MC (ES+) дає m/z : 232,1.

57 (C) (4-фторфеніл)-[(S)-3-(3-піразин-2-іл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-пиперидин-1-іл]-метанон

Зазначену сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 33 (C), починаючи з 2-((S)-5-пиперидин-3-іл-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)-піразину дигідрохлориду.

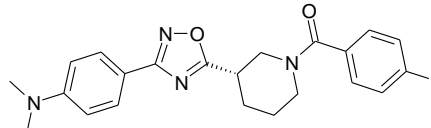
(4-фторфеніл)-[(S)-3-(3-піразин-2-іл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-пиперидин-1-іл]-метанон одержують у чистому виді в результаті високошвидкісної колонкової хроматографії (силікагель, елюент: ДХМ/MeOH 99:1).

Вихід: 99% (безбарвне масло); $[\alpha]_D^{20} = +94,59^\circ$ ($c=0,86$, MeOH); PX-MC (RT): 6,34хв. (Спосіб E); MC (ES+) дає m/z : 354,1.

¹H-ЯМР (DMCO- d_6), δ (м. буд.): 9,21 (д, 1H); 8,84 (м, 2H); 7,48 (дд, 2H); 7,24 (дд, 2H); 4,24 (м, 1H); 3,75 (м, 1H); 3,61 (дд, 1H); 3,48 (ддд, 1H); 3,32 (ддд, 1H); 2,28 (м, 1H); 2,02 (м, 1H); 1,82 (м, 1H); 1,67 (м, 1H).

Приклад 58

((S)-3-[3-(4-диметиламинофеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл)-(4-фторфеніл)-метанон



58 (A) (S)-3-[3-(4-диметиламинофеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір

Зазначену сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 33 (A), починаючи з 4-диметиламинобензонітрилу.

Отриманий (S)-3-[3-(4-диметиламинофеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір використають на наступній стадії без подальшого очищення.

Вихід: 12% (безбарвне масло); PX-MC (RT): 5,5хв. (Спосіб А); MC (ES+) дає m/z: 373,03.

58 (В) диметил-[4-((S)-5-пиперидин-3-іл-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)-феніл]-аміну дигідрохлорид
Зазначену сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 33 (В), починаючи з (S)-3-[3-(4-диметиламинофеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру.

Вихід: кількісний (біла тверда речовина); PX-MC (RT): 2,3хв. (Спосіб А); MC (ES+) дає m/z: 273,13.

58 (С) (4-фторфеніл)-[(S)-3-(3-пиазин-2-іл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-пиперидин-1-іл]-метанон

Зазначену сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 33 (С), починаючи з диметил-[4-((S)-5-пиперидин-3-іл-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)-феніл]-аміну дигідрохлориду.

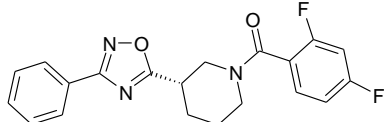
{(S)-3-[3-(4-диметиламинофеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл}-(4-фторфеніл)-метанон одержують у чистому виді в результаті високошвидкісної колонкової хроматографії (силікагель, елюент: ДХМ/MeOH 99:1).

Вихід: 89% (жовтий порошок); т. пл.=147-153°C; $[\alpha]_D^{20}=+31,27^\circ$ (c=0,54, MeOH); PX-MC (RT): 7,06хв. (Спосіб Е); MC (ES+) дає m/z: 395,1.

^1H -ЯМР (DMCO-d₆), δ (м. буд.): 7,79 (д, 2H); 7,47 (дд, 2H); 7,24 (дд, 2H); 6,82 (д, 2H); 4,20 (м, 1H); 3,74 (м, 1H); 3,54 (дд, 1H); 3,40-3,24 (м, 2H); 3,00 (з, 6H); 2,24 (м, 1H); 1,97 (м, 1H); 1,81 (м, 1H); 1,63 (м, 1H)

Приклад 59

(2,4-дифторфеніл)-[(S)-3-(3-феніл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-пиперидин-1-іл]-метанон



Зазначену сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 33 (С), починаючи з (S)-3-(3-феніл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-пиперидину гідрохлориду (отриманого, як описано в Прикладі 56 (В)) і 2,4-дифторбензоїлхлориду.

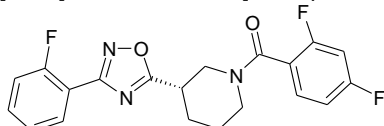
(2,4-дифторфеніл)-[(S)-3-(3-феніл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-пиперидин-1-іл]-метанон одержують у чистому виді в результаті препаративної ВЕРХ.

Вихід: 44% (безбарвне масло); $[\alpha]_D^{20}=+74,43^\circ$ (c=0,8, MeOH); PX-MC (RT): 7,63хв. (Спосіб Е); MC (ES+) дає m/z: 370,1.

^1H -ЯМР (DMCO-d₆), δ (м. буд.): 7,98 (м, 2H); 7,57 (м, 3H); 7,45 (м, 1H); 7,24 (ддд, 1H); 7,14 (ддд, 1H); 4,21 (м уш, 2H); 3,60 (дд, 1H); 3,48-3,22 (м, 2H); 3,25 (м, 1H); 2,00 (м, 1H); 1,81 (м, 1H); 1,64 (м, 1H).

Приклад 60

(2,4-дифторфеніл)-[(S)-3-[3-(2-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл]-метанон



60 (А) (S)-3-[3-(2-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір

Зазначене сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 33 (А), починаючи з 2-фторбензонітрилу.

Отриманий (S)-3-[3-(2-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір використовують на наступній стадії без подальшого очищення.

Вихід: 83% (безбарвне масло); PX-MC (RT): 8,6хв. (Спосіб С); MC (ES+) дає m/z: 348,04.

60 (В) (S)-3-[3-(2-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидину гідрохлорид

Зазначене сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 33 (В), починаючи з (S)-3-[3-(2-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру.

Вихід: кількісний (MF) (біла тверда речовина); PX-MC (RT): 2,71хв. (Спосіб В); MC (ES+) дає m/z: 248,04.

60 (С) (2,4-дифторфеніл)-[(S)-3-[3-(2-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл]-метанон

Зазначену сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 33 (С), починаючи з (S)-3-[3-(2-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидину гідрохлориду й 2,4-дифторбензоїлхлориду.

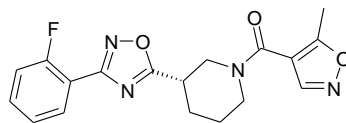
(2,4-дифторфеніл)-[(S)-3-[3-(2-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл]-метанон одержують у чистому виді в результаті препаративної ВЕРХ.

Вихід: 52% (жовте масло); $[\alpha]_D^{20}=+91,56^\circ$ (c=0,56, MeOH); PX-MC (RT): 7,48хв. (Спосіб Е); MC (ES+) дає m/z: 388,1.

^1H -ЯМР (DMCO-d₆, 343 К), δ (м. буд.): 7,97 (м, 1H); 7,64 (м, 1H); 7,50-7,35 (м, 3H); 7,24 (ддд, 1H); 7,13 (ддд, 1H); 4,24 (м уш, 2H); 3,61 (дд, 1H); 3,47-3,22 (м, 2H); 2,26 (м, 1H); 2,01 (м, 1H); 1,82 (м, 1H); 1,63 (м, 1H).

Приклад 61

{(S)-3-[3-(2-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл}-(5-метилізоксазол-4-іл)-метанон



Зазначену сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 3 (С), із застосуванням 5-метилізоксазол-4-карбонової кислоти як переважної кислоти й починаючи з (S)-3-[3-(2-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидину гідрохлориду (отриманого, як описано в Прикладі 60 (В)).

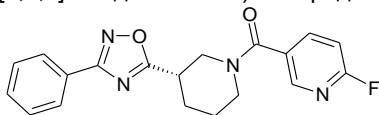
{(S)-3-[3-(2-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл}-(5-метилізоксазол-4-іл)-метанон одержують у чистому виді в результаті високошвидкісної колонкової хроматографії (силікагель, елюент: петролейний ефір: AcOEt 6:4).

Вихід: 94% (жовте масло); $[\alpha]_D^{20}=+84,76^\circ$ (c=0,87, MeOH); PX-MC (RT): 6,81хв. (Спосіб Е); MC (ES+) дає m/z: 357,1.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 343 K), δ (м. буд.): 8,54 (з, 1H); 7,97 (м, 1H); 7,64 (м, 1H); 7,40 (м, 2H); 4,23 (м, 1H); 3,77 (м, 1H); 3,63 (дд, 1H); 3,45 (ддд, 1H); 3,38 (ддд, 1H); 2,45 (з, 3H); 2,26 (м, 1H); 2,00 (м, 1H); 1,82 (м, 1H); 1,66 (м, 1H).

Приклад 62

(6-фторпиперидин-3-іл)-[(S)-3-(3-феніл-[1,2,4]оксадиазол-5-іл)-пиперидин-1-іл]-метанон



Зазначену сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 3 (С), із застосуванням 6-фторникотинової кислоти як переважної кислоти й починаючи з (S)-3-(3-феніл-[1,2,4]оксадиазол-5-іл)-пиперидину гідрохлориду (отриманого, як описано в Прикладі 56 (В)).

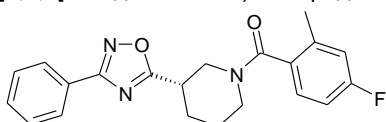
(6-фторпиперидин-3-іл)-[(S)-3-(3-феніл-[1,2,4]оксадиазол-5-іл)-пиперидин-1-іл]-метанон одержують у чистому виді в результаті високошвидкісної колонкової хроматографії (силікагель, елюент: ДХМ/MeOH 99:1).

Вихід: 37% (білий порошок); РХ-МС (RT): 7,00хв. (Спосіб Е); МС (ES+) дає m/z: 353,1.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆), δ (м. буд.): 8,32 (м, 1H); 8,07-7,94 (м, 3H); 7,63-7,52 (м, 3H); 7,23 (ддд, 1H); 4,23 (м, 1H); 3,74 (м, 1H); 3,62 (дд, 1H); 3,46 (ддд, 1H); 3,37 (ддд, 1H); 2,26 (м, 1H); 2,01 (м, 1H); 1,81 (м, 1H); 1,69 (м, 1H).

Приклад 63

(4-фтор-2-метилфеніл)-[(S)-3-(3-феніл-[1,2,4]оксадиазол-5-іл)-пиперидин-1-іл]-метанон



Зазначену сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 3 (С), із застосуванням 4-фтор-2-метилбензойної кислоти як переважної кислоти й починаючи з (S)-3-(3-феніл-[1,2,4]оксадиазол-5-іл)-пиперидину гідрохлориду (отриманого, як описано в Прикладі 56 (В)).

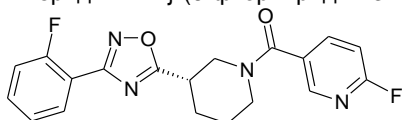
(4-фтор-2-метилфеніл)-[(S)-3-(3-феніл-[1,2,4]оксадиазол-5-іл)-пиперидин-1-іл]-метанон одержують у чистому виді в результаті високошвидкісної колонкової хроматографії (силікагель, елюент: ДХМ/MeOH 99:1).

Вихід: 22% (безбарвне масло); [α]_D²⁰=+67,99° (с=0,45, MeOH); РХ-МС (RT): 7,91хв. (Спосіб Е); МС (ES+) дає m/z: 366,2.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆), δ (м. буд.): 7,99 (м, 2H); 7,63-7,51 (м, 3H); 7,21 (м, 1H); 7,12-6,97 (м, 2H); 4,30 (м уш, 1H); 3,99 (м уш, 1H); 3,62 (м, 1H); 3,39 (м, 1H); 3,26 (м, 1H); 2,25 (м, 1H); 2,22 (з, 3H); 2,00 (м, 1H); 1,79 (м, 1H); 1,60 (м, 1H).

Приклад 64

((S)-3-[3-(2-фторфеніл)-[1,2,4]оксадиазол-5-іл]-пиперидин-1-іл)-(6-фторпиперидин-3-іл)-метанон



Зазначену сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 3 (С), із застосуванням 6-фторникотинової кислоти як переважної кислоти й починаючи з (S)-3-[3-(2-фторфеніл)-[1,2,4]оксадиазол-5-іл]-пиперидину гідрохлориду (отриманого, як описано в Прикладі 60 (В)).

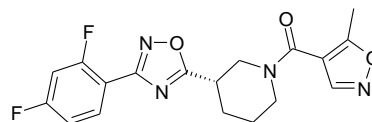
((S)-3-[3-(2-фторфеніл)-[1,2,4]оксадиазол-5-іл]-пиперидин-1-іл)-(6-фторпиперидин-3-іл)-метанон одержують у чистому виді в результаті високошвидкісної колонкової хроматографії (силікагель, елюент: ДХМ/MeOH 99:1).

Вихід: 54% (білий порошок); [α]_D²⁰=+83,62° (с=0,48, MeOH); РХ-МС (RT): 6,97хв. (Спосіб Е); МС (ES+) дає m/z: 371,1.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆), δ (м. буд.): 8,31 (м, 1H); 8,03 (ддд, 1H); 7,97 (ддд, 1H); 7,64 (м, 1H); 7,40 (ддд, 2H); 7,21 (дд, 1H); 4,23 (м, 1H); 3,75 (м, 1H); 3,62 (дд, 1H); 3,48 (ддд, 1H); 3,36 (ддд, 1H); 2,27 (м, 1H); 2,01 (м, 1H); 1,81 (м, 1H); 1,68 (м, 1H).

Приклад 65

((S)-3-[3-(2,4-дифторфеніл)-[1,2,4]оксадиазол-5-іл]-пиперидин-1-іл)-(5-метилізоксазол-4-іл)-метанон



65 (А)

((S)-3-[3-(2,4-дифторфеніл)-[1,2,4]оксадиазол-5-іл]-пиперидин-1-іл)-карбонної кислоти трет-бутиловий ефір

Зазначену сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 33 (А), починаючи з 2,4-дифторбензонітрилу.

((S)-3-[3-(2,4-дифторфеніл)-[1,2,4]оксадиазол-5-іл]-пиперидин-1-іл)-карбонної кислоти трет-бутиловий ефір одержують у чистому виді в результаті очищення за допомогою високошвидкісної хроматографії (силікагель, елюент ДХМ/MeOH 99/1).

Вихід: 90% (безбарвне масло); РХ-МС (RT): 10,2хв. (Спосіб А); МС (ES+) дає m/z: 366,1.

65 (В)

((S)-3-[3-(2,4-дифторфеніл)-[1,2,4]оксадиазол-5-іл]-пиперидин-1-іл)-гідрохлорид

Зазначену сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 33 (В), починаючи з (S)-3-[3-(2,4-дифторфеніл)-[1,2,4]оксадиазол-5-іл]-пиперидин-1-іл)-карбонної кислоти трет-бутилового ефіру.

Вихід: кількісний (біла тверда речовина); РХ-МС (RT): 4,62хв. (Спосіб А); МС (ES+) дає m/z: 266,1.

65 (С)

((S)-3-[3-(2,4-дифторфеніл)-[1,2,4]оксадиазол-5-іл]-пиперидин-1-іл)-(5-метилізоксазол-4-іл)-метанон

Зазначену сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 8, із застосуванням 5-метилізоксазол-4-карбонної кислоти як переважної кислоти й починаючи з (S)-3-[3-(2,4-дифторфеніл)-[1,2,4]оксадиазол-5-іл]-пиперидину гідрохлориду.

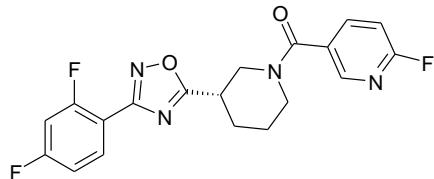
((S)-3-[3-(2,4-дифторфеніл)-[1,2,4]оксадиазол-5-іл]-пиперидин-1-іл)-(5-метилізоксазол-4-іл)-метанон одержують у чистому виді в результаті препаративної ВЕРХ.

Вихід: кількісний (ясно-коричневе масло); $[\alpha]_D^{20} = +85,55^\circ$ ($c=1,08$, MeOH); PX-MC (RT): 7,12хв. (Спосіб Е); MC (ES+) дає m/z : 375,1.

^1H -ЯМР (DMCO- d_6), δ (м. буд.): 8,58 (з, 1H); 8,03 (ддд, 1H); 7,40 (ддд, 1H); 7,27 (ддд, 1H); 4,22 (дд, 1H); 3,77 (ддд, 1H); 3,62 (дд, 1H); 3,50-3,32 (м, 2H); 2,46 (з, 3H); 2,26 (м, 1H); 2,00 (м, 1H); 1,83 (м, 1H); 1,67 (м, 1H).

Приклад 66

{(S)-3-[3-(2,4-дифторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл}-(6-фторпиперидин-3-іл)-метанон



Зазначену сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 8, із застосуванням 6-фторникотинової кислоти як переважної кислоти й починаючи з (S)-3-[3-(2,4-дифторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидину гідрохлориду (отриманого, як описано в Прикладі 65 (В)).

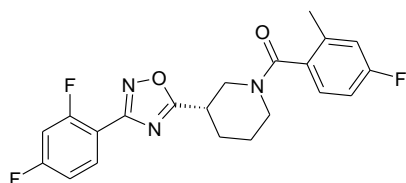
{(S)-3-[3-(2,4-дифторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл}-(6-фторпиперидин-3-іл)-метанон одержують у чистому виді в результаті препаративної ВЕРХ.

Вихід: 75% (безбарвне масло); $[\alpha]_D^{20} = +90,04^\circ$ ($c=0,65$, MeOH); PX-MC (RT): 6,75хв. (Спосіб Е); MC (ES+) дає m/z : 389,1.

^1H -ЯМР (DMCO- d_6), δ (м. буд.): 8,31 (м, 1H); 8,09-7,98 (м, 2H); 7,41 (ддд, 1H); 7,31-7,19 (м, 2H); 4,23 (м, 1H); 3,75 (м, 1H); 3,62 (дд, 1H); 3,48 (ддд, 1H); 3,36 (ддд, 1H); 2,27 (м, 1H); 2,00 (м, 1H); 1,81 (м, 1H); 1,68 (м, 1H).

Приклад 67

{(S)-3-[3-(2,4-дифторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл}-(4-фтор-2-метилфеніл)-метанон



Зазначену сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 8, із застосуванням 4-фтор-2-метилбензойної кислоти як переважної кислоти й починаючи з (S)-3-[3-(2,4-дифторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидину гідрохлориду (отриманого, як описано в Прикладі 65 (В)).

{(S)-3-[3-(2,4-дифторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл}-(4-фтор-2-метилфеніл)-метанон одержують у чистому виді в результаті препаративної ВЕРХ.

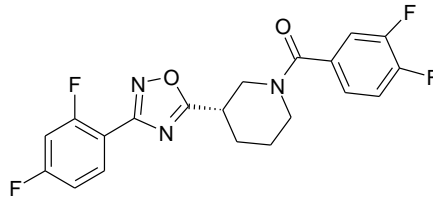
Вихід: 40% (безбарвне масло); $[\alpha]_D^{20} = +53,76^\circ$ ($c=0,4$, MeOH); PX-MC (RT): 7,82хв. (Спосіб Е); MC (ES+) дає m/z : 402,2.

^1H -ЯМР (DMCO- d_6), δ (м. буд.): 8,03 (м, 1H); 7,39-7,17 (м, 3H); 7,09-6,96 (м, 2H); 4,13 (м, 1H); 3,66 (м, 1H); 3,62 (дд, 1H); 3,41 (м, 1H); 3,26 (ддд,

1H); 2,26 (м, 1H); 2,23 (з, 3H); 2,02 (м, 1H); 1,82 (м, 1H); 1,63 (м, 1H).

Приклад 68

(3,4-дифторфеніл)-{(S)-3-[3-(2,4-дифторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл}-метанон



Зазначену сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 33 (С), починаючи з (S)-3-[3-(2,4-дифторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидину гідрохлориду (отриманого, як описано в Прикладі 65 (В)) і 3,4-дифторбензоїлхлориду.

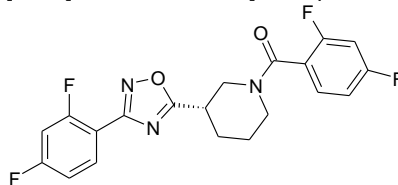
(3,4-дифторфеніл)-{(S)-3-[3-(2,4-дифторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл}-метанон одержують у чистому виді в результаті препаративної ВЕРХ.

Вихід: 53% (жовте масло); $[\alpha]_D^{20} = +79,11^\circ$ ($c=0,65$, MeOH); PX-MC (RT): 7,36хв. (Спосіб Е); MC (ES+) дає m/z : 406,1.

^1H -ЯМР (DMCO- d_6), δ (м. буд.): 8,03 (ддд, 1H); 7,52-7,36 (м, 3H); 7,28 (м, 2H); 4,19 (м уш, 1H); 3,72 (м уш, 1H); 3,58 (дд, 1H); 3,46 (м, 1H); 3,33 (ддд, 1H); 2,25 (м, 1H); 1,99 (м, 1H); 1,80 (м, 1H); 1,67 (м, 1H).

Приклад 69

(2,4-дифторфеніл)-{(S)-3-[3-(2,4-дифторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл}-метанон



Зазначену сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 33 (С), починаючи з (S)-3-[3-(2,4-дифторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидину гідрохлориду (отриманого, як описано в Прикладі 65 (В)) і 2,4-дифторбензоїлхлориду.

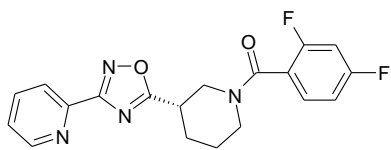
(2,4-дифторфеніл)-{(S)-3-[3-(2,4-дифторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл}-метанон одержують у чистому виді в результаті препаративної ВЕРХ.

Вихід: 43% (жовте масло); $[\alpha]_D^{20} = +92,31^\circ$ ($c=0,65$, MeOH); PX-MC (RT): 7,32хв. (Спосіб Е); MC (ES+) дає m/z : 406,1.

^1H -ЯМР (DMCO- d_6), δ (м. буд.): 8,03 (м, 1H); 7,43 (м, 2H); 7,26 (м, 2H); 7,13 (ддд, 1H); 4,31 (м уш, 1H); 3,86 (м уш, 1H); 3,60 (дд, 1H); 3,41 (м, 1H); 3,31 (м, 1H); 2,25 (м, 1H); 2,01 (м, 1H); 1,81 (м, 1H); 1,64 (м, 1H).

Приклад 70

(2,4-дифторфеніл)-{(S)-3-[3-пиридин-2-іл]-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл}-метанон



Зазначену сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 33 (С), починаючи з 2-((S)-5-пиперидин-3-іл-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)-пиридину дигідрохлориду (отриманого, як описано в Прикладі 54(В)) і 2,4-дифторбензоїлхлориду.

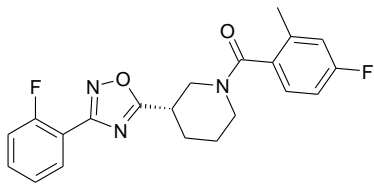
(2,4-дифторфеніл)-{(S)-3-[3-(2-пиридин-2-іл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-пиперидин-1-іл]-метанон одержують у чистому виді в результаті розтирання з диетиловим ефіром.

Вихід: 55% (біла тверда речовина); $[\alpha]_D^{20} = +92,08^\circ$ ($c=0,93$, MeOH); PX-MC (RT): 6,19хв. (Спосіб Е); MC (ES+) дає m/z : 371,1.

^1H -ЯМР (DMCO- d_6), δ (м. буд.): 8,76 (м, 1H); 8,01 (м, 2H); 7,58 (м, 1H); 7,49 (м, 1H); 7,24 (ддд, 1H); 7,14 (ддд, 1H); 4,37 (м уш, 1H); 3,79 (м уш, 1H); 3,61 (дд, 1H); 3,41 (м, 1H); 3,31 (м, 1H); 2,27 (м, 1H); 2,02 (м, 1H); 1,82 (м, 1H); 1,64 (м, 1H).

Приклад 71

(4-фтор-2-метилфеніл)-{(S)-3-[3-(2-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл]-метанон



Зазначену сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 8, із застосуванням 4-фтор-2-метилбензойної кислоти як переважної кислоти й починаючи з (S)-3-[3-(2-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидину гідрохлориду (отриманого, як описано в Прикладі 60 (В)).

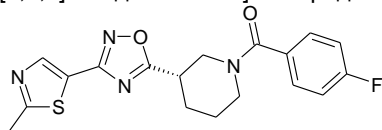
(4-фтор-2-метилфеніл)-{(S)-3-[3-(2-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл]-метанон одержують у чистому виді в результаті препаративної ВЕРХ.

Вихід: 26% (безбарвне масло); $[\alpha]_D^{20} = +61,32^\circ$ ($c=0,63$, MeOH); PX-MC (RT): 7,69хв. (Спосіб Е); MC (ES+) дає m/z : 384,1.

^1H -ЯМР (DMCO- d_6), δ (м. буд.): 7,97 (м, 1H); 7,95 (м, 1H); 7,40 (м, 2H); 7,21 (м, 1H); 7,05 (м, 2H); 4,31 (м уш, 1H); 4,01 (м уш, 1H); 3,62 (м, 1H); 3,42 (м, 1H); 3,23 (м, 1H); 2,22 (з, 3H); 2,22 (м, 1H); 1,99 (м, 1H); 1,79 (м, 1H); 1,60 (м, 1H).

Приклад 72

(4-фторфеніл)-{(S)-3-[3-(2-метилтиазол-5-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл]-метанон



72 (А) (S)-3-[3-(2-метилтиазол-5-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір

Зазначену сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 33 (А), починаючи

з 2-метилтиазол-5-карбонітрилу.

(S)-3-[3-(2-метилтиазол-5-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір одержують у чистому виді в результаті високошвидкісної хроматографії (силікагель, елюент ДХМ: MeOH 98:2).

Вихід: 35% (безбарвне масло); PX-MC (RT): 4,7хв. (Спосіб А); MC (ES+) дає m/z : 350,98.

72 (В) (S)-3-[3-(2-метилтиазол-5-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидину гідрохлорид

Зазначену сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 33 (В), починаючи з (S)-3-[3-(2-метилтиазол-5-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру.

Вихід: кількісний (біла тверда речовина); PX-MC (RT): 2хв. (Спосіб А); MC (ES+) дає m/z : 251,02.

72 (С) (4-фторфеніл)-{(S)-3-[3-(2-метилтиазол-5-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл]-метанон

Зазначену сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 33 (С), починаючи з (S)-3-[3-(2-метилтиазол-5-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидину гідрохлориду й 4-фторбензоїлхлориду.

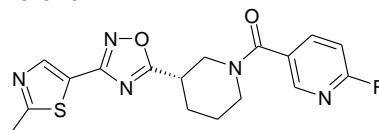
(4-фторфеніл)-{(S)-3-[3-(2-метилтиазол-5-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл]-метанон одержують у чистому виді в результаті розтирання з диетиловим ефіром.

Вихід: 67% (білий порошок); $[\alpha]_D^{20} = +8,65^\circ$ ($c=0,97$, MeOH); PX-MC (T.R.): 7,12хв. (Спосіб Е); MC (ES+) дає m/z : 375,1, MeOH); PX-MC (RT): 6,09хв. (Спосіб Е); MC (ES+) дає m/z : 375,1.

^1H -ЯМР (DMCO- d_6), δ (м. буд.): 8,17 (з, 1H); 7,48 (дд, 2H); 7,24 (дд, 2H); 4,21 (м, 1H); 3,74 (м, 1H); 3,55 (дд, 1H); 3,41 (м, 1H); 3,29 (ддд, 1H); 2,75 (з, 3H); 2,24 (м, 1H); 1,97 (м, 1H); 1,80 (м, 1H); 1,64 (м, 1H).

Приклад 73

(6-фторпиридин-3-іл)-{(S)-3-[3-(2-метилтиазол-5-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл]-метанон



Зазначену сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 8, із застосуванням 6-фторникотинової кислоти як переважної кислоти й починаючи з (S)-3-[3-(2-метилтиазол-5-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидину гідрохлориду (отриманого, як описано в Прикладі 72 (В)).

(6-фторпиридин-3-іл)-{(S)-3-[3-(2-метилтиазол-5-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-пиперидин-1-іл]-метанон одержують у чистому виді в результаті препаративної ВЕРХ.

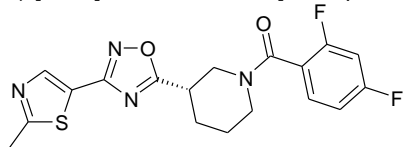
Вихід: 67% (білий порошок); $[\alpha]_D^{20} = +7,47^\circ$ ($c=0,99$, MeOH); PX-MC (RT): 5,67хв. (Спосіб Е); MC (ES+) дає m/z : 374,2.

^1H -ЯМР (DMCO- d_6), δ (м. буд.): 8,32 (м, 1H); 8,16 (з, 1H); 8,04 (ддд, 1H); 7,23 (дд, 1H); 4,21 (м, 1H); 3,74 (м, 1H); 3,59 (дд, 1H); 3,49-3,31 (м, 2H); 2,75 (з, 3H); 2,25 (м, 1H); 1,98 (м, 1H); 1,80 (м, 1H);

1,67 (м, 1H).

Приклад 74

(2,4-дифторфеніл)-{(S)-3-[3-(2-метилтиазол-5-іл)-[1,2,4]оксадиазол-5-іл]-пиперидин-1-іл}-метанон



Зазначену сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 33 (С), починаючи з (S)-3-[3-(2-метилтиазол-5-іл)-[1,2,4]оксадиазол-5-іл]-пиперидину гідрохлориду (отриманого, як описано в Прикладі 72 (В)) і 2,4-дифторбензоїлхлориду.

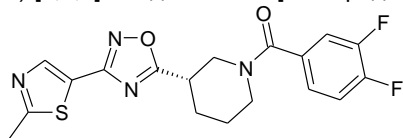
(2,4-дифторфеніл)-{(S)-3-[3-(2-метилтиазол-5-іл)-[1,2,4]оксадиазол-5-іл]-пиперидин-1-іл}-метанон одержують у чистому виді в результаті розтирання з диетиловим ефіром.

Вихід: 54% (білий порошок); $[\alpha]_D^{20}=+3,75^\circ$ (с=0,90, MeOH); PX-MC (RT): 7,34хв. (Спосіб Е); MC (ES+) дає m/z: 391,1

^1H -ЯМР (DMSO- d_6), δ (м. буд.): 8,11 (з, 1H); 7,47 (м, 1H); 7,23-7,07 (м, 2H); 4,17 (м, 1H); 3,69 (м, 1H); 3,59 (дд, 1H); 3,44-3,25 (м, 2H); 2,75 (з, 3H); 2,26 (м, 1H); 2,01 (м, 1H); 1,83 (м, 1H); 1,65 (м, 1H).

Приклад 75

(3,4-дифторфеніл)-{(S)-3-[3-(2-метилтиазол-5-іл)-[1,2,4]оксадиазол-5-іл]-пиперидин-1-іл}-метанон



Зазначену сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 33 (С), починаючи з (S)-3-[3-(2-метилтиазол-5-іл)-[1,2,4]оксадиазол-5-іл]-пиперидину гідрохлориду (отриманого, як описано в Прикладі 72 (В)) і 3,4-дифторбензоїлхлориду.

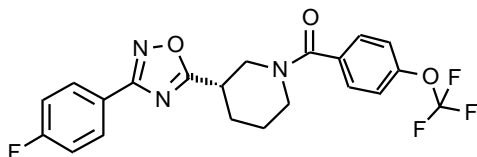
(3,4-дифторфеніл)-{(S)-3-[3-(2-метилтиазол-5-іл)-[1,2,4]оксадиазол-5-іл]-пиперидин-1-іл}-метанон одержують у чистому виді в результаті розтирання з диетиловим ефіром.

Вихід: 43% (білий порошок); PX-MC (RT): 7,63хв. (Спосіб Е); MC (ES+) дає m/z: 391,1

^1H -ЯМР (DMSO- d_6), δ (м. буд.): 8,16 (з, 1H); 7,47 (м, 2H); 7,27 (м, 1H); 4,18 (м, 1H); 3,72 (м, 1H); 3,56 (дд, 1H); 3,48-3,26 (м, 2H); 2,75 (з, 3H); 2,21 (м, 1H); 1,98 (м, 1H); 1,78 (м, 1H); 1,64 (м, 1H).

Приклад 76

{(S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадиазол-5-іл]-пиперидин-1-іл}-(4-трифторметоксифеніл)-метанон



Зазначену сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 3 (С), із застосуванням 4-трифторметоксибензойної кислоти як

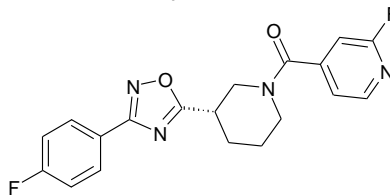
переважної кислоти й (S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадиазол-5-іл]-пиперидину гідрохлориду (отриманого, як описано в Прикладі 3 (В)).

Вихід: 90% (жовта смолиста тверда речовина); $[\alpha]_D^{20}=+99,85^\circ$ (с=1,08, CHCl₃); PX-MC (RT): 7,77хв. (Спосіб Е); MC (ES+) дає m/z: 435,9.

^1H -ЯМР (CDCl₃), δ (м. буд.): 8,06 (дд, 2H); 7,47 (д, 2H); 7,25 (д, 2H); 7,16 (дд, 2H); 4,41 (м, 1H); 3,95 (м, 1H); 3,55 (дд, 1H); 3,36-3,19 (м, 2H); 2,34 (м, 1H); 2,04 (м, 1H); 1,94 (м, 1H); 1,68 (м, 1H).

Приклад 77

{(S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадиазол-5-іл]-пиперидин-1-іл}-(2-фторпиридин-4-іл)-метанон



Зазначену сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 8, із застосуванням 2-фторпиридин-4-карбонової кислоти як переважної кислоти й починаючи з (S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадиазол-5-іл]-пиперидину гідрохлориду (отриманого, як описано в Прикладі 3 (В)).

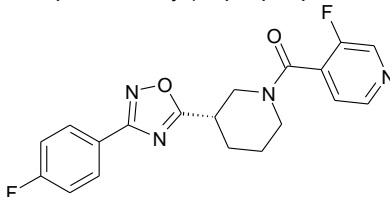
{(S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадиазол-5-іл]-пиперидин-1-іл}-(2-фторпиридин-4-іл)-метанон одержують у чистому виді в результаті високошвидкісної колонкової хроматографії (силікагель, елюент: AcOEt/гексан 1/1).

Вихід: 76% (білий порошок); $[\alpha]_D^{20}=+98,0^\circ$ (с=0,96, MeOH); т. пл.=93-95°C; PX-MC (RT): 2,96хв. (Спосіб F); MC (ES+) дає m/z: 371,1.

^1H -ЯМР (DMSO- d_6 , 353 K), δ (м. буд.): 8,33 (д, 1H); 8,05 (дд, 2H); 7,38 (дд, 2H); 7,34 (м, 1H); 7,16 (м, 1H); 4,16 (м уш, 1H); 3,67 (м уш, 1H); 3,60 (дд, 1H); 3,47 (м, 1H); 3,34 (м, 1H); 2,25 (м, 1H); 2,01 (м, 1H); 1,89-1,61 (м, 2H).

Приклад 78

{(S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадиазол-5-іл]-пиперидин-1-іл}-(3-фторпиридин-4-іл)-метанон



Зазначену сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 8, із застосуванням 3-фторпиридин-4-карбонової кислоти як переважної кислоти й починаючи з (S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадиазол-5-іл]-пиперидину гідрохлориду (отриманого, як описано в Прикладі 3 (В)).

{(S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадиазол-5-іл]-пиперидин-1-іл}-(3-фторпиридин-4-іл)-метанон одержують у чистому виді в результаті високошвидкісної колонкової хроматографії (силікагель, градієнт елюенту: від ДХМ/MeOH/NH₄OH 99,5:0,5:0,05 до ДХМ/MeOH/NH₄OH 99:1:0,1).

Вихід: 57% (безбарвна смола); $[\alpha]_D^{20}=+83,8^\circ$

($c=0,9$, MeOH); PX-MC (RT):хв. (Спосіб); MC (ES+) дає m/z :

¹H-ЯМР (DMCO- d_6 , 373 K), δ (м. буд.): 8,62 (м, 1H); 8,52 (дд, 1H); 8,04 (дд, 2H); 7,43 (дд, 1H); 7,36 (дд, 2H); 4,62-3,29 (м уш, 2H); 3,66 (дд, 1H); 3,45 (м, 2H); 2,27 (м, 1H); 2,04 (м, 1H); 1,84 (м, 1H); 1,68 (м, 1H).

Фармакологія:

Сполуки, які забезпечують даний винахід являють собою позитивні алостеричні модулятори mGluR5. У якості таких зазначені сполуки не зв'язуються з ортостеричним сайтом розпізнавання глутамату, і самі по собі не активують mGluR5. Замість цього, у присутності сполук формули I підсилюється відповідь mGluR5 на концентрацію глутамату або агоністу mGluR5. Припускають, що сполуки формули I діють на mGluR5 завдяки їхній здатності підсилювати функціонування зазначеного рецептора.

Приклад А

Система аналізу mGluR5 у культурі астроцитів кори головного мозку пацюка

Під дією факторів росту (основний фактор росту фібробластів, епідермальний фактор росту), щурячі астроцити, які культивують, експресують групу I-Gq зв'язаних транскриптів mGluR, а саме mGluR5, але не сплайсовані варіанти mGluR1, наслідком чого є функціональна експресія рецепторів mGluR5 (Miller et al. (1995) J. Neurosci. 15:6103-9): Стимуляція рецепторів mGluR5 селективним агоністом CHPG і повна блокада глутамат-індукованого фосфоінозитидного (PI) гідролізу й наступної внутрішньоклітинної мобілізації кальцію специфічним антагоністом, таким як MPEP, однозначно підтверджує експресію винятково рецепторів mGluR5 у зазначених препаратах.

Зазначений препарат розробили й застосовують для оцінки властивостей сполук згідно даному винаходу збільшуючи індуковану глутаматом мобілізацію Ca^{2+} під час відсутності істотної активності при застосуванні глутамату.

Первинна культура астроцитів кори головного мозку:

Первинні глиальні культури готують з кори головного мозку ембріонів пацюків Sprague-Dawley у віці від 16 до 19 днів, використовуючи модифікацію способу, описаного Mc Carthy й de Vellis (1980) J. Cell Biol. 85:890-902 й Miller et al. (1995) J. Neurosci. 15(9):6103-9. Кору головного мозку відокремлюють, а потім розділяють шляхом розтирання в стерильному буферному розчині, що містить 5,36мМ KCl, 0,44мМ $NaHCO_3$, 4,17мМ KH_2PO_4 , 137мМ NaCl, 0,34мМ Na_2PO_4 , 1г/л глюкози. Отриманий гомогенізатор клітин наносять на попередньо покриті полі-D-лізином T175 флакони (BIOCOAT, Becton Dickinson Biosciences, Erembodegem, Belgium) із середовищем Ігла в модифікації Дульбеко (D-MEM GlutaMAX™ I, Invitrogen, Basel, Switzerland), що містить буфери 25мМ HEPES й 22,7мМ $NaHCO_3$, і доповненої 4,5г/л глюкози, 1мМ піруватату й 15% сироватки ембріонів великої рогатої худоби (FBS, Invitrogen, Basel, Switzerland), пеніциліном і стрептоміцином, та інкубують при 37°C в атмосфері 5% CO_2 . Для наступного пересівання зміст FBS знижують до 10%. Через 12 днів

клітини переносять шляхом трипсинізації на попередньо покриті полі-D-лізином планшети на 384 чарунки із щільністю 20000 клітин на чарунку у культуральному буфері.

Аналіз мобілізації Ca^{2+} із застосуванням астроцитів кори головного мозку пацюка:

Після одного дня інкубації клітини змивають буфером для аналізу, який містить: 142мМ NaCl, 6мМ KCl, 1мМ $MgSO_4$, 1мМ $CaCl_2$, 20мМ HEPES, 1г/л глюкози, 0,125мМ сульфінпіразону, pH7,4. Через 60хв. послужавантаження 4μM Fluo-4 (TefLabs, Austin, TX), клітини промивають три рази 50μл буфера ФСБ і знову суспендують в 45μл буфера для аналізу. Потім планшети переносять у пристрій для зчитування флуориметричного зображення із планшетів (ридер) (FLIPR, Molecular Devices, Sunnyvale, CA) для оцінки внутрішньоклітинного припливу кальцію. Після спостереження нульової лінії протягом 10 с, на клітинний планшет додають розчин, що містить 10μM одного із сполук згідно даному винаходу, розведеного буфером для аналізу (15μл 4X розведення), у відсутності або в присутності 300нМ глутамату. В описаних умовах експерименту така концентрація індукує менше 20% від максимальної відповіді на глутамат, і зазначену концентрацію використовують для визначення властивостей сполук згідно даному винаходу як позитивних алостеричних модуляторів. Кінцева концентрація ДМСО при аналізі становить 0,3%. У кожному дослідженні флуоресценцію потім спостерігають як функцію від часу протягом 3хв. й аналізують дані за допомогою Microsoft Excel й GraphPad Prism. Кожну точку даних також вимірюють два рази.

Результати, що наведені на Фіг. 1 представляють дію 10μM сполуки з Прикладу # 29 на первинну культуру клітин кори головного мозку, експресуючих mGluR5, у відсутності або в присутності 300нМ глутамату. Дані представлені як відсоток від максимальної відповіді, спостережуваного при обробці клітин 30μM глутамату. Кожна стовпчаста діаграма являє собою середнє значення й стандартну погрешність середнього для двох вимірів і відображає три незалежних експерименти.

Дані, показані в Прикладі А демонструють, що сполуки, описані в даному винаході самі по собі не роблять впливу на mGluR5. Навпроти, якщо зазначені сполуки застосовують разом з агоністом mGluR5, таким як глутамат, обмірюваний ефект значно підсилюється в порівнянні з ефектом агоніста, узятим окремо в тій же концентрації. Наведені дані показують, що сполуки згідно даному винаходу є позитивними алостеричними модуляторами рецепторів mGluR5 у природних препаратах.

Приклад В

Система аналізу mGluR5 на клітинах НЕК, що експресуючих mGluR5 пацюка

Культура клітин

Позитивну функціональну експресію клітин лінії НЕК-293, стабільно експресуючих щурячий рецептор mGluR5, визначають, вимірюючи внутрішньоклітинні зміни концентрації Ca^{2+} із застосуванням планшетного ридера флуоресцентного зображення (FLIPR, Molecular Devices, Sunnyvale, CA), у відповідь на глутамат або відомі

селективні агоністи й антагоністи mGluR5. Визначено послідовності RT-PCR-продуктів mGluR5 пацюка в клітинах HEK-293 і виявлено, що вони на 100% ідентичні контрольній послідовності mGluR5 пацюка, представлений в Genbank (NM_017012). Клітини HEK-293, експресуючі mGluR5, витримують у середовищі, що містить DMEM, діалізовану сироватку ембріонів великої рогатої худоби (10%), Glutamax™ (2mM), пеніцилін (100 од/мл), стрептоміцин (100 μg/мл), генетицин (100 μg/мл) і гігроміцин-В (40 μg/мл) при 37°C/5% CO₂.

Флуоресцентний клітинний тест на мобілізацію Ca²⁺

Після одного дня інкубації клітини промивають буфером для аналізу, що містить: 142mM NaCl, 6mM KCl, 1mM MgSO₄, 1mM CaCl₂, 20mM HEPES, 1г/л глюкози, 0,125mM сульфінпіразону, pH7,4. Через 60хв. після завантаження 4μM Fluo-4 (TefLabs, Austin, TX), клітини промивають три рази 50μл буфера ФСБ і знову суспендують в 45μл буфера для аналізу. Потім планшети переносять у планшет-ридер флуориметричного зображення (FLIPR, Molecular Devices, Sunnyvale, CA) для оцінки внутрішньоклітинного припливу іонів кальцію. Після спостереження нульової лінії протягом 10 секунд до клітин додають зростаючі концентрації прикладів сполук (від 0,01 до 60μM) згідно із даним винаходом, розведених буфером для аналізу (15μл 4X розведення). Кінцева концентрація ДМСО в тесті становить 0,3%. У кожному дослідженні флуоресценцію потім спостерігають як функцію від часу протягом 3хв. й аналізують дані за допомогою Microsoft Excel й GraphPad Prism. Кожну точку даних також вимірюють два рази.

В описаних умовах експерименту лінія клітин HEK- mGluR5 пацюка здатна безпосередньо визначати позитивні алостеричні модулятори без необхідності спільного застосування глутамату або агоніста mGluR5. Так, DFB, CPPHA й CDPPB, відомі стандартні позитивні алостеричні модулятори, які не активні в культурі астроцитів кори головного мозку пацюка без додавання глутамату (Liu et al (2006) Eur. J. Pharmacol. 536:262-268; Zhang et al (2005) J. Pharmacol. Exp. Ther. 315:1212-1219), в описаній системі активують рецептори mGluR5 пацюка.

Криві концентрація-відповідь для типових сполук згідно із даним винаходом будують із застосуванням програмного забезпечення Prism GraphPad (Graph Pad Inc, San Diego, USA). Криві відповідають чотирьохпараметричному логістичному рівнянню:

$Y = \text{Низ} + (\text{Верх} - \text{Низ}) / (1 + 10^{-(\text{LogEC}_{50} - X) * \text{Кут}})$ Нахилу)

що дозволяє визначити значення EC₅₀.

У Таблиці 1 нижче представлені середні EC₅₀, отримані для щонайменше трьох незалежних експериментів з обраними молекулами, повторених двічі.

Таблиця 1

Приклад	Ca ⁺⁺ перенесення*	Приклад	Ca ⁺⁺ перенесення*
1	++	40	+
2	++	41	+
3	++	42	+
4	++	43	++
5	+++	44	+++
6	+	45	+++
7	++	46	++
8	+	47	++
9	++	48	+
10	++	49	++
11	++	50	++
12	++	51	++
13	++	52	+++
14	++	53	++
15	++	54	+++
16	++	55	+
17	++	56	+++
18	++	57	+
19	++	58	+
20	++	59	+++
21	++	60	+++
22	++	61	+++
23	+++	62	+++
24	++	63	++
25	++	64	+++
26	++	65	++
27	++	66	+++
28	++	67	++
29	+++	68	+++
30	++	69	++
31	+	70	++
32	+++	71	++
33	++	72	++
34	++	73	+
35	++	74	++
36	++	75	++
37	+++	76	++
38	+++	77	+++
39	++		

*Позначення в Таблиці:

+: EC₅₀>10μM

++: 1μмоль<EC₅₀<10μM

+++ : EC₅₀<1μM

Приклад С

Аналіз зв'язування mGluR5

Активність сполук згідно із даним винаходом досліджують відповідно до методики радіолигандного зв'язування із застосуванням цілого головного мозку пацюка й тритийвмісного 2-метил-6-(фенилетил)-пиридину ([³H]-МРЕР) як ліганду, дотримуючись способів, аналогічних описаним в Gasparini et al. (2002) Bioorg. Med. Chem. Lett. 12:407-409 й в Anderson et al. (2002) J. Pharmacol. Exp. Ther. 303 (3) 1044-1051.

Готування мембран:

Кору головного мозку відокремлюють від головного мозку пацюків Sprague-Dawley вагою 200-300г (Charles River Laboratories, L'Arbresle, France). Тканини гомогенізують в 10 обсягах (об'єму) крижаного 50мМ Hepes-NaOH (р 7,4) за допомогою дезінтергатора Polytron (Kinematica AG, Luzern, Switzerland) і центрифугують протягом 30хв. при 40000g. (4°C). Видаляють супернатант і промивають осад двічі шляхом ресуспензування в 10 обсягах 50мМ HEPES-NaOH. Збирають мембрани за допомогою центрифугування й промивають перед остаточним ресуспензуванням в 10 обсягах 20мМ HEPES-NaOH, р 7,4. Визначають концентрацію білка способом Бредфорда (Bio-Rad protein assay, Reinach, Switzerland) з бичачим сироватковим альбуміном як стандарт.

Експерименти по зв'язуванню [³H]-МРЕР:

Мембрани відтаюють і ресуспендують у буфері для зв'язування, що містить 20 мМ HEPES-NaOH, 3мМ MgCl₂, 3мМ CaCl₂, 100мМ NaCl, р 7,4. Конкурентні дослідження проводять шляхом інкубації протягом 1 години при 4°C: 3нМ [³H]-МРЕР (39Кі/ммоль, Tocris, Cookson Ltd, Bristol, U.K.), 50μг мембран і діапазон концентрацій сполук від 0,003 нМ до 30 μМ, при загальному реакційному обсязі 300μл. Неспецифічне зв'язування визначають із застосуванням 30μМ МРЕР. Реакцію припиняють шляхом швидкої фільтрації через скляні фільтрувальні пластини (Unifilter 96-well GF/B filter plates, Perkin-Elmer, Schwerzenbach, Switzerland) з 4х400 μл крижаного буфера за допомогою колектора клітин (Filtermate, Perkin-Elmer, Downers Grove, USA). Радіоактивність визначають за допомогою рідинної скінтіляційної спектрометрії із застосуванням планшетного ридера на 96 чарункових (TopCount, Perkin-Elmer, Downers Grove, USA).

Аналіз даних:

Криві інгібування будують за допомогою програми Prism GraphPad (Graph Pad Software Inc, San Diego, USA). Визначення IC₅₀ виконують на підставі отриманих даних по 8-крапкових кривих концентрація-відповідь із застосуванням нелінійного регресійного аналізу. Обчислюють середні значення IC₅₀, отримані, щонайменше, у трьох незалежних експериментах на обраних молекулах, повторених двічі.

Сполуки відповідно до даної заявки мають значення IC₅₀ у діапазоні менше ніж 100μМ. Приклад # 29 має значення IC₅₀ менше ніж 30μМ.

Результати, показані в Прикладах А, В й С демонструють, що сполуки, описані в даному винаході, являють собою позитивні алостеричні модулятори рецепторів mGluR5 пацюка. Зазначені сполуки активні в природних системах і здатні інгібувати зв'язування прототипного алостеричного модулятора mGluR5 (³H)-МРЕР, який, як відомо, зв'язується далеко від глутаматного центра зв'язування в трансмембранних доменах рецепторів mGluR5 (Malherbe et al (2003) Mol. Pharmacol. 64(4):823-32).

Таким чином, алостеричні модулятори, представлені в даному винаході, як думають, збільшують ефективність впливу глутамату або агоністів mGluR5 на рецептор mGluR5. Тому думають, що

зазначені позитивні алостеричні модулятори будуть корисні для лікування різних неврологічних і психіатричних розладів, пов'язаних з дисфункцією глутамату, описаних тут як такі, що підлягають лікуванню, й інших, які можна лікувати із застосуванням зазначених позитивних алостеричних модулаторів.

Приклад D

Амфетамінова модель шизофренії

Викликане амфетаміном підвищення рухової активності добре відомо й широко застосовно як модель позитивних симптомів шизофренії. Зазначена модель заснована на тім факті, що амфетамін підвищує моторне поведіння й може викликати в людини психотичний стан (Yui et al. (2000) Ann NY Acad Sci 914:1-12). Далі, добре відомо, що викликане амфетаміном збільшення рухової активності блокують антипсихотичні ліки, які ефективні при лікуванні шизофренії (Arnt (1995) Eur J Pharmacol 283:55-62). Зазначені результати демонструють, що викликане амфетаміном збільшення рухової активності є корисною моделлю для перевірки сполук, які можуть бути придатні для лікування шизофренії.

Об'єкти дослідження: Дані дослідження проводять відповідно до принципів відносин й захисту тварин Addex Pharmaceuticals і законами й директивами Франції і Європейського Союзу, що контролюють захист і використання тварин. Самців мишей C57BL6/j (20-30г) у віці 7 тижнів на момент поставки містять групами в умовах контрольованої температури й вологості при 12-годинному циклі світло/темрява протягом, щонайменше, 7 днів перед використанням. Миші мають необмежений доступ до води та їжі, за винятком часу експериментів по руховій активності.

Оцінка локомоторної (рухової) активності: Досліджують вплив сполук на викликану амфетаміном локомоторну активацію в мишей досліджують у пластикових ящиках білих кольорів у формі квадрата 35смх35см зі стінками 40см висотою. Локомоторну активність (ходьба) спостерігають за допомогою системи відеозапису (VideoTrack, Viewpoint, Champagne au Mont d'Or, France), що записує пересування мишей. Миші до дослідження не мають контакту із пристроєм. У день дослідження вводять досліджувану сполуку (10, 30 & 50мг/кг і.р. (внутрібрюшинно)) або носій за 30 хвилин до введення амфетаміну сульфату (3,0мг/кг підшкірно). Відразу після ін'єкції амфетаміну мишей поміщають у ящики для дослідження рухової активності, і протягом 60 хвилин вимірюють їхню рухову активність, обумовлену як пройдена відстань у сантиметрах (см).

Введення сполук: Досліджувану сполуку розчиняють в 5% ДМСО / 20% Твін 80/75% соляному середовищу й вводять в обсязі 10мл/кг. Миші, оброблені носієм замість досліджуваного сполуку, одержують еквівалентний обсяг носія внутрібрюшинно, без додавання сполуки. D-амфетаміну сульфат (Amino AG, Neuenhof, Switzerland) розчиняють у фізіологічному розчині й вводять у дозі 3,0мг/кг підшкірно в обсязі 10мл/кг. Миші, оброблені носієм замість D-амфетаміну, одержують ек-

вівалентний обсяг фізіологічного розчину у виді підшкірної ін'єкції.

Статистичний аналіз: Статистичний аналіз проводять за допомогою статистичного програмного забезпечення GraphPad PRISM (GraphPad, San Diego, CA, USA). Дані аналізують із застосуванням однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA), а потім апостеріорних множинних порівнянь із виправленням Бонферони, коли це доцільно. Рівень вірогідності встановлений при $p < 0,05$.

Дія сполук на викликану амфетаміном рухову активність у мишей

Дані, отримані в описаному експерименті з типовою сполукою, показані на Фіг.2.

Фіг.2 показує, що типова сполука згідно із даним винаходом в дозі 30мг/кг і.р. значно послабляє збільшення рухової активності, викликане амфетаміном ($p < 0,01$, $f = 5,385$, $df = (3, 28)$, $n = 8$ на групу). Вторинний аналіз виявив значний ефект досліджуваної сполуки в дозі 50мг/кг ($p < 0,05$)

Узагальнення даних in vivo

Дані, наведені вище, показують, що типова сполука із Приклада 5 істотно послабляє гіперлокомоторну дію амфетаміну, який є широко розповсюдженою експериментальною моделлю шизофренії на тваринах. Отримані результати підтверджують перспективність сполук Формули I для лікування шизофренії й родинних розладів.

Сполуки згідно із сьогоденням винаходу являють собою алостеричні модулятори рецепторів mGluR5, вони корисні для виробництва лікарських засобів, особливо засобів для запобігання або лікування розладів центральної нервової системи, а також інших розладів, на які впливають зазначені рецептори.

Сполуки відповідно до винаходу можна вводити або окремо, або в сполученні з іншими лікарськими засобами, ефективними при лікуванні згада-

них вище станів.

Приклади композицій

Типовими прикладами рецептур для композицій відповідно до винаходу є наступні:

1) Таблетки

Сполуки із Приклада 1	від 5 до 50мг
Дикальційфосфат	20мг
Лактоза	30мг
Тальк	10мг
Стеарат магнію	5мг
Картопляний крохмаль	до 200мг

У наведеному прикладі сполуки із приклада 1 можна замінити такою же кількістю кожного із сполук, описаних у прикладах з 1 по 78.

2) Суспензія

Водну суспензію для орального введення готують таким чином, щоб кожен 1 мілілітр містив від 1 до 5мг одної з описаних у прикладах сполук, 50мг натрій-карбоксиметилцелюлози, 1мг бензоату натрію, 500мг сорбіту й води до 1мл.

3) Ін'єкції

Парентеральну композицію готують, змішуючи 1,5% по вазі активного компонента відповідно до винаходу з 10% по обсягу пропиленгліколем і водою.

4) Мазь

Сполуки із Приклада 1	від 5 до 1000мг
Стеариловий спирт	3мг
Ланолін	5мг
Білий вазелін	15мг
Вода	до 100мг

У наведеному прикладі сполуки із приклада 1 можна замінити такою же кількістю будь-якої сполуки, описані в прикладах 1-78.

Помірні модифікації не слід розглядати як відхилення від обсягу захисту винаходу. Повинне бути очевидно, що описаний таким чином винахід фахівець може змінювати багатьма способами.

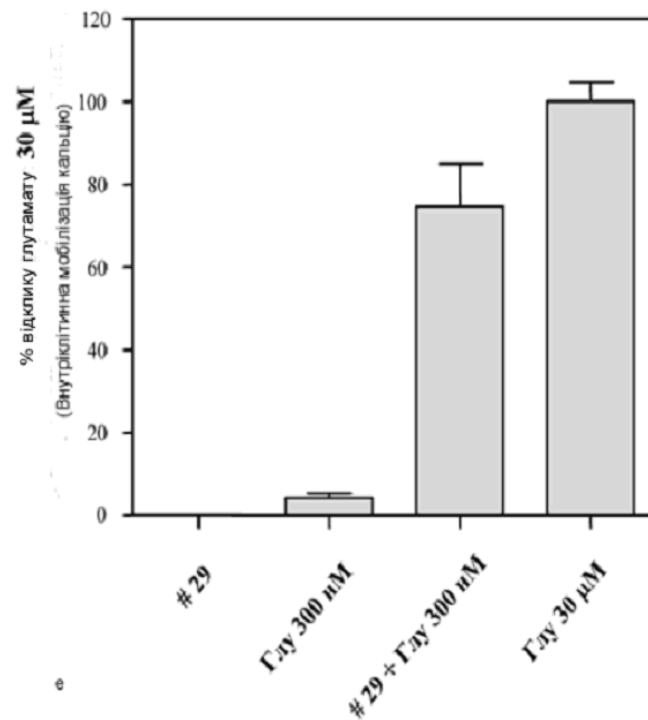


Fig.1

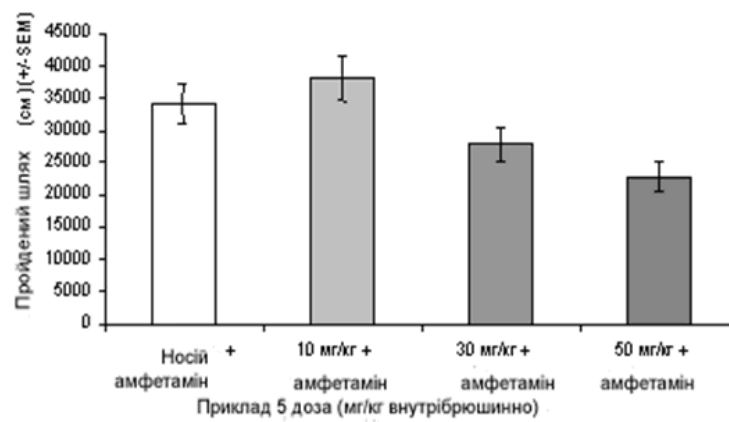


Fig.2